



**HAL**  
open science

# Impact psychologique et compréhension des résultats de l'analyse d'exome dans la maladie d'Alzheimer à début précoce

Victor Wang

► **To cite this version:**

Victor Wang. Impact psychologique et compréhension des résultats de l'analyse d'exome dans la maladie d'Alzheimer à début précoce. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04599992

**HAL Id: dumas-04599992**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04599992v1>

Submitted on 4 Jun 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UFR SANTÉ DE L'UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE**

**Année universitaire 2023-2024**

**THÈSE POUR  
LE DOCTORAT EN MÉDECINE**

Diplôme d'État

WANG Victor

Né le 15 juin 1995 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 19 avril 2024

**Impact psychologique et compréhension des résultats de  
l'analyse d'exome dans la maladie d'Alzheimer à début précoce**

Président du jury : Professeur David MALTÊTE

Directeur de thèse : Professeur David WALLON

Membres du jury : Professeur Gaël NICOLAS

Docteur Aline ZAREA

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2023 - 2024**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Thomas <b>CLAVIER</b>	HCN	Anesthésie-Réanimation
Mr Florian <b>CLATOT</b>	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Sophie <b>DENEUVE</b>	HCN	ORL
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Franck <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian <b>GUISIER</b>	HCN	Pneumologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Vivien <b>HEBERT</b>	HCN	Dermatologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie

Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mr Mourad <b>OULD SLIMANE</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Frédéric <b>ROCA</b>	HCN	Médecine Gériatrique
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien <b>THUREAU</b>	CB	Radiothérapie
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HCN	Rhumatologie

Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mr Kévin <b>ALEXANDRE</b>	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Damien <b>COSTA</b>	HCN	Parasitologie
Mme Ivana <b>DABAJ</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Charlotte <b>DESPREZ</b>	HCN	Physiologie
Mr Pierre <b>DECAZES</b>	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime <b>FONTANILLES</b>	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney <b>GILARD</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Maud <b>ROTHARMEL</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mme Mélanie <b>ROUSSEL</b>	HCN	Médecine d'Urgences
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Noémie <b>MARIE</b>	UFR	Communication
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais
Mme Cécile <b>POTTIER-LE GUELLEC</b>	UFR	Anglais

## II – PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta <b>AL ZALLOUHA</b>	Toxicologie
Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Paul <b>BILLOIR</b> (MCU-PH)	Hématologie Biologique
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b> (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mr Romain <b>COPPEE</b>	Bio-Informatique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Sandrine <b>DAHYOT</b> (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Thomas <b>DUFLOT</b> (MCU-PH)	Pharmacologie



Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mr Henri <b>GONDÉ</b> (MCU-PH)	Pharmacie
Mme Nejla <b>EL GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Virologie
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Biologie Cellulaire
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mr Valentin <b>PLATEL</b>	Pharmacologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie officinale
M. Charles <b>CALTOT</b>	DEUST Pharmacie
Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Christine <b>HAIMET-LEROY</b>	DEUST Pharmacie
Mme Lucile <b>LOUIN</b>	DEUST Officine
Mme Stéphanie <b>LAMOUREUX</b>	DEUST Pharmacie
M. Damien <b>SALAUZE</b>	Pharmacie industrielle

#### **PAU-PH**

M. Pierre <b>BOHN</b>	Radiopharmacie
M. Mikaël <b>DAOUPHARS</b>	Pharmacie

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

M. Eric <b>BARAT</b>	Pharmacie
Mme Marine <b>CAVELIER</b>	Pharmacie
M. Guillaume <b>FEUGRAY</b>	Biochimie Générale
M. Romain <b>LEGUILLON</b>	Pharmacie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – ODONTOLOGIE

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Rénata **KOZYRAKI**

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Anne-Charlotte **BAS**

#### MAST

Mme Isabelle **FONTANILLES**

Mr Romain **JACQ**

Mr Benjamin **SOMMAIRE**



## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Jonathan <b>BRETON</b> (med)	Nutrition
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Loïc <b>MARTIN</b>	Sciences Rééducation et Réadaptation
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### PAU

Mme Léopoldine <b>DEHEINZELIN</b>	Orthophonie
Mme Séverine <b>ROBERT</b>	Orthophonie

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

*À Monsieur le Professeur David Maltête,*

*Pédagogue d'une extraordinaire précision, continûment bienveillant, abordable et plein d'humour,  
Vous m'avez permis de poursuivre durant l'internat des études qui me tenaient à cœur,  
Et vous me faites honneur en présidant ce jury.*

*À Monsieur le Professeur David Wallon,*

*Auprès duquel j'apprends quelque chose à chaque fois que nous nous rencontrons,  
Je mesure le privilège d'avoir réalisé ce travail sous ta direction  
Et de te voir transmettre avec passion ta connaissance des pathologies de la cognition et du comportement.*

*À Monsieur le Professeur Gaël Nicolas,*

*Qui est un modèle pour quiconque veut s'engager dans la recherche, quel qu'en soit le domaine.  
Je suis honoré que tu fasses partie de ce jury.*

*À Madame le Docteur Aline Zarea,*

*Qui enseigne patiemment la rigueur dans le diagnostic des maladies cognitives et la préoccupation vis-à-vis des difficultés qu'elles imposent aux malades et à leurs proches.  
Je suis honoré que tu prennes part à ce jury.*

*À Jean-Philippe Cochin, auquel je témoigne, sans nulle altération à travers les années, mon amitié et mon estime.*

*À Nicolas Mirlink, pour m'avoir tant appris autour de cafés, de croissants et de demandes Trajectoire.*

*À Adèle Didier-Laurent, qui connaît mon poids, à défaut, hélas, d'avoir remporté le lot en chocolat.*

*À Omar Bennani, pour ce qu'il m'a écrit en retour.*

*À Florian Basille, le plus « calme » des neurologues, auprès duquel j'apprenais déjà lorsqu'il était interne, et auprès duquel je continue d'apprendre.*

*À Chérifa Benosman et Emeline Duhamel, pour leur humanité.*

*À Loïc Marguet, dont j'ai eu le bonheur d'admirer pendant six mois le talent et l'élégance.*

*À Alexandre Morin, en compagnie duquel j'ai pris tant de plaisir à visiter les malades à travers les pavillons du Rouvray.*

*À Évelyne Guégan-Massardier, qui donne chaque jour l'exemple d'un médecin ayant le souci des malades.*

*À Aude Triquenot-Bagan qui, je le crains, est le neurologue que je sais le mieux imiter.*

*À Özlem Özkul, pour la rigueur qu'elle transmet et l'empathie dont elle fait montre à l'égard des patients.*

*À tous les neurologues de Rouen et du Havre auprès desquels je tente d'apprendre la neurologie.*

*À Kenza, avec laquelle j'ai traversé ces années. Tu n'as fait rien de moins que d'en changer la figure. Je pressens que nous ne nous débarrasserons pas l'un de l'autre.*

*À Antoine, germanophone et helléniste, qui me prêta renfort sans la moindre hésitation lorsqu'il fallut réfréner un patient menaçant.*

*À Florian, qui sait combien je l'estime. Ça va mieux, d'une certaine manière, quand tu es là.*

*À Zélie, co-interne originaire, avec qui je suis fier d'avoir partagé les mésaventures et joies du commencement.*

*À Audrey, avec laquelle, je l'espère, nous célébrerons bientôt les noces de coton.*

*À Zaur, que j'attends de croiser dans les rues de Berlin.*

*À Andrea et Hugo, avec lesquels j'ai eu la joie de partager le stage le plus étrange et fascinant de mon internat.*

*À tous les internes que j'ai le bonheur de côtoyer : Alexandre, Raphaël, Damien, Paul, Lucie, Laurine, Victor M., Camille, Valentine, Philippine, Aurélie, Alexandra, Kim-Claire, Anne, Lara, Justine.*

*À Camille Charbonnier, pour sa contribution déterminante à ce travail et ses patientes réponses à mes nombreuses questions.*



*Aux amis de longue date qui m'écoutent, années après années, me débattre entre deux mondes.*

*V.,*

Kam, kam.  
Kam ein Wort, kam,  
kam durch die Nacht,  
wollt leuchten, wollt leuchten.

*À 阿姨, toujours.*

*À mes frères qui, en fin de compte, sont pour moi des modèles.*

*À mes parents — nul mot nécessaire.*

# TABLE DES MATIÈRES

Remerciements .....	14
Résumé .....	18
1 Introduction .....	19
1.1 Génétique de la maladie d'Alzheimer .....	19
1.1.1 Mutations de <i>PSEN1</i> , <i>PSEN2</i> et <i>APP</i> .....	19
1.1.2 Facteurs de risque génétiques .....	21
1.2 Enjeux cliniques de l'analyse génétique dans la maladie d'Alzheimer .....	24
1.2.1 Analyse génétique et impact psychologique .....	25
1.2.2 Connaissances générales et compréhension des résultats d'une analyse génétique .....	28
1.2.3 L'analyse génétique dans la maladie d'Alzheimer : aujourd'hui et demain .....	28
2 Article .....	32
Résumé .....	34
Introduction .....	35
Méthodes .....	36
Résultats .....	39
Discussion .....	42
Figures .....	47
Références .....	54
3 Discussion et perspectives .....	58
Bibliographie .....	61

## RÉSUMÉ

*Contexte.* La recherche de mutations pathogènes et de facteurs de risque génétiques modéré à fort pour la maladie d'Alzheimer (MA) est désormais recommandée pour les patients présentant un âge de début précoce, soit  $\leq 65$  ans, et peut s'effectuer de manière complète par l'analyse d'exome. L'impact psychologique de la communication des résultats génétiques chez des patients avec MA, ainsi que la compréhension de l'information génétique par les patients et leurs aidants, n'ont pas été examinés jusqu'ici.

*Méthode.* Nous avons évalué les symptômes liés à l'anxiété et à la dépression, les affects positifs et négatifs, ainsi que la compréhension de l'information génétique, en utilisant des échelles spécifiques validées, la HADS et la PANAS, ainsi qu'une échelle de connaissances conçue spécifiquement pour l'étude, chez 700 patients atteints de MA ayant bénéficié d'une analyse d'exome, dont 87 % atteints de MA à début précoce. Les participants étaient évalués en amont du test génétique, lors de la communication des résultats et lors d'une visite de suivi à 6-12 mois.

*Résultats.* À l'inclusion, 577 sujets ont rempli la HADS, 546 ont rempli la PANAS et 589 l'échelle de connaissances. Lors de la communication des résultats, 316 ont rempli la HADS, 308 ont rempli la PANAS et 316 l'échelle de connaissances. À la visite de suivi, 153 ont rempli la HADS, 149 ont rempli la PANAS et 153 l'échelle de connaissances. Nous n'avons pas observé d'impact significatif des résultats de l'analyse d'exome sur l'anxiété, la dépression, les affects positifs et négatifs après la communication des résultats. D'autre part, nous n'avons pas constaté d'amélioration significative des connaissances génétiques concernant la MA après la communication des résultats.

*Conclusion.* La communication des résultats de l'analyse d'exome ne semble pas avoir d'impact significatif sur l'anxiété, la dépression, les affects positifs et négatifs, ni sur la compréhension de la génétique de la MA, chez des patients atteints de MA à début précoce.

Mots-clés : génétique ; exome ; Alzheimer ; psychologique ; anxiété ; dépression ; compréhension.

# 1 Introduction

## 1.1 Génétique de la maladie d'Alzheimer

Première cause de trouble neurocognitif majeur, la maladie d'Alzheimer (MA) affecte plus de 32 millions de personnes dans le monde (Gustavsson et al. 2023). S'il reste difficile pour le moment d'établir les causes expliquant la majorité des cas, la part liée à l'héritabilité est estimée supérieure à 70 % grâce aux études de jumeaux (Gatz et al. 2006). Les progrès considérables réalisés au cours des trois dernières décennies ont permis d'en apercevoir l'architecture génétique qui comprend, d'une part, des mutations pathogènes très rares dans les gènes *PSEN1*, *PSEN2* et *APP*, responsables de formes autosomiques dominantes de MA, et, d'autre part, des facteurs de risque génétiques, contribuant à différents degrés au développement de la maladie, en s'intégrant à un déterminisme multifactoriel. L'identification de variants génétiques dans la MA permet tant d'approfondir la compréhension des processus physiopathologiques de la maladie que de mettre au jour de nouvelles possibilités thérapeutiques.

### 1.1.1 Mutations de *PSEN1*, *PSEN2* et *APP*

Les mutations pathogènes, ou causales, rendent compte de moins de 1 % de la totalité des cas de MA (Lanoiselée et al. 2017). Elles sont le plus souvent à l'origine d'une MA à début précoce, c'est-à-dire débutant à l'âge de 65 ans ou moins. À l'exception de quelques variants, la pénétrance est donc complète avant 65 ans. L'enquête familiale permet d'en suspecter la présence, de sorte que la survenue de deux cas de MA à début précoce au sein d'une même famille, sur deux générations différentes, augmente la probabilité de mettre en évidence une mutation causale de 10 à 15 % des cas (Nicolas 2024).

Situé sur le chromosome 14, *PSEN1*, codant pour la protéine préséniline 1 appartenant au complexe  $\gamma$ -sécrétase, est le gène le plus fréquemment en cause dans les formes monogéniques de MA dont il constitue 66 % des cas (Nicolas 2024). *PSEN1* comporte plus de 200 mutations pathogènes connues à ce jour, répertoriées sur AlzForum Mutations, qui ont en commun de perturber la fonction carboxypeptidase du complexe  $\gamma$ -sécrétase, entraînant une augmentation de la proportion des formes longues du peptide A $\beta$ , lesquelles s'agrègent plus facilement,

favorisant ainsi la formation de plaques amyloïdes. L'âge de début moyen de la maladie est de 44.4 ans, associé à une variabilité importante (Ryman et al. 2014; Lanoiselée et al. 2017). Bien que le phénotype le plus fréquent demeure le syndrome amnésique typique de la MA, des présentations atypiques sont également retrouvées, telles que le variant frontal de la MA (Wallon et al. 2012; Lerner 2013; Lanoiselée et al. 2017), le variant logopénique (Ryman et al. 2014) ou même le variant postérieur (Saint-Aubert et al. 2013; Agüero et al. 2021). On observe par ailleurs une augmentation du risque de crises épileptiques dont la précocité et la fréquence sont accrues par rapport à la maladie d'Alzheimer à début tardif. Le risque épileptique apparaît d'autant plus élevé que certains domaines spécifiques de *PSENI* sont touchés (Zarea et al. 2016). En outre, une paraparésie spastique est observée dans 10 % des cas (Wallon et al. 2012).

Localisé sur le chromosome 1, *PSEN2* (*presenilin 2*) est le gène le plus rarement impliqué dans les formes monogéniques de MA, pour seulement 4 % des cas (Nicolas 2024). Tout comme *PSENI*, il code pour une préséniline qui agit comme sous-unité catalytique du complexe  $\gamma$ -sécrétase. L'âge moyen au début de la maladie est de 53.9 ans, quoiqu'il connaisse également une grande variabilité (Lanoiselée et al. 2017), avec le plus souvent une présentation amnésique.

Le gène *APP* (*amyloid precursor protein*), situé sur le chromosome 21, est touché par des mutations pathogènes ainsi que des duplications responsables de la MA. Selon qu'elles concernent le site de clivage de la  $\beta$ -sécrétase, de la  $\gamma$ -sécrétase, ou la partie centrale du peptide  $A\beta$ , les mutations ponctuelles d'*APP* peuvent entraîner respectivement une production accrue de peptides  $A\beta$ , une augmentation de la proportion de forme longues, ou une diminution du clivage non-amyloïdogène par l' $\alpha$ -sécrétase. Les mutations d'*APP* représentent 21 % des formes autosomiques dominantes (Nicolas 2024). L'âge moyen au début des symptômes est de 50.9 ans dans le cas des mutations ponctuelles d'*APP* (Lanoiselée et al. 2017). Par l'agrégation qu'ils provoquent dans les parois vasculaires, certains variants engendrent fréquemment une angiopathie amyloïde cérébrale (AAC), entraînant notamment des saignements intracrâniens sous la forme de microsaignements intraparenchymateux, d'hématomes intracérébraux, sous-arachnoïdiens ou d'hémorragie corticale superficielle (Revesz et al. 2009). Le gène *APP* peut aussi être impliqué dans les formes autosomiques dominantes de MA par une variation du nombre de copies de ce gène. Les duplications d'*APP* représentent 9 % des cas (Nicolas 2024) et il existe un cas rapporté de triplication (Grangeon et al. 2021). Elles entraînent une expression accrue de la protéine APP et donc une augmentation de la production totale du peptide  $A\beta$  (Pottier et al. 2012). Cette situation se produit également en cas de trisomie 21, entraînant le

développement d'une maladie d'Alzheimer à début précoce chez presque tous les patients (Snyder et al., 2020). Dans les duplications d'*APP*, la présentation clinique est le plus souvent amnésique, avec un début moyen à 51.1 ans ; l'AAC est également plus fréquente dans ce cas, de même que les crises épileptiques précoces (Grangeon et al. 2023).

L'identification d'un variant pathogène dans les gènes *PSEN1*, *PSEN2* ou *APP* chez un patient comporte ainsi des implications familiales majeures, dès lors que ce variant est susceptible d'être transmis à chaque enfant avec un risque de 50 %. Comme nous l'aborderons plus bas, il incombe au patient d'informer les membres de sa famille de la découverte d'une telle mutation, conformément à la loi de bioéthique de 2011 (cf. article L1131 du Code de la santé publique). Les apparentés ont alors la possibilité de recourir au conseil génétique lorsqu'ils sont majeurs : au sein d'un service spécialisé en génétique clinique, ces personnes asymptomatiques reçoivent, à l'occasion de plusieurs consultations pluridisciplinaires, une information détaillée sur la maladie, son mode de transmission et le risque pour la descendance, et se voient accompagnées dans leur souhait de connaître ou d'ignorer leur statut de porteur ou non de la mutation pathogène, autrement dit, d'accéder ou non à un diagnostic présymptomatique. En outre, la MA de forme autosomique dominante figure sur la liste des indications au diagnostic préimplantatoire (DPI) établie par l'Agence de la biomédecine. À ce titre, il est possible pour de futurs parents dont l'un est porteur d'une mutation causale de MA, de demander un diagnostic génétique sur un embryon issu d'une fécondation in vitro, afin de garantir l'absence de la mutation chez le futur enfant.

### 1.1.2 Facteurs de risque génétiques

Les facteurs de risque génétiques de MA contribuent à différents degrés au développement de la MA. En les caractérisant selon leur fréquence et leur impact, on distinguera les variants fréquents à effet modéré à fort, représentés par l'allèle  $\epsilon 4$  du gène *APOE*, les variants fréquents à effet faible, identifiés au travers des *genome-wide association studies* (GWAS), et les variants rares à effet modéré à fort. N'étant ni nécessaires, ni suffisants pour développer la MA, les facteurs de risque génétiques ne peuvent être utilisés au titre du conseil génétique pour déterminer le risque individuel chez un individu porteur asymptomatique. Leur identification s'avère en revanche déterminante pour mieux appréhender la complexe étiologie de la MA. La figure 1 synthétise la distribution de l'ensemble des variants génétiques associés à la MA selon

la fréquence allélique en population générale et le risque qu'ils confèrent.



Figure 1, issue de Nicolas, *Curr. Opin. Neurol.*, 2024 : les variants associés à la MA sont représentés en fonction de leur fréquence (en abscisse) et de leur effet sur le risque de développer la maladie (en ordonnée), qu'il s'agisse d'un risque accru ou d'un effet protecteur. GWAS : *genome-wide association studies*.

L'allèle  $\epsilon 4$  du gène *APOE*, aussi noté *APOE4*, est le plus important facteur de risque génétique de MA et le plus anciennement découvert (Strittmatter et al. 1993). Fortement exprimée dans le cerveau et impliquée dans le métabolisme lipidique, l'apolipoprotéine E se

décline en trois isoformes codées par les allèles  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  et  $\epsilon 4$  du gène *APOE* localisé sur le chromosome 19. Si la fréquence de l'allèle  $\epsilon 4$  connaît une grande variabilité en fonction de l'origine géographique, 2.7 % de la population générale caucasienne âgée de 60 ans s'avère porteur homozygote  $\epsilon 4/\epsilon 4$  et 26.8 % présente un génotype  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (McKay et al. 2011). Chez les sujets atteints de MA issus d'Europe du Nord, 14.1 % présente un génotype homozygote  $\epsilon 4/\epsilon 4$  (Ward et al. 2012). Comparé à l'allèle  $\epsilon 3$ , le plus fréquent, et à l'allèle  $\epsilon 2$ , associé à un effet protecteur, l'allèle  $\epsilon 4$  entraîne notamment une plus faible clairance d'A $\beta$ , facilitant secondairement son agrégation (Castellano et al. 2011; Hashimoto et al. 2012). Il a été récemment montré qu'*APOE4* était également à l'origine d'une production accrue de A $\beta$  (Huang et al. 2017). La présence d'un seul allèle  $\epsilon 4$  multiplie le risque de MA par 3.2, tandis que le génotype homozygote  $\epsilon 4/\epsilon 4$  en multiplie le risque par 14.9, en comparaison du génotype  $\epsilon 3/\epsilon 3$  pris comme référence (Farrer et al. 1997). À l'âge de 85 ans, le risque de présenter une MA chez les porteurs d'un génotype  $\epsilon 4/\epsilon 4$  est de 51 % pour les hommes et 60 % pour les femmes (Genin et al. 2011). Par ailleurs, la présence d'un allèle *APOE4* est associée à un âge de début plus précoce. Le génotypage *APOE* n'a en revanche aucune utilité dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (Mayeux et al. 1998; Tsuang et al. 1999) mais il est associé également à la survenue plus fréquente de complications iatrogènes (inflammatoires ou hémorragiques) des futurs traitements anti-amyloïdes (Jeffrey Cummings 2023).

De nombreux variants communs à effet modeste ont été détectés au travers des GWAS, méthode analysant un nombre considérable de variations polymorphiques sur le génome en vue d'identifier des loci associés à un trait phénotypique – dans le cas présent, une augmentation du risque de MA par rapport à des individus témoins. Bien que ces polymorphismes (fréquence > 1 %) soient chacun dotés d'un effet limité (OR autour de 1), leur identification conduit à mettre en avant certaines voies biologiques impliquées, approfondissant ainsi notre compréhension des mécanismes physiopathologiques de la MA. Récemment, la plus vaste étude effectuée par GWAS a permis de confirmer 33 loci déjà connus et d'en découvrir 42 nouveaux (Bellenguez et al. 2022).

Parallèlement, des variants rares à effet modéré à fort sur le risque de MA, ont été identifiés dans les gènes *SORL1*, *TREM2*, *ABCA1*, *ABCA7* et *ATP8B4*. Il sera ici brièvement décrit l'association des deux premiers avec la MA. Certains variants rares de *TREM2*, gène précédemment identifié pour la maladie de Nasu-Hakola, entraînent une augmentation du risque de MA. La variation entraînant une substitution p.Arg47His, notamment, augmente le risque de



MA selon un OR de 5.05 avec une fréquence allélique de 0,3 % en population générale (Jonsson et al. 2013; Guerreiro et al. 2013). *SORL1* code pour une protéine intervenant par plusieurs mécanismes dans la physiopathologie du peptide A $\beta$ . Elle est impliquée tout d'abord dans le recyclage d'APP, qu'elle redirige vers l'appareil de Golgi, limitant ainsi la voie amyloïdogène qui se produit dans le réticulum endoplasmique (Rogaeva et al. 2007). Cette même protéine est aussi impliquée dans la fixation des peptides amyloïdes intracellulaires, facilitant leur dégradation vers le lysosome (Caglayan et al. 2012). Il pourrait également exister un rôle dans la recapture microgliale du peptide au niveau extracellulaire (Liu et al. 2020). Les variations actuellement rapportées entraînent une perte de fonction plus ou moins importante de la protéine, expliquant son lien avec la maladie. Par comparaison à une population d'individus cognitivement sains, on observe une proportion bien plus grande d'individus porteurs de variants délétères de *SORL1* en cas de MA, de sorte qu'en cumulant les mutations biologiquement les plus délétères (non-sens, décalage du cadre de lecture, modification des sites d'épissage, substitutions non synonymes prédites délétères par des logiciels informatiques de prédiction), on constate un surrisque de MA lié à *SORL1* selon un OR de 5.03 (Nicolas et al. 2016). De façon intéressante, les variations répertoriées du gène *SORL1* ne confèrent pas toutes le même risque vis-à-vis de la maladie. Certaines variations, notamment responsables d'une perte complète de la fonction protéique, entraînent un risque très élevé avec des OR > 30 (Campion et al. 2019). Enfin il est important de souligner que son impact peut s'avérer considérable en association avec d'autres facteurs de risque, dans la mesure où les sujets porteurs à la fois d'un variant perte-de-fonction de *SORL1* et d'un génotype *APOE*  $\epsilon 4/\epsilon 4$  semblent avoir une probabilité de 100 % de développer une MA à l'âge de 70 ans (Schramm et al. 2022). Cette situation est le reflet de mécanismes oligogéniques dans la MA d'intérêt grandissant pour la prise en charge des patients, des familles et d'éventuelles futures stratégies de prévention.

## **1.2 Enjeux cliniques de l'analyse génétique dans la maladie d'Alzheimer**

Les recherches consacrées à l'architecture génétique de la MA s'accompagnent d'applications cliniques qui portent des enjeux diagnostiques et thérapeutiques, mais aussi médico-économiques et psycho-sociaux. C'est cette dernière dimension qu'interroge la présente étude, en explorant deux aspects : d'une part, l'impact psychologique et affectif de la

communication du résultat de l'analyse génétique chez les patients, en particulier sur les symptômes d'anxiété et de dépression ; d'autre part, la compréhension de cette information génétique par le patient et/ou son aidant. La réflexion sur les pratiques de diagnostic moléculaire dans la MA ne saurait négliger ces implications cliniques qui apparaissent déterminantes pour les patients et leurs proches.

### 1.2.1 Analyse génétique et impact psychologique

Les conséquences psychologiques des résultats d'analyses génétiques ont fait l'objet de travaux encore peu nombreux, s'inscrivant ou non dans le champ des maladies neurodégénératives. Nous décrivons ici brièvement les trois cadres les plus en lien avec cette étude : les cancers gynécologiques héréditaires, la maladie de Huntington et enfin le cas du génotypage de l'*APOE* dans la MA. Les deux premières situations apparaissent intéressantes en ce qu'elles explorent la question des maladies monogéniques avec ou sans sanction thérapeutique, la seconde entraînant une pathologie neurodégénérative avec expression cognitive. La dernière touche spécifiquement à la MA mais concerne le seul facteur de risque *APOE*.

L'impact psychologique des tests génétiques a été initialement étudié chez des patientes présentant des cancers héréditaires du sein et de l'ovaire impliquant les gènes de susceptibilité *BRCA1* et *BRCA2*. La majorité des études ne met pas en évidence d'effet néfaste à long terme sur les symptômes d'anxiété et de dépression. Si une étude révèle une augmentation de ces symptômes chez les porteurs d'une mutation *BRCA1/2* à 2 semaines de la communication des résultats (van Roosmalen et al. 2004), d'autres études ne montrent pas de modification à 6 semaines de l'annonce des résultats en comparaison aux sujets non porteurs (Reichelt et al. 2004), ni à 6 mois (Schwartz et al. 2002). Lerman et al. ont observé une diminution significative des symptômes dépressifs chez les patients non porteurs de mutation *BRCA1/2* à 1 mois de la communication de leur statut génétique, comparés aux patients porteurs et aux sujets non testés ; en revanche, les patients porteurs ne manifestaient pas d'accroissement des symptômes dépressifs. Il est ici question de sujets ayant bénéficié d'une analyse génétique alors qu'ils souffraient d'un cancer du sein ou de l'ovaire. Concernant les individus asymptomatiques ayant réalisé une recherche de mutation *BRCA1/2*, les études ne montrent pas de modification significative après la réception des résultats, quel que soit le statut génétique (Lerman et al.

1996; Lodder et al. 2001; Schwartz et al. 2002; van Roosmalen et al. 2004; Smith et al. 2008).

Dans le cas de la maladie de Huntington, la majorité des études examinant l'impact de l'analyse génétique chez des sujets à risque au stade présymptomatique ne révèle pas davantage de différence significative entre les porteurs et les non-porteurs, s'agissant des symptômes d'anxiété, de dépression ou des idées suicidaires (Decruyenaere et al. 1997; Robins Wahlin et al. 2000; Horowitz et al. 2001; Timman et al. 2004). Certaines études montrent une recrudescence d'anxiété et de dépression au cours du suivi à 18-24 mois après la communication du résultat chez les porteurs, quoique les auteurs se soient demandé si ces symptômes ne s'inscrivaient pas également dans l'évolution de la maladie (Witjes-Ané et al. 2002; Larsson et al. 2006).

Concernant l'impact de la détection de variants génétiques dans la MA, les principales contributions ont été faites par la série d'étude intitulée *Risk Evaluation and Education for Alzheimer's Disease* (REVEAL), qui a examiné l'effet de la communication du statut *APOE* sur une population saine ou présentant un trouble cognitif léger. Dans une étude portant sur des sujets sains répartis en deux groupes, l'un recevant le résultat de son génotypage *APOE* et l'autre non, aucune différence n'était observée entre les deux groupes au niveau des symptômes d'anxiété ou de dépression à 6 semaines, 6 mois, et 1 an après l'annonce du résultat (Green et al. 2009). Au sein du groupe recevant le résultat, les sujets ne portant pas d'allèle  $\epsilon 4$  manifestaient un moindre stress lié au test génétique, par rapport aux porteurs d'un allèle  $\epsilon 4$ , selon les scores de l'échelle *Impact of Events Scale* (IES). Par ailleurs, une étude réalisée sur une population de sujets présentant un trouble cognitif léger n'a pas montré d'augmentation significative de l'anxiété ou de la dépression chez les sujets recevant le résultat de leur génotype *APOE*, qu'ils aient un statut de porteur ou non de l'allèle  $\epsilon 4$  (Christensen et al. 2020). Les changements comportementaux induits par le statut *APOE* ont par ailleurs été étudiés dans une étude comparant un groupe de sujets sains recevant un génotype *APOE4* et un groupe négatif pour *APOE4* (Chao et al. 2008). Une brochure remise à chaque participant énumérait un large nombre de mesures à visée « préventive » de la MA présentées, dont certaines alors en cours d'évaluation (prise de vitamine E, traitement hypocholestérolémiant, etc.) – aucune n'étant présentée comme une mesure pouvant prévenir définitivement la survenue de la maladie. Les auteurs ont observé que les individus du groupe *APOE4* étaient davantage susceptibles d'adopter une mesure comportementale « préventive », de trois types : changement diététique, activité physique, changement médicamenteux – la prise de vitamine E s'avérait la mesure la

plus fréquemment adoptée (Chao et al. 2008). Dans l'ensemble, REVEAL s'inscrit dans le contexte d'une démocratisation des tests génétiques, notamment aux États-Unis, où le génotypage de l'*APOE* est désormais proposé par des sociétés privées à l'instar de 23andMe, depuis son autorisation par la FDA. En France, la réglementation n'autorise pas une telle pratique dans l'intérêt des personnes. En effet l'arrêté du 20 juin 2013 complété par l'arrêté du 8 décembre 2014 stipule que « l'utilité médicale des tests de susceptibilité n'est pas établie ». En pratique, l'ensemble des variations génétiques considérées comme des facteurs de risque génétiques ne sont pas accessible ni au conseil génétique ni au diagnostic moléculaire présymptomatique.

Les études précédemment réalisées n'ont toutefois pas examiné l'impact psychologique produit par le résultat d'une analyse génétique chez des patients atteints de MA. Pourtant, il est envisageable qu'un diagnostic moléculaire indiquant la présence ou non d'une cause monogénique ou d'un facteur de risque puisse entraîner des implications significatives chez les patients : le risque ou l'absence de risque de transmission d'un variant pathogène à la descendance ; la nécessité, le cas échéant, d'informer les membres de la famille de la présence d'un tel variant ; l'identification ou non d'un élément explicatif ou ayant contribué à une maladie qui demeure sinon indéterminée quant à sa cause, en particulier pour des patients atteints de MA à début précoce. Cette question est particulièrement d'actualité avec l'avènement de traitements spécifiques anti-amyloïde dans la MA. En effet, les études pivotales des principales molécules dont certaines sont déjà approuvées par la FDA – aducanumab (Budd Haeberlein et al. 2022) et lecanemab (Van Dyck et al. 2023) – ou en attente de réponse – donanemab (Sims et al. 2023) – ont montré un risque accru de survenue d'événements indésirables potentiellement sévères appelé ARIA (pour *amyloid-related imaging abnormalities*) chez les individus porteurs d'un génotype *APOE4* (Jeffrey Cummings 2023). La balance bénéfice-risque de ces traitements est inversement corrélée au nombre d'allèles *APOE4* portés par le patient. Il en résulte des recommandations de génotypage *APOE* systématique chez tous les patients avant la mise en route d'un tel traitement (J. Cummings et al. 2022; 2023). L'étude de l'impact psychologique de l'analyse génétique dans la MA doit donc permettre de vérifier les effets de ces implications, que la communication des résultats soit suivie d'un bénéfice, d'une absence d'effet ou au contraire de conséquences délétères, pouvant alors justifier d'interventions appropriées.

## **1.2.2 Connaissances générales et compréhension des résultats d'une analyse génétique**

Les connaissances générales sur les concepts et les techniques de génétique ont fait l'objet de sondages dans la population générale (Henneman, Timmermans, et van der Wal 2004; Molster et al. 2009; Hui et al. 2021). Dans l'étude ClinSeq, les connaissances liées au séquençage génomique ont été évaluées avant et après une visite à visée éducative auprès d'un conseiller génétique : les auteurs ont observé, d'une part, que l'état des connaissances avant la session d'information était influencé par le niveau d'éducation et le groupe ethnique, et d'autre part qu'une augmentation significative des connaissances survenait à la suite de la visite, quelles que soient les caractéristiques socio-démographiques (Kaphingst et al. 2012). Chez des sujets bénéficiant de l'analyse d'un panel de gènes associés au risque de cancer du sein, le niveau des connaissances génétiques, évalué par un questionnaire adapté de l'étude ClinSeq, s'élevait également à la suite d'une séance de conseil génétique effectuée en amont du test génétique (Bradbury et al. 2016). De même, dans la démence fronto-temporale (DFT), des sujets asymptomatiques présentaient bien une amélioration des connaissances sur les formes familiales de DFT à la suite d'une session de conseil génétique (Wong et al. 2021).

Aucune évaluation de ce type, à notre connaissance, n'a été réalisée dans le cadre de la MA. Il apparaît pourtant nécessaire d'investiguer la manière dont les patients comprennent l'information génétique qui leur est livrée. Les troubles cognitifs inhérents à la pathologie peuvent impacter cette compréhension, selon la sévérité des symptômes. Le relais d'information peut se faire via l'aidant ou l'informant principal qui accompagne le patient en consultation. En cas d'identification d'une mutation causale, il incombe au patient, ou à la personne désignée dans le consentement génétique, d'informer les membres de la famille potentiellement concernés, conformément à la loi de bioéthique de 2011 (cf. article L1131 du Code de la santé publique). Il est néanmoins possible de confier au médecin la tâche de communiquer cette information aux apparentés. La compréhension de l'information génétique par le patient constitue donc un des enjeux du diagnostic génétique. S'intéresser, par ailleurs, à la compréhension du résultat génétique par l'aidant s'avère pertinent pour une maladie qui, à l'évidence, peut compromettre celle du patient.

## **1.2.3 L'analyse génétique dans la maladie d'Alzheimer : aujourd'hui et demain**

La présente recherche accompagne l'évolution des recommandations sur l'analyse

généétique dans la MA émises par le Centre National de Référence pour les Malades Alzheimer Jeunes (CNR-MAJ), telles qu'elles sont formulées par Nicolas et al. en 2024. Ces recommandations sont issues de l'étude principale ECASCAD (*Exome – Clinical Application of Sequencing in Alzheimer Disease*), qui a procédé à l'analyse des exomes de 700 patients atteints de MA issus de toute la France, dont 87 % de MA de début précoce ( $\leq 65$  ans) et 13 % de MA de début tardif, jusqu'à 75 ans. Il ne s'agit pas ici d'en rapporter les résultats détaillés (pour davantage de précisions, cf. Nicolas et al., 2024) mais il est important de souligner que 21 patients porteurs de mutations pathogènes ou probablement pathogènes ont été identifiées dans la cohorte complète, et ce exclusivement chez les patients atteints de MA à début précoce, soit 3.5 % de cette population spécifique. Chez les patients de ce groupe qui étaient issus de familles comportant un antécédent familial de MA de début précoce au sein d'une génération différente, le taux de détection de variant pathogène s'élevait à 11.6 %. Par ailleurs, chez les patients non porteurs d'une mutation causale, au moins un facteur de risque génétique modéré à fort était retrouvé chez 69 % des patients.

De façon très synthétique, le séquençage de nouvelle génération (NGS) de l'exome est une technique permettant l'analyse simultanée de toutes les régions codantes de l'ADN (exons), représentant environ 1-2 % du génome humain. Cette méthode repose sur la fragmentation de l'ADN génomique, suivi de l'enrichissement des régions exomiques à l'aide de sondes spécifiques. Les fragments d'ADN capturés sont ensuite séquencés en parallèle grâce à des plateformes de séquençage à haut débit. Les séquences obtenues sont analysées informatiquement pour aligner les lectures sur le génome de référence et identifier les variations génétiques, telles que les mutations ponctuelles ou les variations du nombre de copies. Cette approche permet une exploration exhaustive des gènes connus pour être impliqués dans des maladies rares ou complexes et offre un potentiel diagnostique considérable. Avec l'évolution des technologies NGS, le coût et le temps nécessaires pour le séquençage de l'exome ont considérablement diminué, rendant cette technique accessible pour des applications cliniques. L'analyse d'exome apparaît comme un outil pertinent pour la recherche de variants associés à la MA en contexte clinique. À la fois en termes de rapidité diagnostique et de coût, il est possible, à partir des données du séquençage d'exome, de procéder en une seule étape à l'identification et à l'interprétation de variants dans un large panel de gènes impliqués dans la maladie, et ce dans un délai compatible avec la prise en charge clinique, tout en disposant des données complètes de séquençage si une nouvelle analyse devait s'avérer utile à l'avenir, notamment pour la découverte ou la validation de nouveaux gènes associés à la MA.

À la lumière des résultats de l'étude ECASCAD, des données précédemment recueillies et de la littérature, le CNR-MAJ recommande désormais de réaliser une analyse génétique des gènes impliqués dans les formes autosomiques dominantes à tous les patients touchés par une MA de début précoce ( $\leq 65$  ans), au lieu d'en restreindre l'indication aux patients issus de familles présentant deux cas de MA à début précoce, ainsi qu'aux patients ayant débuté leur maladie à 50 ans ou moins, comme c'était le cas jusqu'alors. Cette modification de la stratégie clinique est d'abord justifiée par les implications majeures du diagnostic génétique pour les apparentés, et donc son impact déterminant pour le conseil génétique. Elle intervient ensuite dans le contexte de l'émergence de traitements de type « disease-modifying » dans la MA (McDade et al. 2022; Van Dyck et al. 2023). En effet, dans la perspective hypothétique de la mise en œuvre précoce de tels traitements chez des sujets porteurs d'une mutation pathogène au stade présymptomatique, voire chez des sujets présentant une combinaison oligogénique à fort risque, l'identification des variants génétiques associés à la MA revêt une utilité croissante dès lors qu'il est possible de prédire de manière relativement précise l'apparition des symptômes à l'échelle individuelle. Dans ce contexte, il n'apparaît plus pertinent de restreindre l'analyse génétique aux seuls critères généalogiques ou d'âge de début avant 50 ans chez les cas sporadiques (Nicolas et al. 2024). De son côté, la MA de début tardif ne justifie pas d'une recherche à titre systématique, en raison du caractère exceptionnel des mutations pathogènes dans ce groupe et de leur association à une pénétrance incomplète (Carter et al. 1992; Rossi et al. 2004; Ryman et al. 2014). Il demeure possible de proposer une analyse génétique au cas par cas selon les données cliniques et l'enquête familiale. Les investigations par séquençage à haut débit de l'exome, réalisées dans le cadre d'ECASCAD, ont abouti à une remise de résultats dans un délai moyen de 5.6 mois et démontrent qu'il n'existe pas d'obstacle technique ou logistique à cette stratégie clinique à l'échelle nationale. En outre, quoiqu'elle ne représente pas le même enjeu en termes de conseil génétique, l'identification de facteurs de risque génétiques à effet modéré à fort peut s'avérer significative pour les patients et leurs proches. Dans une certaine mesure, elle apporte une information sur leur contribution potentielle à l'étiologie de la maladie, à propos de laquelle ces derniers s'interrogent fréquemment, à plus forte raison lorsque la MA a débuté à un âge précoce.

Pour répondre à ces multiples questionnements cliniques, il apparaît ainsi pertinent d'examiner l'impact psychologique que l'analyse génétique exerce sur les patients et leurs proches, ainsi que la manière dont ceux-ci comprennent l'information génétique qui leur est

livrée. L'étude de ces dimensions, susceptibles de modifier notre regard sur les conditions de l'analyse génétique dans la MA, est l'objet de l'article qui suit.



## 2 Article

### Psychological impact and understanding of exome analysis results in early-onset Alzheimer's disease

Victor Wang<sup>1</sup>, Camille Charbonnier<sup>2</sup>, Pascal Antoine<sup>3</sup>, Aline Zarea<sup>1</sup>, Morgane Lacour<sup>1</sup>, Catherine Schramm<sup>2</sup>, David Maltête<sup>4</sup>, Guillaume Ballan<sup>5</sup>, Serge Belliard<sup>6,7</sup>, Marie Benaiteau<sup>8</sup>, Stéphanie Bombois<sup>9,10</sup>, Claire Boutoleau-Bretonnière<sup>11</sup>, Pascaline Cassagnaud<sup>3</sup>, Yaohua Chen<sup>3</sup>, Emmanuel Cognat<sup>12</sup>, Philippe Couratier<sup>13</sup>, Benjamin Cretin<sup>14</sup>, Charlotte Crinquette<sup>3</sup>, Benoît Delpont<sup>15</sup>, Giulia Diemert<sup>16</sup>, Frédérique Etcharry-Bouyx<sup>17</sup>, Maité Formaglio<sup>18</sup>, Anne Gainche-Salmon<sup>19</sup>, Mathilde Graber<sup>15</sup>, Julien Gueniat<sup>15</sup>, Lorraine Hamelin<sup>20</sup>, Thérèse Jonveaux<sup>21</sup>, Catia Khoumri<sup>15</sup>, Hélène-Marie Lanoiselée<sup>22</sup>, Isabelle Le Ber<sup>9,10</sup>, Amélie Leblanc<sup>23,24</sup>, Thibaud Lebouvier<sup>3</sup>, Marie-Anne Mackowiak<sup>3</sup>, Olivier Martinaud<sup>6,25</sup>, Sophie Mohr<sup>15</sup>, Pauline Olivieri<sup>26,27,28</sup>, Jérémie Pariente<sup>8</sup>, Hélène Pouclet-Courtemanche<sup>16</sup>, Adeline Rollin-Sillaire<sup>3</sup>, Carole Roué-Jagot<sup>26,27,28</sup>, Mathilde Sauvée<sup>29</sup>, Olivier Vercruyse<sup>30</sup>, Gaël Nicolas<sup>2\*</sup>, David Wallon<sup>1\*</sup>

\* These authors equally contributed to this work.

<sup>1</sup>*Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, Inserm U1245 and CHU Rouen, Department of Neurology and CNRMAJ, F- 76000 Rouen, France*

<sup>2</sup>*Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, Inserm U1245 and CHU Rouen, Department of Genetics and CNRMAJ, F- 76000 Rouen, France*

<sup>3</sup>*Université de Lille, CHU Lille, Inserm 1172, Memory center, CNRMAJ, LiCEND, Labex DistAlz 59000 Lille, France*

<sup>4</sup>*Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, Inserm U1245 and CHU Rouen, Department of Neurology Department of Neurology, NS-Park/F-CRIN network, F- 76000 Rouen, France*

<sup>5</sup>*Centre Hospitalier de la Côte Basque, Bayonne, France*

<sup>6</sup>*Unité de recherche 1077 INSERM-EPHE-UNICAEN Neuropsychologie & Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH), Caen, France*

<sup>7</sup>*Centre Mémoire Ressources et Recherche Haute Bretagne, CHU Rennes, Rennes, France;*

<sup>8</sup>*Neurology Department, Hôpital Pierre-Paul Riquet, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France*

<sup>9</sup>*Sorbonne Université, INSERM U1127, CNRS 7235, Institut du Cerveau - ICM, Paris, France*

<sup>10</sup>*AP-HP Sorbonne Université, Pitié-Salpêtrière Hospital, Department of Neurology, Institute of Memory and Alzheimer's Disease, Paris, France*

- <sup>11</sup>CHU Nantes, Memory Center, Inserm CIC4, 44093 Nantes, France; <sup>17</sup>Department of Neurology, Caen University Hospital, Caen, France
- <sup>12</sup>Cognitive Neurology Center, AP-HP.Nord, Site Lariboisière Fernand-Widal, Paris, France; Université Paris Cité, UMR-S 1144, INSERM, Paris, France
- <sup>13</sup>CMRR Limoges, Service de Neurologie CHU Limoges, Limoges, France
- <sup>14</sup>CMRR d'Alsace, Service de Neurologie, CHU Strasbourg, Strasbourg, France
- <sup>15</sup>Department of Neurology, University Hospital of Dijon, University of Burgundy, Dijon, France
- <sup>16</sup>CHU Nantes, Memory Center, Inserm CIC4, 44093 Nantes, France
- <sup>17</sup>CMRR, CRMR Neurogénétique, Service de Neurologie, CHU d'ANGERS, Angers, France
- <sup>18</sup>CMRR Lyon, Department of Neurology, University Hospital of Lyon, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
- <sup>19</sup>Centre Mémoire Ressources et Recherche Haute Bretagne, CHU Rennes, Rennes, France
- <sup>20</sup>Department of Neurology of Memory and Language, GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences, Hôpital Sainte Anne, F-75014, Paris, France
- <sup>21</sup>Centre Mémoire de Ressources et de Recherche de Lorraine Service de Neurologie CHRU Nancy, Nancy, France; Laboratoire 2LPN EA 7489 Université de Lorraine, Nancy, France
- <sup>22</sup>Service de neurologie, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Orléans, France
- <sup>23</sup>Consultations neurologiques, HIA Clermont-Tonnerre, Brest, France
- <sup>24</sup>Service de neurologie, CHU Cavale-Blanche, Brest, France
- <sup>25</sup>Normandie UNIV, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Caen, France
- <sup>26</sup>Department of Neurology of Memory and Language, GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences, Hôpital Sainte Anne, F-75014, Paris, France
- <sup>27</sup>Université Paris-Cité, F-75006 Paris, France
- <sup>28</sup>Université Paris-Saclay, BioMaps, Service Hospitalier Frédéric Joliot CEA, CNRS, Inserm, F-91401, Orsay, France
- <sup>29</sup>Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, Pôle PReNeLe, CHU Grenoble Alpes CS 10226, 38043 Grenoble Cedex 9, France; Unité de recherche mixte Université Grenoble Alpes/Université Savoie Montblanc, CNRS UMR 5115, Laboratoire de Psychologie et Neurocognition (LPNC), 38000 Grenoble, France
- <sup>30</sup>Department of Neurology, Saint Briec Hospital, Saint-Briec, France

## ABSTRACT

*Background:* Genetic screening for pathogenic mutations and moderate to strong risk factors is now recommended for patients with early-onset Alzheimer's disease (EOAD) and can be performed efficiently using exome analysis. Psychological impact of genetic result disclosure on patients with Alzheimer's disease (AD), as well as patient and caregiver's understanding of genetic information, have not been investigated.

*Methods:* We assessed anxiety and depression symptoms, positive and negative affects, and understanding of genetic information using the HADS, the PANAS and a study-specific knowledge scale, in 700 patients with AD who underwent exome analysis, including 87% patients with EOAD. Participants were assessed prior to genetic screening, at result disclosure and during a 6 to 12-month follow up visit.

*Results:* At baseline, 577 participants completed the HADS, 546 completed the PANAS and 589 completed the genetic knowledge scale; at disclosure, 316 participants completed the HADS, 308 completed the PANAS and 316 completed the knowledge scale; at follow-up visit, 153 completed the HADS, 149 completed the PANAS and 153 completed the knowledge scale. We found no significant impact of exome analysis result on anxiety, depression, positive and negative affects after disclosure. Furthermore, there was no significant improvement in genetic knowledge concerning AD after disclosure.

*Conclusion:* Disclosure of exome analysis result had no significant impact on anxiety, depression, positive affect, negative affect, and genetic comprehension concerning AD in patients with EOAD.

## INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is a complex pathology, not only because of its highly heterogeneous clinical expression, but also because of its genetic architecture. In early-onset Alzheimer's disease (EOAD), *i.e.* beginning at or before the age of 65, a distinction is made between deterministic genes, known for more than 20 years with autosomal dominant inheritance of the disease (Goate et al. 1991; Sherrington et al. 1995; Levy-Lahad et al. 1995), and susceptibility genes whose frequent or rare variations modulate the risk of developing the disease without strictly causing it (Strittmatter et al. 1993; Pottier et al. 2012; Jonsson et al. 2013; Steinberg et al. 2015; Holstege et al. 2022). Given that complex genetic layout, exome sequencing may become an essential tool for detecting genetic variants in many EOAD patients, as it allows simultaneous screening for pathogenic variants in *PSEN1*, *PSEN2* and *APP* – causing autosomal dominant AD but representing less than 20% of these young patients –, pathogenic variants in genes involved with other types of dementia, and genetic risk factors with moderate to strong effect on AD susceptibility, including the  $\epsilon 4$  allele of *APOE* and rarer variants in the *SORL1*, *TREM2*, *ABCA7*, *ATP8B4* and *ABCA1* genes (Nicolas et al. 2016; 2024).

Because genetic information might generate emotional and behavioral changes (Heshka et al. 2008; Henderson et al. 2020), reliable data on the clinical impact of genetic results disclosure in AD is needed to ensure knowledgeable and ethical practice. Psychological distress symptoms such as anxiety and depression are frequent in AD, degrades patient quality of life as well as caregiver burden (Lyketsos et al. 2011). Prioritizing patients' interest requires that we search for potential effects resulting from disclosure of genetic analysis. Previous studies primarily focused on the effects of *APOE* status disclosure in healthy individuals or individuals with mild cognitive impairment (Green et al. 2009; 2015; Christensen et al. 2020). However, information about the consequences of genetic results disclosure on patients with AD and their caregiver is not available. Moreover, identifying an AD pathogenic variation, a differential diagnosis, or a genetic risk factor may result in other, but yet undetermined, outcomes. Since exome sequencing can reveal all this information in a single step, it is useful to determine which consequences might be associated with each situation. Similarly, data are lacking on the impact of

negative genetic analysis, *i.e.*, no known variant in deterministic or susceptibility genes, as in approximately 30% of patients. Here, we aim to assess the effects of exome sequencing results on psychological outcomes in subjects diagnosed with AD, as part of the nationwide genetic screening study ECASCAD. Detailed findings of the ECASCAD study have been published separately (Nicolas et al. 2024).

In addition, we examine changes in AD genetic knowledge among individuals and their caregivers who receive information about genetic results. Given the large and complex nature of the information, it may not always be fully understood and gaps in understanding of the genomic results have been already highlighted (Kaphingst et al. 2012). Of course, in the case of the patient, the main factors in this understanding are age, socio-cultural level, and the severity of cognitive and language disorders. However, considering the caregiver as well, it remains to be determined what effect is directly linked to the type of genetic variation identified, and how the analysis itself modifies the dyad's knowledge of the genetics of AD, since knowledgeable patients are more likely to communicate relevant information to family members.

## METHODS

### *Study population*

ECASCAD is a nationwide genetic screening study implementing exome sequencing as first-tier test. 700 participants were enrolled from 40 sites across France from 2018 to 2021. Specific inclusion criteria are described elsewhere (Nicolas et al., 2024) but to summarize: patients were eligible for recruitment if (1) they had diagnosis of probable AD according to IWG-2 criteria (Dubois et al. 2014), including AD cerebrospinal fluid (CSF) signature or positive amyloid PET and (2) age of onset (AOO) was  $\leq 65$  years old (except 5 centers allowed to recruit patients with AOO until 75 years to extend the study to a small part of older patients). Patients were not included if (1) AD CSF biomarkers were not consistent with AD, (2) symptoms were better accounted by another diagnosis, (3) they underwent prior genetic

testing for AD, except for *APOE* genotyping, (4) a causative variant for AD had previously been detected in other family members or (5) at least one parent was not of European descent. Recruitment was restricted to individuals of European descent because of limited data on rare genetic risk factors for AD in other populations. Among the included AD patients, 608 had EOAD whereas 92 had late-onset AD (LOAD). Individuals with LOAD were enrolled to assess variant detection rate in this group. Demographics, clinical, imaging and CSF data were collected. Patients or their legal representatives provided informed written consent. This study was conducted with the approval of the CPP-Ouest III ethics committee (notification 2018-A02359- 46).

Exome sequencing was performed in the 700 included patients as previously published (Nicolas et al. 2024). Genetic variants were detected and interpreted in *PSEN1*, *PSEN2*, *APP*, 28 Mendelian dementia genes and 6 AD-risk genes (*APOE*, *SORL1*, *TREM2*, *ABCA7*, *ATP8B4*, *ABCA1*). Results were delivered to referring clinicians within an average period of 5.6 months. We provided an attached letter summarizing key findings and guideline to deliver information to the patient, as well as educational written information that could be handed by the patient or their caregiver. Standardized and personalized letters included information about detection and type of all identified genetic variants, implications for the patient and their family, and limitations of genetic counselling. Clinicians subsequently disclosed carrier status to participants, namely, either (1) causative variant for AD or another neurodegenerative disease, (2) moderate to strong risk factor for AD or (3) absence of causative variant or risk factor for AD. If a genetic risk factor was detected, attached information pointed out that this risk factor alone did not account for AD development and could not be used for genetic counselling. As previously described in Nicolas et al. 2024, in the absence of existing consensus or interpretation guidelines, we built a framework for variant interpretation and classification. Provided results were restricted to a list of validated AD-risk genes, which we defined as genes with exome-wide significance of a burden of rare, selected coding variants associated with AD or single rare variants with genome-wide significance and with at least one replication and reported odds-ratio  $> 1.5$ . Templates of documents addressed to clinicians are available upon reasonable request (in French).

### *Outcome measures*

In order to assess psychological changes, specific questionnaires were administered prior to genetic testing ( $V_1$ ), at result disclosure ( $V_2$ ), *i.e.*, during disclosure visit or in the following days and lastly during a 6 to 12-month follow-up visit ( $V_3$ ). Participants were requested to report whether the questionnaire was completed by the patient, the caregiver, or both. Anxiety and depression symptoms were assessed using the HADS (Zigmond et Snaith 1983) whereas positive and negative affects were assessed using the PANAS (Watson, Clark, et Tellegen 1988). The HADS is a 14-item self-report instrument that screens for anxiety and depression symptoms and contains two 7-item subscales assessing either “anxiety” or “depression”. Each subscale ranges from 0 to 21, with higher scores indicating greater distress. Scores of 11 or more in either subscale indicate clinically significant anxiety or depression; scores of 8 to 10 indicate borderline anxiety or depression. The PANAS is a 20-item self-report measure of positive and negative emotional dimensions that includes two 10-item subscales with scores ranging from 10 to 50. High scores in positive affect subscale reflect pleasurable mood states whereas low scores in positive affect may be a distinguishing feature of depression. Scores of 11 or more in either subscale indicate clinically significant anxiety. Negative affect subscale suggest unpleasurable emotionality and can be regarded as a distinguishing feature of anxiety (Watson, Clark, et Tellegen 1988).

Genetic knowledge concerning AD was measured using a study-specific made 13-item knowledge scale based on ClinSeq sequencing study (Kaphingst et al. 2012). Patients reported answers on 5-point Likert scales ranging from strongly disagree to strongly agree. Items were related to concepts of gene and inheritance, impact of genetic variants in AD and limitations of genetic testing (**Supplementary Table 1**).

Co-primary outcomes were anxiety and depression symptoms, as assessed by HADS, and positive and negative affects, as assessed by PANAS, at disclosure visit and at 6-12 months follow-up visit. Secondary outcome was rate of correct answers to knowledge scale 6-12 months after disclosure. We

hypothesized that psychological changes would occur in patients receiving results disclosure. Secondary hypothesis was improvement in genetic knowledge after educational result disclosure.

### *Statistical analysis*

To analyze the correlation structure between variables at baseline, including age at inclusion and at onset, number of children, MMSE, HADS, PANAS and knowledge scores, we computed Pearson correlation coefficients, along with their corresponding correlation t-test p-values. We analyzed loss to follow-up using multiple logistic regression. Unadjusted mean changes in anxiety, depression, positive affect, negative affect, and knowledge scores in groups based on carrier status were analyzed using paired t-tests. Differences were then adjusted for age at inclusion and at onset, sex, education, MMSE score, number of children, respondent status, and carrier status using multiple linear regression. For each multiple logistic or linear regression, we selected the best subset of variables according to the AIC criteria using the backward-forward algorithm implemented in the stepAIC function of the MASS package and assessed overall goodness-of-fit using F-test. All analyses were done with the R statistical software. Rates of correct answers in genetic knowledge scale were derived from Likert scale based on the rule that participants who agreed or strongly agreed (alternatively disagreed or strongly disagreed) with a true (respectively false) statement gave a correct answer. For HADS and PANAS, when participants inadvertently ticked more than one box, we considered the most negative choice into account (131 instances out of a total of 36083 choices).

## RESULTS

### *Questionnaires scores and characteristics at baseline*

Characteristics of the included patients who participated to the ECASCAD study are summarized in Table 1. Mean age at inclusion was 63.9 years old, with a mean age at onset of 58.9 years old. Among them, 608 (87%) participants had EOAD and 92 (13%) had LOAD. Forty-four percent had at least a



high school diploma and mean MMSE score was 18, ranging from 0 to 30. At baseline ( $V_1$ ), 577 participants completed the HADS, 546 completed the PANAS and 589 completed the genetic knowledge scale. Twenty-eight percent of  $V_1$  questionnaires were completed by patients, 35% by caregivers and 37% by patients and caregivers together. At baseline, 21% and 14% of patients had HADS scores indicating clinically significant anxiety and depression ( $\geq 11$ ), respectively. Mean rate of correct answers in the genetic knowledge scale was 5.6 out of 13 questions (43%). HADS anxiety and depression scores were correlated with each other and, as expected, with PANAS negative affect scores (Supplementary Figure 1). Negative and positive affect scores were correlated (correlation coefficient [CC]: 0.57;  $P < 0.001$ ) due to a proportion of participants who reported very low scores for most items in both subscales. Notably, we found that higher positive affect scores were associated with higher MMSE and knowledge scores (CC: 0.32;  $P < 0.001$ ). Conversely, MMSE scores were inversely correlated with depression symptoms (CC: -0.24;  $P < 0.001$ ). Moreover, correlations were found between knowledge scores at baseline and depression, anxiety, or negative affect (CC: 0.26;  $P < 0.001$ ).

#### *Assessment rates at disclosure and follow-up visit*

Disclosure visit ( $V_2$ ) took place 7.2 months on average after inclusion and follow-up visit ( $V_3$ ) occurred 8.7 months on average after disclosure. At  $V_2$ , 316 participants completed the HADS, 308 completed the PANAS and 316 completed the knowledge scale. At  $V_3$ , 153 completed the HADS, 149 completed the PANAS and 153 completed the knowledge scale, representing 25, 27 and 26% of the participants assessed at baseline, respectively (Figure 1). As reasons for which participants did not complete  $V_2$  and  $V_3$  questionnaires could not be systematically collected, causes of dropout were not evaluable. However, we conducted a dropout analysis based on variables including age at inclusion and at onset, sex, education, MMSE, carrier status, HADS, PANAS and knowledge scores at  $V_1$  and  $V_2$ . Follow-up rate was independent of all selected variables in the multiple linear regression model, indicating that loss to follow-up occurred at random. Regarding status of respondents, 23% of  $V_2$  questionnaires were completed by patients, 39% by caregivers and 38% by patients and caregivers together. At  $V_3$ , 26% of questionnaires were completed by patients, 35% by caregivers and 40% by patients and caregivers

together. Of the 21 participants carrying a likely-pathogenic or pathogenic (LP/P) mutation (including 20 variants in *PSENI*, *PSEN2* or *APP* and one variant in *TARDBP*), 20 completed questionnaires at V<sub>1</sub>, 9 at V<sub>2</sub> and only 4 at V<sub>3</sub>. Among these 21 patients, 17 received disclosure of genetic result, 1 died before disclosure visit; information about the 3 remaining patients is not available.

### *Comparisons in psychological impact by genetic status*

Scores in anxiety, depression, positive and negative affects at V<sub>2</sub> and V<sub>3</sub> were evaluated in three subgroups based on genetic status: carriers of a LP/P mutation, genetic risk factor or non-carriers, *i.e.* individuals harboring neither any dementia-causing mutation nor risk factor variant (Figure 2). No significant change in anxiety, depression, positive and negative affect was found in the LP/P mutation group at any time point. Patients with a genetic risk factor had a small increase in depression symptoms at V<sub>2</sub> (unadjusted difference: +0.7; 95% confidence interval [CI]: 0.2, 1.3;  $P=0.011$ ) while at V<sub>3</sub>, anxiety, depression, positive and negative affect scores did not differ significantly from baseline scores in this group. Non-carriers also showed increase in depression symptoms at V<sub>2</sub> (unadjusted difference: +1; CI: 0.1, 1.8;  $P=0.027$ ). Furthermore, at V<sub>3</sub>, non-carriers had an increase in depression (unadjusted difference: +3; CI: 1.7, 4.3;  $P<0.001$ ), anxiety (unadjusted difference: +1.7; CI: 0.8, 2.6;  $P<0.001$ ) and a decrease in positive affect (unadjusted difference: -3.2; CI: -5.6, -0.8;  $P=0.011$ ). When mean changes in HADS and PANAS scores were adjusted for age at inclusion and at onset, sex, education, MMSE score, number of children, respondent status, and carrier status, we found a trend toward lower anxiety (coefficient: -1.8;  $SD=0.89$ ;  $P=0.0455$ ) and depression symptoms (coefficient: -1.9;  $SD=0.90$ ;  $P=0.0422$ ) at V<sub>3</sub> in the risk factor group compared with the non-carrier group. However, no significant differences based on carrier status were found at any time point in the multiple linear regression model when using overall F-test. Furthermore, we observed a trend toward higher anxiety (coefficient: 2.39;  $SD=1.13$ ;  $P=0.0374$ ), higher depression (coefficient: 3.21;  $SD=1.13$ ;  $P=0.0052$ ) and lower positive affect scores (coefficient: -3.79;  $SD=1.72$ ;  $P=0.0284$ ) at V<sub>3</sub> when caregivers completed the questionnaires, but regression model was not significant based on overall F-test.

### *Assessment of patient/caregiver understanding*

Genetic knowledge scores did not differ significantly at V<sub>2</sub> or V<sub>3</sub>, compared with baseline when evaluating the whole group of responders. From an exploratory perspective, results showed trends toward slight increase in knowledge at V<sub>2</sub> in the risk factor group (unadjusted difference: +0.6; CI: 0.1, 1;  $P=0.011$ ) and increase in knowledge at V<sub>3</sub> in patients with >11-year educational attainment (coefficient: 3.5;  $P=0.048$ ). However, no significant differences were found in the multiple linear regression model using overall F-test. Similarly, respondent status had no significant impact on knowledge scores, despite a trend toward higher score when caregivers completed the questionnaires or when patients completed the questionnaires together with caregivers. Rates of correct answers for each question are shown in Supplementary Table 2.

## DISCUSSION

The psychological and outcomes of genetic result disclosure of have been studied in a variety of pathological situations like breast cancer (Schwartz et al. 2002; van Roosmalen et al. 2004; Reichelt et al. 2004), or Huntington's disease (Decruyenaere et al. 1997; Robins Wahlin et al. 2000; Horowitz et al. 2001; Timman et al. 2004). However, for neurodegenerative diseases with a complex genetic architecture that aggregates causal mutations and risk factors, such as AD, there is very limited data to determine the psychological impact of positive or negative genetic reports. This study was intended to address that question and did not show any significant impact of the disclosure of exome analysis result on anxiety, depression, positive and negative affect among patients with AD, regardless of genetic result. A limited trend was only found toward higher anxiety and depression symptoms at 6 to 12-month follow-up visit in non-carriers compared to patients who carried a genetic risk factor for AD, and a trend toward slight increase in depression symptoms at V<sub>2</sub> in the risk factor group and the non-carrier group. We also found no significant improvement in genetic knowledge about AD among patients and caregivers after disclosure and during follow-up.

Changes in psychological and affective dimensions among patients with AD must be interpreted cautiously, as it is difficult to distinguish between the consequences of genetic results, any social stigma associated with the disease, or changes in neuropsychiatric symptoms that occur during the course of AD. Indeed, depression and anxiety are two of the most common neuropsychiatric symptoms in AD, affecting 42% and 39% of patients with AD, respectively (Zhao et al. 2016). Additionally, anxiety is more prevalent in patients with EOAD, compared to patients with LOAD, potentially because of greater changes in lifestyle, social stigma, different pattern of brain lesions and more rapidly evolving disease (Kaiser et al. 2014; Baillon et al. 2019). However, despite lack of significance, the only trends shown in this study are towards lower levels of anxiety and depression levels in the risk factor group compared to the non-carrier group. While it is very difficult to rule out various confounding factors, such as disease progression, cognitive and functional decline, comorbidities, or personal issues, these trends could lead us to believe that providing etiological factors may somehow address patients' concerns. Indeed, patients and caregivers often wonder about the causes of AD, especially when the disease occurred at a young age. For patients with a monogenic LP/P mutation, the answer is clear and provides a complete explanation and for those with a genetic risk factor, unlike non-carriers, we have been able to provide a partial answer to these questions. Although patients could still pass that risk variant on to their children, clinicians were asked to use accompanying letter to reassure them that these types of variants found in susceptibility genes are not sufficient to develop AD. Such explanatory letter, personalized according to the results of the genetic analysis, could be a relevant tool to be systematically proposed. However, the study was not designed to answer this question. Finally, patients may benefit from accurate information about their condition and similar reasoning could explain why disclosure of an AD diagnosis leads to decrease in anxiety, as providing explanatory information may bring some relief to patients (Mormont et al., 2014).

Regarding understanding of genetic result, lack of improvement in genetic knowledge indicates that educational disclosure resulted in limited learning among patients and caregivers, although this does not demonstrate that they misunderstood the genetic result they received from clinicians. As genetic screening in AD could become increasingly frequent, efforts must be made to ensure that patients and

caregivers truly comprehend genetic information. For example, we could mention that only 36% of participants at V<sub>1</sub> and 41% at V<sub>3</sub> disagreed with the assertion that every patient with AD carries a variant that fully explains the development of the disease. Hence, key information such as the difference between sporadic and familial AD, or the difference between causative mutation and genetic risk factor, should be stressed.

Cognitive and language disorders caused by AD may affect patients' ability to understand the genetic result and to complete questionnaires. In this study, we chose to involve caregivers in the assessment of patients' psychological state and knowledge in AD genetics. Indeed, as cognitive impairment progresses, caregivers can provide valuable information about affective and behavioral aspects that they daily witness. Thus, we find it relevant to rely on information provided by patient-caregiver dyads when assessing patients with dementia, though caregiver's account remains of course limited for psychological dimensions that require self-reflection. We also chose to assess caregiver's understanding of genetic results as they receive this information together with patients and may have to communicate it later to family members if the patient is no longer able to do so. In addition, patients might rely on caregivers if they have further interrogations in the period following disclosure.

Strengths of this study include a nationwide study population from 40 centers. Providing clinicians with disclosure guidelines including a list of key messages allowed better uniformity in shared information. Regardless of our findings, joint assessment of psychological impact and patient understanding seems relevant for participants with dementia, because examining the effect of any information disclosure on them requires that we know how much they actually comprehended. On the other hand, several limitations should be considered. First, major dropout reduced statistical power and may have threatened validity. Of the participants who completed questionnaires at baseline, only one fourth were assessed at follow-up visit. Nevertheless, dropout analysis showed that participants were lost to follow-up at random and not related to the genetic status. Potential causes of dropout (death, withdrawal, disrupted follow-up due to the concomitant pandemic, severity of cognitive impairment, etc.) have not been gathered and thus cannot be accurately determined. Aside from patients with a pathogenic mutation, about which we

specifically inquired, we cannot ascertain that all participants did actually receive return of exome analysis. Although each questionnaire is brief and easy to complete, administering several questionnaires in participants with dementia over a long period can be challenging and efforts must be made in the future to ensure better follow-up in these patients. Second, as mentioned above, high prevalence of neuropsychiatric symptoms such as anxiety and depression in AD adds to the complexity of psychological outcomes interpretation. Because questionnaires on psychological impact were not specifically designed to address the issue of genetic testing, there is uncertainty about causal relationship between psychological changes and results of exome analysis. Additionally, initiation or changes in psychotropic medications, as well as history of psychiatric disorders, were not reported. Third, our findings are more difficult to be generalized to patients with LOAD due to the restricted number of these patients in the study, nor to other ethnic groups which were not assessed, while previous research have pointed out poorer genetic knowledge in some ethnic minorities (Kaphingst et al. 2012). Finally, clinician-dependent heterogeneity on genetic result report could have affected patient and caregiver's experience. However, disclosure guidelines were intended to reduce this possible bias despite the absence of standard disclosure protocol.

In summary, the study results revealed no discernible impact of exome analysis findings on anxiety, depression, positive and negative affect in individuals with EOAD supporting a more comprehensive approach of genetic disclosure. Moreover, there was no notable enhancement in genetic comprehension concerning AD post-disclosure of results. These data are particularly relevant in the context of forthcoming disease. Indeed, prevalence of some potentially severe side effects of anti-amyloid immunotherapies, especially amyloid-related imaging abnormalities (ARIA), are known to occur more frequently depending on the presence of a *APOE4* genotype, leading to propose a systematic genetic analysis before any introduction (Jeffrey Cummings, 2023). Consequently, emerging therapies may prompt concerns regarding novel implications of genetic screening results (Budd Haeberlein et al., 2022; Van Dyck et al., 2023; Sims et al., 2023). Moreover, some prevention trials currently ongoing, as DIANTU (Bateman et al. 2017) or AHEAD 3-45 study (Rafii et al. 2023), could lead, if the results are conclusive, to the definition of new primary and secondary therapeutic prevention strategies in AD. The

initiation of such an approach will depend on the correct identification of the families and patients, justifying to explicitly disclose molecular diagnosis, as a first step of a precision medicine.

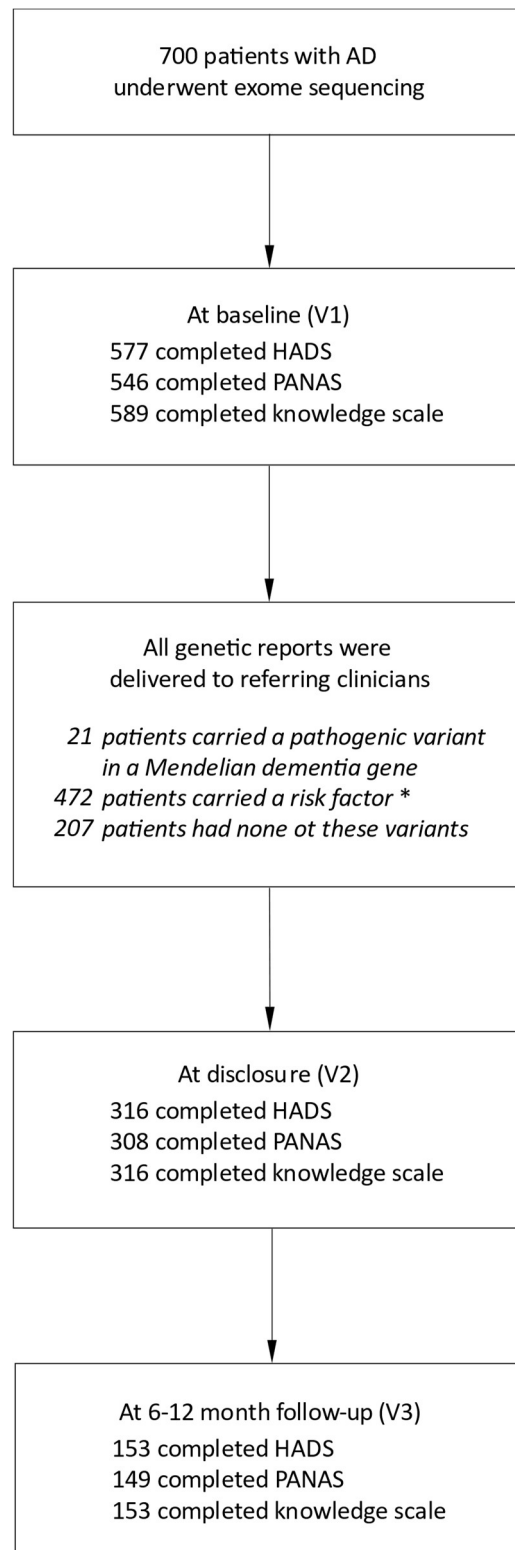
## FIGURES

**Table 1. Baseline characteristics of the 700 included participants.**

Age	
Mean: yrs $\pm$ SD	63.9 $\pm$ 6.7
Range: yrs	33-84
Age at onset	
Mean: yrs $\pm$ SD	58.9 $\pm$ 6.5
Range: yrs	33-75
Early-onset AD: n	608/700 (87%)
Late-onset AD: n	92/700 (13%)
Female sex	422 (60.3%)
Education:	
1-4 years: n (%)	86 (14.7%)
5-8 years: n (%)	141 (24.1%)
9-11years: n (%)	103 (17.6%)
> 11 years: n (%)	256 (43.7%)
Children: mean number per patient $\pm$ SD	2.2 $\pm$ 1.1
MMSE score: mean $\pm$ SD [min-max]	18.0 $\pm$ 6.9 [0-30]
HADS score (N = 577)	
Anxiety: mean $\pm$ SD [min-max]	6.3 $\pm$ 4.5 [0-20]
Depression: : mean $\pm$ SD [min-max]	5.1 $\pm$ 4.4 [0-20]
PANAS score (N = 546)	
Positive Affect: mean $\pm$ SD [min-max]	21.1 $\pm$ 12.0 [10-46]
Negative Affect: mean $\pm$ SD [min-max]	15.3 $\pm$ 9.6 [10-48]
Genetic knowledge score (N = 589)	
Mean $\pm$ SD [min-max]	5.6 $\pm$ 3.5 [0-13]



**Figure 1. Flowchart.**

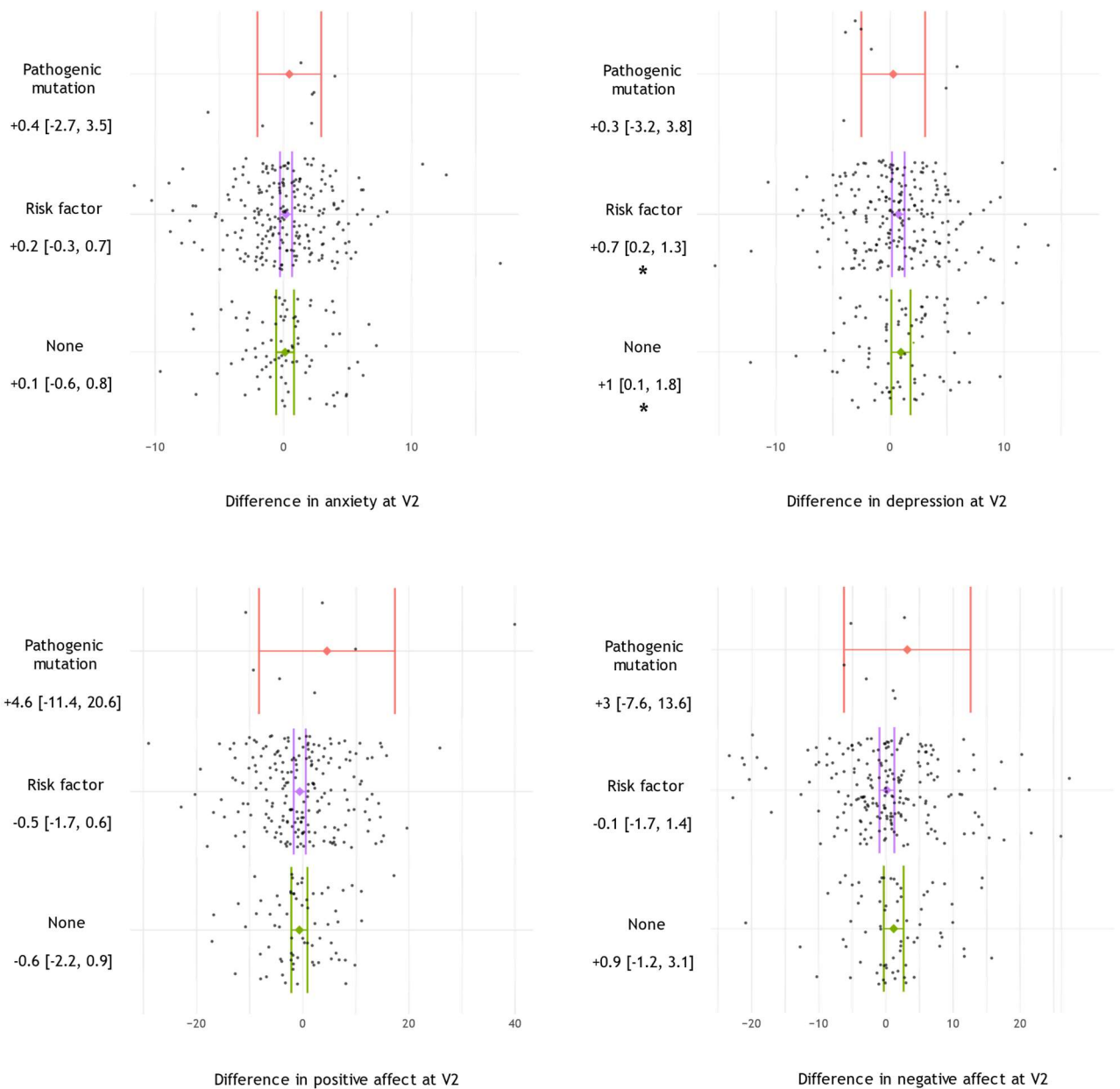


\* 5 patients were initially considered as individuals who had neither a pathogenic variant nor a risk factor, but later turned out to be carriers of a risk factor following new findings. In this study, they were not analyzed in the risk factor group as they did not receive this information at the time when they completed the questionnaires.

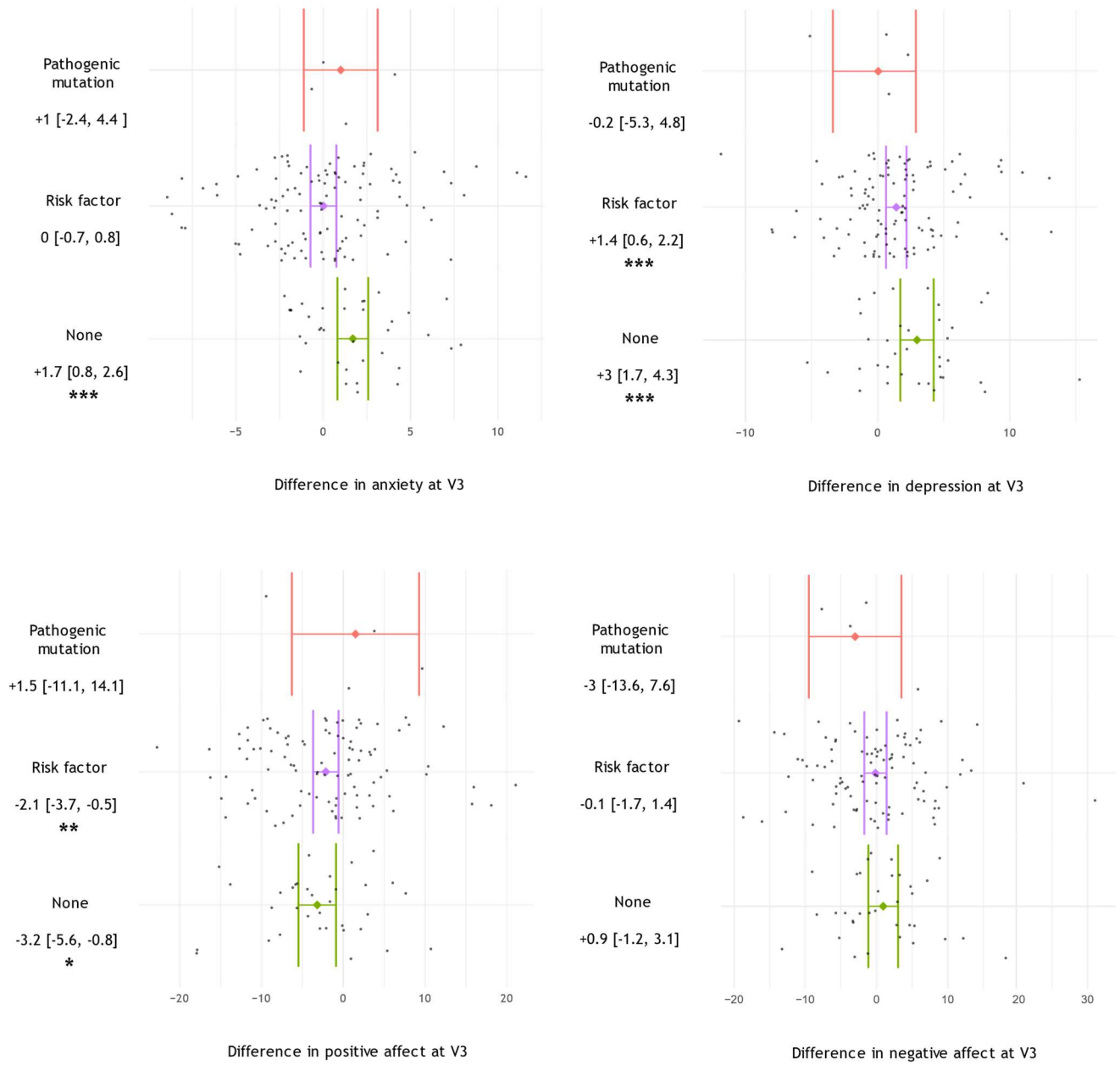
**Figure 2. Distribution of changes and unadjusted mean changes in psychological outcomes.**

Mean differences are reported with confidence intervals. Asterisks indicate statistical significance (three asterisks:  $P < 0.001$ ; two asterisks:  $P < 0.01$ ; one asterisk:  $P < 0.05$ ).

**A**



**B**



**Supplementary Table 1. Genetic knowledge scale.**

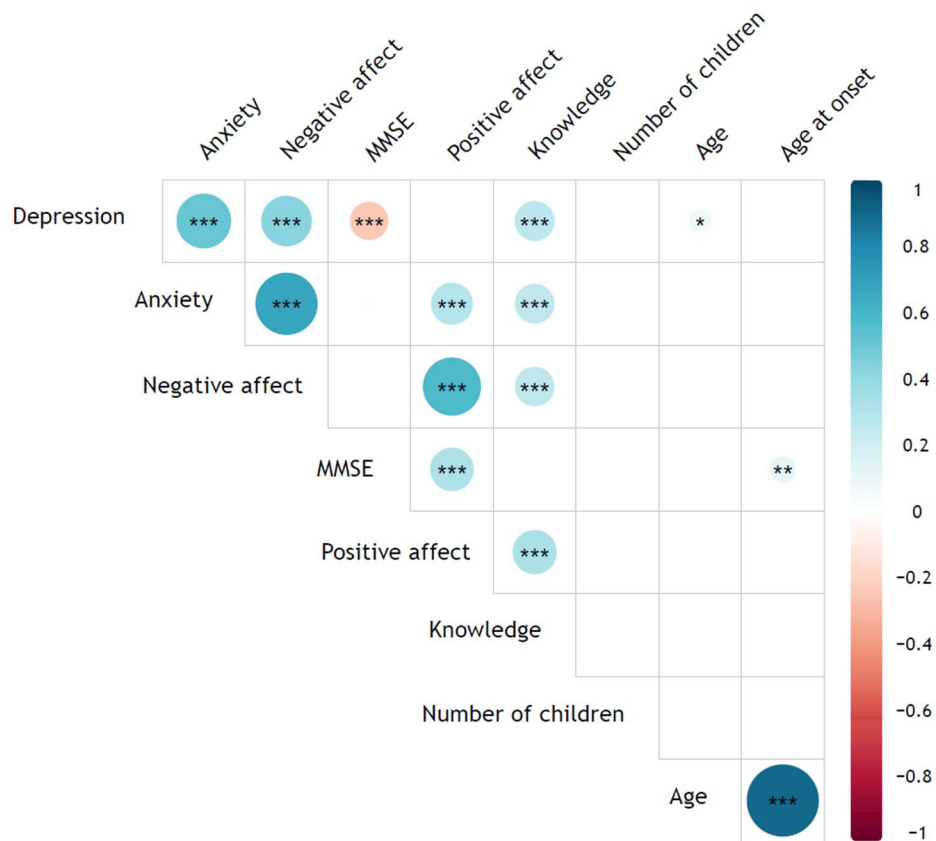
Possible answers were: “Strongly disagree”; “Disagree”; “Neither agree, nor disagree”; “Agree”; “Strongly agree”.

**Do you agree with the following statements concerning the genetics of Alzheimer’s disease?**

1. Each person has two copies of every gene associated with Alzheimer’s disease, one inherited from their mother and one from their father.
2. Genes of every human being are strictly identical from one individual to another.
3. Some distinctive features in our genes, also known as variants, may increase or decrease our chances of developing disorders such as Alzheimer’s disease in our lifetime.
4. Every person with Alzheimer’s disease carries a genetic mutation that fully explains why the disease occurred.
5. In case a person carries a genetic abnormality, they will necessarily pass it on to their children.
6. In some people, a single genetic abnormality can be enough to cause Alzheimer’s disease.
7. One or more genetic variants in an individual can increase the risk of developing Alzheimer’s disease.
8. A genetic analysis of every known gene associated with Alzheimer’s disease can find variants in a person’s genes that can also be found in members of their family.
9. A genetic analysis of every known gene associated with Alzheimer’s disease can tell a person their exact risk of developing Alzheimer’s disease.
10. We know about the effect of every genetic variant on the development of Alzheimer’s disease.
11. Even if a person has a genetic risk factor for Alzheimer’s disease, they may not develop the disease.
12. A genetic analysis of every known gene associated with Alzheimer’s disease can find variants that may affect how a person responds to a treatment for Alzheimer’s disease.
13. A person’s life habits can also affect their risk of developing Alzheimer’s disease.

### Supplementary Figure 1. Correlation between characteristics at baseline.

Size and color of circles indicate level of correlation. Coefficients between 0 and 1 indicate positive correlation; coefficients between 0 and -1 indicate negative correlation. Asterisks indicate statistical significance (three asterisks:  $P < 0.001$ ; two asterisks:  $P < 0.01$ ; one asterisk:  $P < 0.05$ ).



**Supplementary Table 2. Rate of correct answers in the genetic knowledge scale.**

Question	Rate of correct answers (%)		
	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>
1	34%	35%	35%
2	81%	82%	83%
3	71%	73%	74%
4	36%	53%	41%
5	56%	72%	73%
6	35%	39%	39%
7	51%	55%	49%
8	60%	60%	53%
9	29%	36%	41%
10	55%	61%	60%
11	55%	64%	58%
12	39%	34%	37%
13	54%	53%	50%

## REFERENCES

- Baillon, Sarah, Amy Gasper, Frances Wilson-Morkeh, Megan Pritchard, Amala Jesu, and Latha Velayudhan. 2019. "Prevalence and Severity of Neuropsychiatric Symptoms in Early- Versus Late-Onset Alzheimer's Disease." *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 34 (7–8): 433–38. <https://doi.org/10.1177/1533317519841191>.
- Bateman, Randall J., Tammie L. Benzinger, Scott Berry, David B. Clifford, Cynthia Duggan, Anne M. Fagan, Kathleen Fanning, et al. 2017. "The DIAN-TU Next Generation Alzheimer's Prevention Trial: Adaptive Design and Disease Progression Model." *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 13 (1): 8–19. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.005>.
- Budd Haeberlein, S., P. S. Aisen, F. Barkhof, S. Chalkias, T. Chen, S. Cohen, G. Dent, et al. 2022. "Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease." *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 9 (2): 197–210. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.30>.
- Christensen, Kurt D., Jason Karlawish, J. Scott Roberts, Wendy R. Uhlmann, Kristin Harkins, Elisabeth M. Wood, Thomas O. Obisesan, et al. 2020. "Disclosing Genetic Risk for Alzheimer's Dementia to Individuals with Mild Cognitive Impairment." *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)* 6 (1): e12002. <https://doi.org/10.1002/trc2.12002>.
- Cummings, J., L. Apostolova, G. D. Rabinovici, A. Atri, P. Aisen, S. Greenberg, S. Hendrix, et al. 2023. "Lecanemab: Appropriate Use Recommendations." *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 10 (3): 362–77. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.30>.
- Cummings, J., G. D. Rabinovici, A. Atri, P. Aisen, L. G. Apostolova, S. Hendrix, M. Sabbagh, D. Selkoe, M. Weiner, and S. Salloway. 2022. "Aducanumab: Appropriate Use Recommendations Update." *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 9 (2): 221–30. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.34>.
- Cummings, Jeffrey. 2023. "Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies Are Transformative Treatments That Redefine Alzheimer's Disease Therapeutics." *Drugs* 83 (7): 569–76. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01858-9>.
- Dubois, Bruno, Howard H. Feldman, Claudia Jacova, Harald Hampel, José Luis Molinuevo, Kaj Blennow, Steven T. DeKosky, et al. 2014. "Advancing Research Diagnostic Criteria for Alzheimer's Disease: The IWG-2 Criteria." *The Lancet. Neurology* 13 (6): 614–29. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0).
- Decruyenaere, M., G. Evers-Kiebooms, A. Boogaerts, T. Cloostermans, J. J. Cassiman, K. Demyttenaere, R. Dom, J. P. Fryns, and H. Van den Berghe. 1997. "Non-Participation in Predictive Testing for Huntington's Disease: Individual Decision-Making, Personality and Avoidant Behaviour in the Family." *European Journal of Human Genetics: EJHG* 5 (6): 351–63.
- Goate, A., M. C. Chartier-Harlin, M. Mullan, J. Brown, F. Crawford, L. Fidani, L. Giuffra, A. Haynes, N. Irving, and L. James. 1991. "Segregation of a Missense Mutation in the Amyloid Precursor Protein Gene with Familial Alzheimer's Disease." *Nature* 349 (6311): 704–6. <https://doi.org/10.1038/349704a0>.
- Green, Robert C., Kurt D. Christensen, L. Adrienne Cupples, Norman R. Relkin, Peter J. Whitehouse, Charmaine D. M. Royal, Thomas O. Obisesan, et al. 2015. "A Randomized Noninferiority Trial of Condensed Protocols for Genetic Risk Disclosure of Alzheimer's Disease." *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 11 (10): 1222–30. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.10.014>.

Green, Robert C., J. Scott Roberts, L. Adrienne Cupples, Norman R. Relkin, Peter J. Whitehouse, Tamsen Brown, Susan LaRusse Eckert, et al. 2009. "Disclosure of APOE Genotype for Risk of Alzheimer's Disease." *The New England Journal of Medicine* 361 (3): 245–54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809578>.

Henderson, Gail E., Molly Ewing, Kristine J. Kuczynski, R. Jean Cadigan, Margaret Waltz, Rita M. Butterfield, Christine Rini, Karen Weck, Jonathan S. Berg, and Teresa P. Edwards. 2020. "Development and Validation of a Measure of Comprehension of Genomic Screening-Negative Results (CoG-NR)." *European Journal of Human Genetics: EJHG* 28 (10): 1394–1402. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0657-1>.

Heshka, Jodi T., Crystal Palleschi, Heather Howley, Brenda Wilson, and Philip S. Wells. 2008. "A Systematic Review of Perceived Risks, Psychological and Behavioral Impacts of Genetic Testing." *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics* 10 (1): 19–32. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31815f524f>.

Holstege, Henne, Marc Hulsman, Camille Charbonnier, Benjamin Grenier-Boley, Olivier Quenez, Detelina Grozeva, Jeroen G. J. van Rooij, et al. 2022. "Exome Sequencing Identifies Rare Damaging Variants in ATP8B4 and ABCA1 as Risk Factors for Alzheimer's Disease." *Nature Genetics* 54 (12): 1786–94. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01208-7>.

Horowitz, M. J., N. P. Field, A. Zanko, E. F. Donnelly, C. Epstein, and F. Longo. 2001. "Psychological Impact of News of Genetic Risk for Huntington Disease." *American Journal of Medical Genetics* 103 (3): 188–92. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1538.abs>.

Jonsson, Thorlakur, Hreinn Stefansson, Stacy Steinberg, Ingileif Jonsdottir, Palmi V. Jonsson, Jon Snaedal, Sigurbjorn Bjornsson, et al. 2013. "Variant of TREM2 Associated with the Risk of Alzheimer's Disease." *The New England Journal of Medicine* 368 (2): 107–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211103>.

Kaiser, Natalie C., Li-Jung Liang, Rebecca J. Melrose, Stacy S. Wilkins, David L. Sultzer, and Mario F. Mendez. 2014. "Differences in Anxiety among Patients with Early- versus Late-Onset Alzheimer's Disease." *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 26 (1): 73–80. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12100240>.

Kaphingst, K. A., F. M. Facio, M.-R. Cheng, S. Brooks, H. Eidem, A. Linn, B. B. Biesecker, and L. G. Biesecker. 2012. "Effects of Informed Consent for Individual Genome Sequencing on Relevant Knowledge." *Clinical Genetics* 82 (5): 408–15. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01909.x>.

Levy-Lahad, E., W. Wasco, P. Poorkaj, D. M. Romano, J. Oshima, W. H. Pettingell, C. E. Yu, P. D. Jondro, S. D. Schmidt, and K. Wang. 1995. "Candidate Gene for the Chromosome 1 Familial Alzheimer's Disease Locus." *Science (New York, N.Y.)* 269 (5226): 973–77. <https://doi.org/10.1126/science.7638622>.

Lyketsos, Constantine G., Maria C. Carrillo, J. Michael Ryan, Ara S. Khachaturian, Paula Trzepacz, Joan Amatniek, Jesse Cedarbaum, Robert Brashear, and David S. Miller. 2011. "Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease." *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 7 (5): 532–39. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2410>.

Mormont, Eric, Jacques Jamart, and Denis Jacques. 2014. "Symptoms of Depression and Anxiety after the Disclosure of the Diagnosis of Alzheimer Disease." *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 27 (4): 231–36. <https://doi.org/10.1177/0891988714532021>.

Nicolas, Gaël, David Wallon, Camille Charbonnier, Olivier Quenez, Stéphane Rousseau, Anne-Claire Richard, Anne Rovelet-Lecrux, et al. 2016. "Screening of Dementia Genes by Whole-Exome



Sequencing in Early-Onset Alzheimer Disease: Input and Lessons.” *European Journal of Human Genetics: EJHG* 24 (5): 710–16. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.173>.

Nicolas, Gaël, Aline Zaréa, Morgane Lacour, Olivier Quenez, Stéphane Rousseau, Anne-Claire Richard, Antoine Bonneville, et al. 2024. “Assessment of Mendelian and Risk Factor Genes in Alzheimer Disease: A Prospective Nationwide Clinical Utility Study and Recommendations for Genetic Screening.” *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, January, 101082. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2024.101082>.

Pottier, C., D. Hannequin, S. Coutant, A. Rovelet-Lecrux, D. Wallon, S. Rousseau, S. Legallic, et al. 2012. “High Frequency of Potentially Pathogenic SORL1 Mutations in Autosomal Dominant Early-Onset Alzheimer Disease.” *Molecular Psychiatry* 17 (9): 875–79. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.15>.

Rafii, Michael S., Reisa A. Sperling, Michael C. Donohue, Jin Zhou, Claire Roberts, Michael C. Irizarry, Shobha Dhadda, et al. 2023. “The AHEAD 3-45 Study: Design of a Prevention Trial for Alzheimer’s Disease.” *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association* 19 (4): 1227–33. <https://doi.org/10.1002/alz.12748>.

Reichelt, Jon G., Ketil Heimdal, Pål Møller, and Alv A. Dahl. 2004. “BRCA1 Testing with Definitive Results: A Prospective Study of Psychological Distress in a Large Clinic-Based Sample.” *Familial Cancer* 3 (1): 21–28. <https://doi.org/10.1023/B:FAME.0000026820.32469.4a>.

Robins Wahlin, T. B., L. Bäckman, A. Lundin, A. Haegermark, B. Winblad, and M. Anvret. 2000. “High Suicidal Ideation in Persons Testing for Huntington’s Disease.” *Acta Neurologica Scandinavica* 102 (3): 150–61. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.102003150.x>.

Roosmalen, Mariëlle S. van, P. F. M. Stalmeier, L. C. G. Verhoef, J. E. H. M. Hoekstra-Weebers, J. C. Oosterwijk, N. Hoogerbrugge, U. Moog, and W. a. J. van Daal. 2004. “Impact of BRCA1/2 Testing and Disclosure of a Positive Test Result on Women Affected and Unaffected with Breast or Ovarian Cancer.” *American Journal of Medical Genetics. Part A* 124A (4): 346–55. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20374>.

Schwartz, Marc D., Beth N. Peshkin, Chanita Hughes, David Main, Claudine Isaacs, and Caryn Lerman. 2002. “Impact of BRCA1/BRCA2 Mutation Testing on Psychologic Distress in a Clinic-Based Sample.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 20 (2): 514–20. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.2.514>.

Sherrington, R., E. I. Rogaev, Y. Liang, E. A. Rogaeva, G. Levesque, M. Ikeda, H. Chi, et al. 1995. “Cloning of a Gene Bearing Missense Mutations in Early-Onset Familial Alzheimer’s Disease.” *Nature* 375 (6534): 754–60. <https://doi.org/10.1038/375754a0>.

Sims, John R., Jennifer A. Zimmer, Cynthia D. Evans, Ming Lu, Paul Ardayfio, JonDavid Sparks, Alette M. Wessels, et al. 2023. “Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial.” *JAMA* 330 (6): 512–27. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>.

Steinberg, Stacy, Hreinn Stefansson, Thorlakur Jonsson, Hrefna Johannsdottir, Andres Ingason, Hannes Helgason, Patrick Sulem, et al. 2015. “Loss-of-Function Variants in ABCA7 Confer Risk of Alzheimer’s Disease.” *Nature Genetics* 47 (5): 445–47. <https://doi.org/10.1038/ng.3246>.

Strittmatter, W. J., A. M. Saunders, D. Schmechel, M. Pericak-Vance, J. Enghild, G. S. Salvesen, and A. D. Roses. 1993. “Apolipoprotein E: High-Avidity Binding to Beta-Amyloid and Increased Frequency of Type 4 Allele in Late-Onset Familial Alzheimer Disease.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 (5): 1977–81. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.5.1977>.

Timman, Reinier, Raymund Roos, Anneke Maat-Kievit, and Aad Tibben. 2004. “Adverse Effects of

Predictive Testing for Huntington Disease Underestimated: Long-Term Effects 7-10 Years after the Test.” *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 23 (2): 189–97. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.23.2.189>.

Van Dyck, Christopher H., Chad J. Swanson, Paul Aisen, Randall J. Bateman, Christopher Chen, Michelle Gee, Michio Kanekiyo, et al. 2023. “Lecanemab in Early Alzheimer’s Disease.” *New England Journal of Medicine* 388 (1): 9–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>.

Watson, D., L. A. Clark, and A. Tellegen. 1988. “Development and Validation of Brief Measures of Positive and Negative Affect: The PANAS Scales.” *Journal of Personality and Social Psychology* 54 (6): 1063–70. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.54.6.1063>.

Zhao, Qing-Fei, Lan Tan, Hui-Fu Wang, Teng Jiang, Meng-Shan Tan, Lin Tan, Wei Xu, et al. 2016. “The Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer’s Disease: Systematic Review and Meta-Analysis.” *Journal of Affective Disorders* 190 (January): 264–71. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.069>.

Zigmond, A. S., and R. P. Snaith. 1983. “The Hospital Anxiety and Depression Scale.” *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67 (6): 361–70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.

### 3 Discussion et perspectives

Dans cette étude, l'objectif était d'évaluer l'impact psychologique et affectif des résultats d'une analyse génétique par séquençage d'exome chez des patients atteints de MA, ainsi que la compréhension de ce résultat génétique par les patients et leurs aidants. Cette approche était particulièrement originale car elle s'est attachée à considérer tous les résultats possibles lors d'une analyse génétique pour une maladie complexe, *i.e.* les formes monogéniques, les situations oligogéniques et les diagnostics différentiels. Nous n'avons pas mis en évidence de retentissement significatif de la communication des résultats de l'analyse d'exome sur les patients, qu'il s'agisse des symptômes appartenant au registre de l'anxiété, de la dépression, des affects positifs ou des affects négatifs. D'autre part, nous n'avons pas observé d'amélioration significative du niveau de connaissance des patients et des aidants au sujet de la génétique de la MA. Il s'agit de plus de la première étude, à notre connaissance, à avoir examiné les conséquences psychologiques de l'analyse génétique chez des patients atteints de MA, ainsi que la compréhension de son résultat. De façon similaire aux études de la série REVEAL, qui toutefois s'intéressaient principalement à l'impact du génotype *APOE* chez des individus asymptomatiques (Green et al. 2009; Christensen et al. 2020), la communication du résultat génétique n'a pas entraîné d'effets délétères objectivables sur le plan psychologique et émotionnel. Ces résultats n'excluent pas que le résultat de l'analyse génétique ait eu un retentissement chez certains patients, qu'il s'agisse d'un effet de réassurance, d'un regain d'inquiétude ou d'autres réactions variées. Néanmoins, il n'y a pas d'argument permettant de considérer que la communication de ces résultats provoque une modification suffisamment profonde et durable pour être objectivée sur les échelles courtes et générales que nous avons proposées.

Dans le cadre des recommandations récentes émises par le CNR-MAJ, proposant d'élargir l'analyse génétique à tous les patients atteints d'une MA à début précoce (Nicolas et al. 2024), cette étude ne suscite donc pas d'inquiétude notable quant au retentissement émotionnel de la communication des résultats. Elle n'en révèle pas non plus de d'effet bénéfique significatif. Toutefois, le très faible effectif de patients porteurs d'une mutation impliquées dans une forme monogénique autosomique dominante et suivis jusqu'au terme de l'étude, ne permet pas de généraliser nos résultats à ce groupe de patients, qui devra donc faire l'objet d'évaluations futures spécifiques. L'élargissement de l'indication de l'analyse génétique dans la MA, justifié

par les implications cliniques considérables que celle-ci est susceptible d'engendrer pour le patient et sa famille sur le plan du conseil génétique, nécessitera une attention particulière et un accompagnement du médecin. La présente étude a aussi permis de mettre à disposition une informations complémentaire, sous la forme d'une lettre accompagnatrice, destinée à aider le prescripteur de l'analyse génétique à renseigner le patient. Son impact auprès du médecin lui-même et secondairement chez le patient et son entourage mériterait d'être spécifiquement évalué.

Dans le contexte de l'émergence de thérapies anti-amyloïdes, il sera pertinent de réévaluer l'impact de l'analyse génétique en tenant compte du surrisque de complications de type *amyloid-related imaging abnormalities* (ARIA) chez les sujets porteurs de l'*APOE4* qui serait traité par ces immunothérapies. Cela a d'ailleurs conduit certains experts à recommander un génotypage *APOE* systématique avant l'initiation du traitement (Cummings et al. 2022; 2023). Les avancées thérapeutiques récentes pourraient modifier la perception de la MA et susciter de nouvelles préoccupations par le grand public devant l'avènement de ces thérapies après plusieurs décennies sans innovation significative. Par ailleurs, l'ampleur de l'attrition observée au cours de notre étude témoigne de la difficulté à administrer de façon répétée des questionnaires chez des patients souffrant de troubles cognitifs, alors même que les aidants se voyaient également impliqués dans la démarche. Le nombre de participants perdus de vue pourrait inciter à proposer à l'avenir des évaluations plus simples à mettre en œuvre, à travers un nombre plus restreint de questionnaires, au risque toutefois d'affecter le degré de précision des évaluations. Le support matériel utilisé dans l'étude nécessitant le renvoi d'un questionnaire papier pourrait avoir contribué à cette attrition. Néanmoins plusieurs études ayant comparé les modalités de réponses entre la version papier et la version en ligne n'ont pas identifié de différence significative ou considèrent que la solution digitale peut induire un biais de réponse comme une population plus jeune ou une différence de niveau socio-professionnel (Horevoorts et al. 2015; Dasgupta et al. 2023). Une autre approche serait d'évaluer un nombre plus faible de patients dans l'optique de favoriser la continuité du suivi ; dans cette hypothèse, une évaluation plus approfondie pourrait alors être mise en œuvre pour chaque patient. Enfin, l'absence d'amélioration significative du degré de connaissances des patients et des aidants concernant de la génétique de la MA souligne la difficulté à transmettre une information génétique parfois complexe à des patients atteints de troubles cognitifs et à leurs proches. Si, dans cette étude, nous avons recueilli les réponses des participants à des questions abordant des généralités au sujet de la génétique de la MA, il serait intéressant de vérifier que les messages-

clés concernant les implications du résultat génétique pour chaque patient ainsi que sa famille aient été bien intégrés, à travers de brefs questionnaires différenciés en fonction du type de résultat communiqué. Au vu de la place que devrait prendre l'analyse génétique dans la prise en soins de la MA à début précoce, une attention particulière doit être accordée à ces problématiques déterminantes pour les patients et leurs proches.

## Bibliographie

Agüero, Pablo, María José Sainz, Raquel Téllez, Isabel Lorda, Almudena Ávila, Guillermo García-Ribas, Patricia Paredes Rodríguez, and Estrella Gómez-Tortosa. 2021. “De Novo PS1 Mutation (Pro436Gln) in a Very Early-Onset Posterior Variant of Alzheimer’s Disease Associated with Spasticity: A Case Report.” *Journal of Alzheimer’s Disease: JAD* 83 (3): 1011–16. <https://doi.org/10.3233/JAD-210420>.

Amieva, Hélène, Mélanie Le Goff, Xavier Millet, Jean Marc Orgogozo, Karine Pérès, Pascale Barberger-Gateau, Hélène Jacqmin-Gadda, and Jean François Dartigues. 2008. “Prodromal Alzheimer’s Disease: Successive Emergence of the Clinical Symptoms.” *Annals of Neurology* 64 (5): 492–98. <https://doi.org/10.1002/ana.21509>.

Bellenguez, Céline, Fahri Küçükali, Iris E. Jansen, Luca Kleineidam, Sonia Moreno-Grau, Najaf Amin, Adam C. Naj, et al. 2022. “New Insights into the Genetic Etiology of Alzheimer’s Disease and Related Dementias.” *Nature Genetics* 54 (4): 412–36. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01024-z>.

Bradbury, Angela R., Linda J. Patrick-Miller, Brian L. Egleston, Laura DiGiovanni, Jamie Brower, Diana Harris, Evelyn M. Stevens, et al. 2016. “Patient Feedback and Early Outcome Data with a Novel Tiered-Binned Model for Multiplex Breast Cancer Susceptibility Testing.” *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics* 18 (1): 25–33. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.19>.

Budd Haerberlein, S., P. S. Aisen, F. Barkhof, S. Chalkias, T. Chen, S. Cohen, G. Dent, et al. 2022. “Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer’s Disease.” *The Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease* 9 (2): 197–210. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.30>.

Caglayan, Safak, Anja Bauerfeind, Vanessa Schmidt, Anne-Sophie Carlo, Thaneas Prabakaran, Norbert Hübner, and Thomas E. Willnow. 2012. “Identification of Alzheimer Disease Risk Genotype That Predicts Efficiency of SORL1 Expression in the Brain.” *Archives of Neurology* 69 (3): 373–79. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.788>.

Campion, Dominique, Camille Charbonnier, and Gaël Nicolas. 2019. “SORL1 Genetic Variants and Alzheimer Disease Risk: A Literature Review and Meta-Analysis of Sequencing Data.” *Acta Neuropathologica* 138 (2): 173–86. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-01991-4>.

Carter, D. A., E. Desmarais, M. Bellis, D. Campion, F. Clerget-Darpoux, A. Brice, Y. Agid, A. Jaillard-Serradt, and J. Mallet. 1992. “More Missense in Amyloid Gene.” *Nature Genetics* 2 (4): 255–56. <https://doi.org/10.1038/ng1292-255>.

Castellano, Joseph M., Jungsu Kim, Floy R. Stewart, Hong Jiang, Ronald B. DeMattos, Bruce W. Patterson, Anne M. Fagan, et al. 2011. “Human apoE Isoforms Differentially Regulate Brain Amyloid- $\beta$  Peptide Clearance.” *Science Translational Medicine* 3 (89): 89ra57. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002156>.

Chao, Serena, J. Scott Roberts, Theresa M. Marteau, Rebecca Silliman, L. Adrienne Cupples, and Robert C. Green. 2008. “Health Behavior Changes after Genetic Risk Assessment for Alzheimer Disease: The REVEAL Study.” *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 22 (1): 94–97. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31815a9dcc>.

Christensen, Kurt D., Jason Karlawish, J. Scott Roberts, Wendy R. Uhlmann, Kristin Harkins, Elisabeth M. Wood, Thomas O. Obisesan, et al. 2020. “Disclosing Genetic Risk for Alzheimer’s Dementia to Individuals with Mild Cognitive Impairment.” *Alzheimer’s & Dementia (New York, N. Y.)* 6 (1): e12002.

<https://doi.org/10.1002/trc2.12002>.

Cummings, J., L. Apostolova, G. D. Rabinovici, A. Atri, P. Aisen, S. Greenberg, S. Hendrix, et al. 2023. "Lecanemab: Appropriate Use Recommendations." *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 10 (3): 362–77. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.30>.

Cummings, J., G. D. Rabinovici, A. Atri, P. Aisen, L. G. Apostolova, S. Hendrix, M. Sabbagh, D. Selkoe, M. Weiner, and S. Salloway. 2022. "Aducanumab: Appropriate Use Recommendations Update." *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 9 (2): 221–30. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.34>.

Cummings, Jeffrey. 2023. "Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies Are Transformative Treatments That Redefine Alzheimer's Disease Therapeutics." *Drugs* 83 (7): 569–76. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01858-9>.

Dasgupta, Shabitri, Sharon E. Perlman, Amber Levanon Seligson, Sarah E. Dumas, Kacie Seil, and Tashema Bholanath. 2023. "Assessing Targeted Invitation and Response Modes to Improve Survey Participation in a Diverse New York City Panel: Healthy NYC." *PloS One* 18 (1): e0280911. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280911>.

Decruyenaere, M., G. Evers-Kiebooms, A. Boogaerts, T. Cloostermans, J. J. Cassiman, K. Demyttenaere, R. Dom, J. P. Fryns, and H. Van den Berghe. 1997. "Non-Participation in Predictive Testing for Huntington's Disease: Individual Decision-Making, Personality and Avoidant Behaviour in the Family." *European Journal of Human Genetics: EJHG* 5 (6): 351–63.

Farrer, L. A., L. A. Cupples, J. L. Haines, B. Hyman, W. A. Kukull, R. Mayeux, R. H. Myers, M. A. Pericak-Vance, N. Risch, and C. M. van Duijn. 1997. "Effects of Age, Sex, and Ethnicity on the Association between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease. A Meta-Analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium." *JAMA* 278 (16): 1349–56.

Gatz, Margaret, Chandra A. Reynolds, Laura Fratiglioni, Boo Johansson, James A. Mortimer, Stig Berg, Amy Fiske, and Nancy L. Pedersen. 2006. "Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer Disease." *Archives of General Psychiatry* 63 (2): 168–74. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.168>.

Genin, E., D. Hannequin, D. Wallon, K. Sleegers, M. Hiltunen, O. Combarros, M. J. Bullido, et al. 2011. "APOE and Alzheimer Disease: A Major Gene with Semi-Dominant Inheritance." *Molecular Psychiatry* 16 (9): 903–7. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.52>.

Gonfrier, S., S. Andrieu, D. Renaud, B. Vellas, and P. H. Robert. 2012. "Course of Neuropsychiatric Symptoms during a 4-Year Follow up in the REAL-FR Cohort." *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 16 (2): 134–37. <https://doi.org/10.1007/s12603-011-0147-9>.

Grangeon, Lou, Kévin Cassinari, Stéphane Rousseau, Bernard Croisile, Maïté Formaglio, Olivier Moreaud, Jean Boutonnat, et al. 2021. "Early-Onset Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer Disease Related to an APP Locus Triplication." *Neurology. Genetics* 7 (5): e609. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000609>.

Grangeon, Lou, Camille Charbonnier, Aline Zarea, Stephane Rousseau, Anne Rovelet-Lecrux, David Bendetowicz, Marion Lemaitre, et al. 2023. "Phenotype and Imaging Features Associated with APP Duplications." *Alzheimer's Research & Therapy* 15 (1): 93. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01172-2>.

Green, Robert C., J. Scott Roberts, L. Adrienne Cupples, Norman R. Relkin, Peter J. Whitehouse, Tamsen Brown, Susan LaRusse Eckert, et al. 2009. "Disclosure of APOE Genotype for Risk of Alzheimer's Disease." *The New England Journal of Medicine* 361 (3): 245–54.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809578>.

Guerreiro, Rita, Aleksandra Wojtas, Jose Bras, Minerva Carrasquillo, Ekaterina Rogaeva, Elisa Majounie, Carlos Cruchaga, et al. 2013. "TREM2 Variants in Alzheimer's Disease." *The New England Journal of Medicine* 368 (2): 117–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211851>.

Gustavsson, Anders, Nicholas Norton, Thomas Fast, Lutz Frölich, Jean Georges, Drew Holzapfel, Tunahan Kirabali, et al. 2023. "Global Estimates on the Number of Persons across the Alzheimer's Disease Continuum." *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 19 (2): 658–70. <https://doi.org/10.1002/alz.12694>.

Hashimoto, Tadafumi, Alberto Serrano-Pozo, Yukiko Hori, Kenneth W. Adams, Shuko Takeda, Adrian Olaf Banerji, Akinori Mitani, et al. 2012. "Apolipoprotein E, Especially Apolipoprotein E4, Increases the Oligomerization of Amyloid  $\beta$  Peptide." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32 (43): 15181–92. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1542-12.2012>.

Henneman, Lidewij, Danielle R. M. Timmermans, and Gerrit van der Wal. 2004. "Public Experiences, Knowledge and Expectations about Medical Genetics and the Use of Genetic Information." *Community Genetics* 7 (1): 33–43. <https://doi.org/10.1159/000080302>.

Holtzer, Roe, Nikolaos Scarmeas, Domonick J. Wegesin, Marilyn Albert, Jason Brandt, Bruno Dubois, George M. Hadjigeorgiou, and Yaakov Stern. 2005. "Depressive Symptoms in Alzheimer's Disease: Natural Course and Temporal Relation to Function and Cognitive Status." *Journal of the American Geriatrics Society* 53 (12): 2083–89. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00535.x>.

Horevoorts, Nicole Je, Pauline Aj Vissers, Floortje Mols, Melissa Sy Thong, and Lonneke V. van de Poll-Franse. 2015. "Response Rates for Patient-Reported Outcomes Using Web-Based versus Paper Questionnaires: Comparison of Two Invitational Methods in Older Colorectal Cancer Patients." *Journal of Medical Internet Research* 17 (5): e111. <https://doi.org/10.2196/jmir.3741>.

Horowitz, M. J., N. P. Field, A. Zanko, E. F. Donnelly, C. Epstein, and F. Longo. 2001. "Psychological Impact of News of Genetic Risk for Huntington Disease." *American Journal of Medical Genetics* 103 (3): 188–92. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1538.abs>.

Huang, Yu-Wen Alvin, Bo Zhou, Marius Wernig, and Thomas C. Südhof. 2017. "ApoE2, ApoE3, and ApoE4 Differentially Stimulate APP Transcription and A $\beta$  Secretion." *Cell* 168 (3): 427–441.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.044>.

Hui, Vivian C. C., H. C. Li, Josh H. K. Chow, Chris S. C. Ng, Constance Y. W. Lui, Jasmine L. F. Fung, Christopher C. Y. Mak, Brian H. Y. Chung, and Kui Kai Lau. 2021. "Understanding and Perception of Direct-to-Consumer Genetic Testing in Hong Kong." *Journal of Genetic Counseling* 30 (6): 1640–48. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1430>.

Jonsson, Thorlakur, Hreinn Stefansson, Stacy Steinberg, Ingileif Jonsdottir, Palmi V. Jonsson, Jon Snaedal, Sigurbjorn Bjornsson, et al. 2013. "Variant of TREM2 Associated with the Risk of Alzheimer's Disease." *The New England Journal of Medicine* 368 (2): 107–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211103>.

Jorm, A. F. 2000. "Is Depression a Risk Factor for Dementia or Cognitive Decline? A Review." *Gerontology* 46 (4): 219–27. <https://doi.org/10.1159/000022163>.

Kaphingst, K. A., F. M. Facio, M.-R. Cheng, S. Brooks, H. Eidem, A. Linn, B. B. Biesecker, and L. G. Biesecker. 2012. "Effects of Informed Consent for Individual Genome Sequencing on Relevant Knowledge." *Clinical Genetics* 82 (5): 408–15. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01909.x>.

Lanoiselée, Hélène-Marie, Gaël Nicolas, David Wallon, Anne Rovelet-Lecrux, Morgane Lacour,



- Stéphane Rousseau, Anne-Claire Richard, et al. 2017. “APP, PSEN1, and PSEN2 Mutations in Early-Onset Alzheimer Disease: A Genetic Screening Study of Familial and Sporadic Cases.” *PLoS Medicine* 14 (3): e1002270. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002270>.
- Larner, A. J. 2013. “Presenilin-1 Mutations in Alzheimer’s Disease: An Update on Genotype-Phenotype Relationships.” *Journal of Alzheimer’s Disease: JAD* 37 (4): 653–59. <https://doi.org/10.3233/JAD-130746>.
- Larsson, Maria U., Mary A. Luszcz, The-Hung Bui, and Tarja-Brita Robins Wahlin. 2006. “Depression and Suicidal Ideation after Predictive Testing for Huntington’s Disease: A Two-Year Follow-up Study.” *Journal of Genetic Counseling* 15 (5): 361–74. <https://doi.org/10.1007/s10897-006-9027-6>.
- Lerman, C., S. Narod, K. Schulman, C. Hughes, A. Gomez-Caminero, G. Bonney, K. Gold, et al. 1996. “BRCA1 Testing in Families with Hereditary Breast-Ovarian Cancer. A Prospective Study of Patient Decision Making and Outcomes.” *JAMA* 275 (24): 1885–92.
- Liu, Tongfei, Bing Zhu, Yan Liu, Xiaoming Zhang, Jun Yin, Xiaoguang Li, LuLin Jiang, et al. 2020. “Multi-Omic Comparison of Alzheimer’s Variants in Human ESC-Derived Microglia Reveals Convergence at APOE.” *The Journal of Experimental Medicine* 217 (12): e20200474. <https://doi.org/10.1084/jem.20200474>.
- Lodder, L., P. G. Frets, R. W. Trijsburg, E. J. Meijers-Heijboer, J. G. Klijn, H. J. Duivendoorn, A. Tibben, et al. 2001. “Psychological Impact of Receiving a BRCA1/BRCA2 Test Result.” *American Journal of Medical Genetics* 98 (1): 15–24.
- Lyketsos, Constantine G., Maria C. Carrillo, J. Michael Ryan, Ara S. Khachaturian, Paula Trzepacz, Joan Amatnick, Jesse Cedarbaum, Robert Brashear, and David S. Miller. 2011. “Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer’s Disease.” *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association* 7 (5): 532–39. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2410>.
- Mayeux, R., A. M. Saunders, S. Shea, S. Mirra, D. Evans, A. D. Roses, B. T. Hyman, B. Crain, M. X. Tang, and C. H. Phelps. 1998. “Utility of the Apolipoprotein E Genotype in the Diagnosis of Alzheimer’s Disease. Alzheimer’s Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer’s Disease.” *The New England Journal of Medicine* 338 (8): 506–11. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802193380804>.
- McDade, Eric, Jeffrey L. Cummings, Shobha Dhadda, Chad J. Swanson, Larisa Reyderman, Michio Kanekiyo, Akihiko Koyama, Michael Irizarry, Lynn D. Kramer, and Randall J. Bateman. 2022. “Lecanemab in Patients with Early Alzheimer’s Disease: Detailed Results on Biomarker, Cognitive, and Clinical Effects from the Randomized and Open-Label Extension of the Phase 2 Proof-of-Concept Study.” *Alzheimer’s Research & Therapy* 14 (1): 191. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01124-2>.
- McKay, Gareth J., Giuliana Silvestri, Usha Chakravarthy, Shilpa Dasari, Lars G. Fritsche, Bernhard H. Weber, Claudia N. Keilhauer, et al. 2011. “Variations in Apolipoprotein E Frequency with Age in a Pooled Analysis of a Large Group of Older People.” *American Journal of Epidemiology* 173 (12): 1357–64. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr015>.
- Molster, C., T. Charles, A. Samanek, and P. O’Leary. 2009. “Australian Study on Public Knowledge of Human Genetics and Health.” *Public Health Genomics* 12 (2): 84–91. <https://doi.org/10.1159/000164684>.
- Nicolas, G., C. Charbonnier, D. Wallon, O. Quenez, C. Bellenguez, B. Grenier-Boley, S. Rousseau, et al. 2016. “SORL1 Rare Variants: A Major Risk Factor for Familial Early-Onset Alzheimer’s Disease.” *Molecular Psychiatry* 21 (6): 831–36. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.121>.

- Nicolas, Gaël. 2024. “Recent Advances in Alzheimer Disease Genetics.” *Current Opinion in Neurology*, January. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001242>.
- Nicolas, Gaël, David Wallon, Camille Charbonnier, Olivier Quenez, Stéphane Rousseau, Anne-Claire Richard, Anne Rovelet-Lecrux, et al. 2016. “Screening of Dementia Genes by Whole-Exome Sequencing in Early-Onset Alzheimer Disease: Input and Lessons.” *European Journal of Human Genetics: EJHG* 24 (5): 710–16. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.173>.
- Nicolas, Gaël, Aline Zaréa, Morgane Lacour, Olivier Quenez, Stéphane Rousseau, Anne-Claire Richard, Antoine Bonneville, et al. 2024. “Assessment of Mendelian and Risk Factor Genes in Alzheimer Disease: A Prospective Nationwide Clinical Utility Study and Recommendations for Genetic Screening.” *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, January, 101082. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2024.101082>.
- Pottier, Cyril, David Wallon, Anne Rovelet Lecrux, David Maltete, Stephanie Bombois, Snejana Jurici, Thierry Frebourg, Didier Hannequin, and Dominique Campion. 2012. “Amyloid- $\beta$  Protein Precursor Gene Expression in Alzheimer’s Disease and Other Conditions.” *Journal of Alzheimer’s Disease: JAD* 28 (3): 561–66. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-111148>.
- Reichelt, Jon G., Ketil Heimdal, Pål Møller, and Alv A. Dahl. 2004. “BRCA1 Testing with Definitive Results: A Prospective Study of Psychological Distress in a Large Clinic-Based Sample.” *Familial Cancer* 3 (1): 21–28. <https://doi.org/10.1023/B:FAME.0000026820.32469.4a>.
- Revesz, Tamas, Janice L. Holton, Tammaryn Lashley, Gordon Plant, Blas Frangione, Agueda Rostagno, and Jorge Ghiso. 2009. “Genetics and Molecular Pathogenesis of Sporadic and Hereditary Cerebral Amyloid Angiopathies.” *Acta Neuropathologica* 118 (1): 115–30. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0501-8>.
- Robins Wahlin, T. B., L. Bäckman, A. Lundin, A. Haegermark, B. Winblad, and M. Anvret. 2000. “High Suicidal Ideation in Persons Testing for Huntington’s Disease.” *Acta Neurologica Scandinavica* 102 (3): 150–61. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.102003150.x>.
- Rogaeva, Ekaterina, Yan Meng, Joseph H. Lee, Yongjun Gu, Toshitaka Kawarai, Fanggeng Zou, Taiichi Katayama, et al. 2007. “The Neuronal Sortilin-Related Receptor SORL1 Is Genetically Associated with Alzheimer Disease.” *Nature Genetics* 39 (2): 168–77. <https://doi.org/10.1038/ng1943>.
- Roosmalen, Mariëlle S. van, P. F. M. Stalmeier, L. C. G. Verhoef, J. E. H. M. Hoekstra-Weebers, J. C. Oosterwijk, N. Hoogerbrugge, U. Moog, and W. a. J. van Daal. 2004. “Impact of BRCA1/2 Testing and Disclosure of a Positive Test Result on Women Affected and Unaffected with Breast or Ovarian Cancer.” *American Journal of Medical Genetics. Part A* 124A (4): 346–55. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20374>.
- Rossi, G., G. Giaccone, R. Maletta, M. Morbin, R. Capobianco, M. Mangieri, A. R. Giovagnoli, et al. 2004. “A Family with Alzheimer Disease and Strokes Associated with A713T Mutation of the APP Gene.” *Neurology* 63 (5): 910–12. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000137048.80666.86>.
- Ryman, Davis C., Natalia Acosta-Baena, Paul S. Aisen, Thomas Bird, Adrian Danek, Nick C. Fox, Alison Goate, et al. 2014. “Symptom Onset in Autosomal Dominant Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Neurology* 83 (3): 253–60. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000596>.
- Saint-Aubert, Laure, Pierre Payoux, Didier Hannequin, Emmanuel J. Barbeau, Dominique Campion, Marie-Bernadette Delisle, Mathieu Tafani, et al. 2013. “MR, (18)F-FDG, and (18)F-AV45 PET Correlate with AD PSEN1 Original Phenotype.” *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 27 (1): 91–94. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318251d87c>.

- Schramm, Catherine, Camille Charbonnier, Aline Zaréa, Morgane Lacour, David Wallon, CNRMAJ collaborators, Anne Boland, et al. 2022. “Penetrance Estimation of Alzheimer Disease in SORL1 Loss-of-Function Variant Carriers Using a Family-Based Strategy and Stratification by APOE Genotypes.” *Genome Medicine* 14 (1): 69. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01070-6>.
- Schwartz, Marc D., Beth N. Peshkin, Chanita Hughes, David Main, Claudine Isaacs, and Caryn Lerman. 2002. “Impact of BRCA1/BRCA2 Mutation Testing on Psychologic Distress in a Clinic-Based Sample.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 20 (2): 514–20. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.2.514>.
- Sims, John R., Jennifer A. Zimmer, Cynthia D. Evans, Ming Lu, Paul Ardayfio, JonDavid Sparks, Alette M. Wessels, et al. 2023. “Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial.” *JAMA* 330 (6): 512–27. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>.
- Smith, Ashley Wilder, Angela Liegey Dougall, Donna M. Posluszny, Tamara J. Somers, Wendy S. Rubinstein, and Andrew Baum. 2008. “Psychological Distress and Quality of Life Associated with Genetic Testing for Breast Cancer Risk.” *Psycho-Oncology* 17 (8): 767–73. <https://doi.org/10.1002/pon.1291>.
- Snyder, Heather M., Lisa J. Bain, Adam M. Brickman, Maria C. Carrillo, Anna J. Esbensen, Joaquin M. Espinosa, Fabian Fernandez, et al. 2020. “Further Understanding the Connection between Alzheimer’s Disease and Down Syndrome.” *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association* 16 (7): 1065–77. <https://doi.org/10.1002/alz.12112>.
- Strittmatter, W. J., A. M. Saunders, D. Schmechel, M. Pericak-Vance, J. Enghild, G. S. Salvesen, and A. D. Roses. 1993. “Apolipoprotein E: High-Avidity Binding to Beta-Amyloid and Increased Frequency of Type 4 Allele in Late-Onset Familial Alzheimer Disease.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 (5): 1977–81. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.5.1977>.
- Timman, Reinier, Raymund Roos, Anneke Maat-Kievit, and Aad Tibben. 2004. “Adverse Effects of Predictive Testing for Huntington Disease Underestimated: Long-Term Effects 7-10 Years after the Test.” *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 23 (2): 189–97. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.23.2.189>.
- Tsuang, D., E. B. Larson, J. Bowen, W. McCormick, L. Teri, D. Nochlin, J. B. Leverenz, et al. 1999. “The Utility of Apolipoprotein E Genotyping in the Diagnosis of Alzheimer Disease in a Community-Based Case Series.” *Archives of Neurology* 56 (12): 1489–95. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.12.1489>.
- Van Dyck, Christopher H., Chad J. Swanson, Paul Aisen, Randall J. Bateman, Christopher Chen, Michelle Gee, Michio Kanekiyo, et al. 2023. “Lecanemab in Early Alzheimer’s Disease.” *New England Journal of Medicine* 388 (1): 9–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>.
- Wallon, David, Stéphane Rousseau, Anne Rovelet-Lecrux, Muriel Quillard-Muraine, Lucie Guyant-Maréchal, Olivier Martinaud, Jérémie Pariente, et al. 2012. “The French Series of Autosomal Dominant Early Onset Alzheimer’s Disease Cases: Mutation Spectrum and Cerebrospinal Fluid Biomarkers.” *Journal of Alzheimer’s Disease: JAD* 30 (4): 847–56. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120172>.
- Ward, Alex, Sheila Crean, Catherine J. Mercaldi, Jenna M. Collins, Dylan Boyd, Michael N. Cook, and H. Michael Arrighi. 2012. “Prevalence of Apolipoprotein E4 Genotype and Homozygotes (APOE E4/4) among Patients Diagnosed with Alzheimer’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Neuroepidemiology* 38 (1): 1–17. <https://doi.org/10.1159/000334607>.
- Witjes-Ané, M.-N. W., A. H. Zwinderman, A. Tibben, G.-J. B. van Ommen, and R. a. C. Roos. 2002. “Behavioural Complaints in Participants Who Underwent Predictive Testing for Huntington’s Disease.”

*Journal of Medical Genetics* 39 (11): 857–62. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.11.857>.

Wong, Bonnie, Diane Lucente, Samantha Krivensky, Erin Krahn, Jason Karlawish, and Bradford C. Dickerson. 2021. “Knowledge Assessment and Psychological Impact of Genetic Counseling in People at Risk for Familial FTD.” *Alzheimer’s & Dementia (Amsterdam, Netherlands)* 13 (1): e12225. <https://doi.org/10.1002/dad2.12225>.

Zarea, Aline, Camille Charbonnier, Anne Rovelet-Lecrux, Gaël Nicolas, Stéphane Rousseau, Alaina Borden, Jeremie Pariente, et al. 2016. “Seizures in Dominantly Inherited Alzheimer Disease.” *Neurology* 87 (9): 912–19. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003048>.

## RÉSUMÉ

*Contexte.* La recherche de mutations pathogènes et de facteurs de risque génétiques modéré à fort pour la maladie d'Alzheimer (MA) est désormais recommandée pour les patients présentant un âge de début précoce, soit  $\leq 65$  ans, et peut s'effectuer de manière complète par l'analyse d'exome. L'impact psychologique de la communication des résultats génétiques chez des patients avec MA, ainsi que la compréhension de l'information génétique par les patients et leurs aidants, n'ont pas été examinés jusqu'ici.

*Méthode.* Nous avons évalué les symptômes liés à l'anxiété et à la dépression, les affects positifs et négatifs, ainsi que la compréhension de l'information génétique, en utilisant des échelles spécifiques validées, la HADS et la PANAS, ainsi qu'une échelle de connaissances conçue spécifiquement pour l'étude, chez 700 patients atteints de MA ayant bénéficié d'une analyse d'exome, dont 87 % atteints de MA à début précoce. Les participants étaient évalués en amont du test génétique, lors de la communication des résultats et lors d'une visite de suivi à 6-12 mois.

*Résultats.* À l'inclusion, 577 sujets ont rempli la HADS, 546 ont rempli la PANAS et 589 l'échelle de connaissances. Lors de la communication des résultats, 316 ont rempli la HADS, 308 ont rempli la PANAS et 316 l'échelle de connaissances. À la visite de suivi, 153 ont rempli la HADS, 149 ont rempli la PANAS et 153 l'échelle de connaissances. Nous n'avons pas observé d'impact significatif des résultats de l'analyse d'exome sur l'anxiété, la dépression, les affects positifs et négatifs après la communication des résultats. D'autre part, nous n'avons pas constaté d'amélioration significative des connaissances génétiques concernant la MA après la communication des résultats.

*Conclusion.* La communication des résultats de l'analyse d'exome ne semble pas avoir d'impact significatif sur l'anxiété, la dépression, les affects positifs et négatifs, ni sur la compréhension de la génétique de la MA, chez des patients atteints de MA à début précoce.

Mots-clés : génétique ; exome ; Alzheimer ; psychologique ; anxiété ; dépression ; compréhension.