

Qu'est-ce que la médecine prédictive ?

Si la connaissance du génome humain suscite de grands espoirs, son application à la médecine soulève de nombreux problèmes. La prédiction basée sur le code génétique est limitée par l'interaction complexe des gènes, des facteurs environnementaux et l'histoire biologique des individus.

Ségoène Aymé
Directeur de recherche
Inserm SC 11

Ces dix dernières années, les progrès réalisés dans notre connaissance du fonctionnement du génome humain ont amélioré notre compréhension des mécanismes de nombreuses affections, mais aussi complexifié les options disponibles. La diffusion de ces avancées par les médias a sensibilisé le grand public aux possibilités de dépistage et de « prévention » et créé le sentiment de droit ou, au moins, de légitime espérance d'un usage de ces connaissances pour la prévention d'un grand nombre d'affections graves. Par ailleurs, la communauté dans son ensemble attribue aux scientifiques la capacité de décrypter notre patrimoine génétique et de pénétrer ainsi notre intimité biologique pour le meilleur et pour le pire. Maintenant que le séquençage du génome est achevé, quel bilan peut-on dresser de l'usage en médecine des connaissances qui en sont issues ?

Le champ de la génétique

Le nombre de gènes dans l'espèce humaine est probablement d'environ 30 000, présidant aux destinées de 600 milliards de cellules formant 200 tissus différents.

La plupart de ces gènes existent naturellement sous plusieurs formes, assurant ainsi la diversité biologique si nécessaire à une bonne adaptation évolutive des populations. La frontière entre le variant « normal », définissant le polymorphisme, et le variant « anormal », à l'origine d'une pathologie ou contribuant à celle-ci, est faible. Le mécanisme est le même : une mutation change le code génétique. L'effet dépend de la nature de la mutation, selon qu'elle ne fait que modifier la protéine ainsi codée, sans lui faire perdre ses fonctions, ou selon qu'elle produit une protéine inactive ou plus de protéine du tout. L'effet dépend aussi de l'environ-

nement : état des autres gènes intervenant dans le même processus biologique et facteurs biologiques de l'environnement agissant en interaction avec le produit du gène. Un variant génétique peut être favorable dans un environnement et défavorable dans un autre. Un variant génétique peut s'exprimer différemment selon qu'il est hérité du père ou de la mère, et même selon les conditions de vie qu'ont eues le parent ou le grand-parent qui a transmis le gène. Car le code génétique n'est pas tout. L'expression du gène dépend, certes, du code, mais aussi d'autres facteurs, dits épigénétiques, qui font, par exemple, que le code est lu ou non. La régulation de l'expression des gènes est sous le contrôle d'autres gènes, mais aussi de facteurs d'environnement. Ainsi établir la séquence d'un gène ne dit pas tout sur son fonctionnement, tant s'en faut.

Si la survenue de toutes les maladies est susceptible d'être entièrement ou partiellement liée à un ou plusieurs gènes, ainsi que leur histoire naturelle, il n'y a que très peu d'exemples de maladies dont le cours est sous contrôle génétique stricte. Le plus souvent il s'agit d'interactions complexes entre plusieurs gènes, des facteurs d'environnement et une histoire biologique. Dans ces conditions, la valeur prédictive des gènes ne peut être que faible et l'utilisation de leur identification comme instrument de prédiction que confinée à un petit nombre de situations.

La médecine prédictive : de quelle prévention s'agit-il ?

Lorsqu'on pense à la prévention des maladies à composante génétique, on s'interroge rarement sur le type de prévention possible du fait de la particularité de ces maladies.

Il y a théoriquement en médecine trois types de préventions : les préventions primaire, secondaire et tertiaire.

La prévention primaire se définit comme l'évitement de la cause même de la maladie. Dans le cas qui nous préoccupe, cela n'est pas envisageable car les mutations du matériel génétique sont liées à des facteurs environnementaux incontrôlables tels que les radiations.

La prévention secondaire se définit comme la prévention non pas de la survenue de la maladie, mais de ses conséquences physiques et de ses complications. Dans le cas des maladies génétiques, la prévention secondaire peut se concevoir par une intervention *in utero*, en période néonatale, ou plus tard selon la nature du déficit primaire.

Un traitement néonatal peut être institué dès lors que les conséquences de la maladie ne sont pas encore irréversibles à ce stade. C'est le cas par exemple de la phénylcétonurie. Dans cette maladie génétique, l'absence de l'enzyme n'est préjudiciable pour l'enfant que dès lors qu'il absorbe des protéines contenant de la phénylalanine. Un régime alimentaire approprié permet d'éviter l'apparition postnatale du retard mental.

Un traitement plus tardif ou un retrait de tout facteur d'exposition déclenchant peuvent également s'envisager

plus tard dans la vie si l'expression de la maladie est elle-même tardive.

La prévention tertiaire consiste à prévenir le handicap social et les complications telles, par exemple, les déformations posturales dans la myopathie. C'est la prévention qui a été la plus extensivement mise en place ces dernières années, car elle correspond à la pratique médico-sociale standard. Malheureusement elle ne modifie l'évolution naturelle de la maladie que dans 50 % environ des maladies génétiques connues à ce jour.

Le diagnostic et le dépistage anténatals ne sont pas des formes de prévention. Ce sont des techniques mises à la disposition des couples qui le souhaitent afin qu'ils soient informés des risques d'affection grave pour leur enfant à naître et prennent les décisions qu'ils jugent appropriées.

Le cadre théorique de la médecine prédictive

L'objet de la médecine prédictive serait donc de développer la prévention secondaire : connaissant le polymorphisme génétique d'un individu et ayant identifié les polymorphismes susceptibles de favoriser la survenue d'affections graves, il s'agirait de prendre des mesures (retrait d'exposition, changement de mode de

La carte des gènes et les maladies, où en sont nos connaissances ?

Depuis la localisation des gènes de l'hémophilie jusqu'à la cartographie du génome humain, la génétique a permis de prodigieuses avancées scientifiques.

La cartographie consiste à ordonner les gènes les uns par rapport aux autres et à leur attribuer un emplacement sur un chromosome. Depuis que sont connus les chromosomes géants des glandes salivaires de la drosophile avec leurs bandes auxquelles les généticiens ont pu faire correspondre des gènes, l'ambition constante des chercheurs fut de dresser des cartes génétiques semblables pour d'autres espèces et notamment pour l'homme. C'est une entreprise qui n'allait pas de soi !

La première attribution ne date que de 1947 et concerne les gènes de l'hémophilie et du daltonisme que Julia Bell et J. B. S. Haldane situèrent, à proximité l'un de l'autre, sur le chromosome X. Il fallut attendre 1951 pour que la première liaison entre deux caractères autosomiques (non portés par un chromosome sexuel) soit établie par J. Mohr. Il s'agissait du groupe sanguin Lutheran et du caractère sécréteur. Enfin, la première attribution d'un gène à un chromosome autosomique est due à R. B.

Donahue. Il s'agit du facteur sanguin Duffy, localisé sur le chromosome 1.

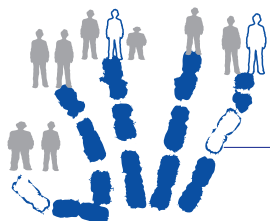
De ce bref rappel historique, on voudra bien retenir que la cartographie a « oscillé », dès le départ ou presque, entre deux approches. Pour la cartographie physique, la référence est le chromosome et les repères sont les bandes cytogénétiques. La cartographie génétique repose sur l'étude des ségrégations dans les familles.

Les méthodes physiques

La première méthode à avoir été appliquée est l'hybridation de cellules somatiques en culture. Elle a été développée à partir d'une observation faite par G. Barski et ses collaborateurs. En cultivant conjointement deux lignées cellulaires, ces auteurs avaient observé des cellules nouvelles, des hybrides, rassemblant des caractères appartenant à chacune des lignées parentales. Il fut démontré qu'il était possible de créer des hybrides entre des cellules d'espèces différentes, par exemple une lignée permanente (hétéropléide) de rongeurs et des cellules diploïdes humaines, des lymphocytes ou des fibroblastes.

Au cours des divisions cellulaires, une élimination aléatoire des chromosomes du parent diploïde se produit, jusqu'à ce qu'un petit nombre, voire un seul chromosome, soit conservé. De ce

Jean Frézal
Professeur
honoraire de
génétique
médicale,
GenAtlas



vie, traitement préventif) en vue de diminuer la probabilité de survenue de l'affection ou d'en réduire la sévérité. Cela suppose d'avoir établi un lien direct entre un polymorphisme génétique et une affection, d'être capable techniquement de détecter ce polymorphisme, d'être sûr de son interprétation et de savoir quantifier le risque (hauteur du risque, nature du risque, âge de survenue), et d'avoir des mesures de prévention efficaces et accessibles. Il n'y a actuellement que de très rares exemples où ces critères sont satisfaits.

Le lien entre un polymorphisme et une maladie peut être établi par plusieurs méthodes, la plus intuitive étant la transmission familiale du caractère selon les lois de Mendel. Plusieurs milliers de telles maladies ont été identifiées à ce jour, la plupart étant des affections très rares, une cinquantaine seulement touchant plusieurs milliers de personnes en France. Environ 1 % de la population a ou développera une maladie mendélienne. Dans ce cas, la présence du gène muté est nécessaire et suffisante pour provoquer la maladie. Il n'en reste pas moins que l'expression de la maladie peut être très variable, même à l'intérieur d'une même famille où pourtant la mutation est la même. Cela s'explique par l'influence d'autres gènes que les

membres d'une même famille n'ont pas tous en commun, et d'un environnement biologique différent. Développer une maladie neurologique générative à 30 ans ou à 70 ans n'a pas le même impact sur la vie de l'individu qui a hérité du variant défavorable. Développer un cancer du sein à 25 ans ou à 80 ans également. Or on sait maintenant que le risque cumulé de développer un cancer du sein pour une femme porteuse d'une mutation BRCA1 est de 60 à 80 % à l'âge de 70 ans, selon les études. On voit bien là la limite de la prédiction, même dans le cas de mutations mendéliennes. Si l'imprécision est trop grande, l'intérêt du test peut être très faible. Il faudra encore de nombreux programmes de recherche clinique avant que soit explorées les corrélations génotypes-phénotypes. Nous n'en sommes qu'au début et pour l'instant notre vue est biaisée en faveur de la gravité des conséquences des mutations car ce sont les cas défavorables qui sont connus du système de santé. Avec l'exploration en cascade des individus d'une même famille à partir d'une personne malade, on découvre progressivement des cas d'apparentés sains qui ont pourtant hérité de la même mutation. Cela permet d'établir des tables de risque empirique dont on peut alors

La carte des gènes et les maladies, où en sont nos connaissances ?

fait, la corrélation entre la présence d'un caractère et celle d'un chromosome permet d'attribuer ce caractère à ce chromosome.

La deuxième méthode physique de cartographie est celle de l'hybridation *in situ*. Le terme d'hybridation ne se réfère pas ici à la fusion de deux cellules d'origines différentes mais à la propriété fondamentale de l'ADN de s'apparier entre séquences complémentaires. La région où la sonde s'apparie au chromosome indique la position de la séquence complémentaire.

La méthode génétique

Elle est fondée sur l'étude de la ségrégation, indépendante ou non, d'un caractère et d'un marqueur dans des familles, ce qui nécessite que l'on puisse distinguer l'origine parentale de chacun des allèles au locus du marqueur.

Les sondes d'ADN, quand elles devinrent disponibles au début des années quatre-vingt, allaient répondre aux deux conditions nécessaires au succès des études familiales, en balisant les chromosomes avec un grand nombre de marqueurs et sur-

tout en procurant une catégorie de marqueurs à haut taux d'hétérozygotie, les microsatellites, de telle sorte que l'on puisse distinguer l'origine parentale de chacun des allèles d'une même paire chromosomique.

Il faut souligner la contribution essentielle apportée par le Centre d'étude des polymorphismes humains du professeur Jean Dausset, dont les familles ont permis de localiser les microsatellites fabriqués par Jean Weissenbach au Généthon, fondé par l'AFM. Ce sont plus de 10 000 marqueurs hautement polymorphiques, plus de la moitié provenant du Généthon, qui couvrent le génome de façon grossièrement régulière.

Nous en terminerons avec ce bref rappel technique en évoquant la méthode dite des hybrides d'irradiation, qui consiste à irradier des cellules diploïdes humaines à doses quasi létales et à les hybrider avec des cellules hétéroïdes de rongeurs porteuses de marqueurs de sélection. On étudie sur les hybrides ayant incorporé un fragment de chromosome d'une cellule irradiée la coségrégation de deux caractères. La probabilité de ségrégation conjointe

de deux gènes est inversement proportionnelle à la distance qui les sépare, c'est-à-dire à la probabilité de survenue d'une cassure provoquée par l'irradiation dans l'intervalle qui les sépare.

La carte de 1971 à aujourd'hui

Au Congrès international de génétique humaine qui s'est tenu à Paris en 1971, quelques équipes, dont la nôtre, présentaient les premiers résultats obtenus de l'hybridation interspécifique de cellules somatiques en culture. À cette date, on dénombrait moins de 20 paires de liaisons. Seize années plus tard, au séminaire sur la cartographie des gènes de l'homme, tenu à Paris, quelque 1 000 gènes étaient localisés sur les chromosomes et la plupart l'avaient été par la méthode d'hybridation. Une petite centaine de maladies étaient cartographiées. La plupart l'avaient été à partir des données relatives aux gènes et sans référence à la maladie.

Le premier succès de la méthode génétique fut obtenu en 1983 par J. Gusella, qui localisa le gène de la chorée de Huntington sur le chromosome 4. Toutefois, c'est encore par la méthode d'hybridation que

se servir pour informer les personnes testées sur leur risque potentiel.

D'autres maladies ne sont pas liées à une mutation mendélienne stricte, mais à ce qu'on appelle un gène majeur de susceptibilité. Dans ce cas, la présence de la mutation est nécessaire mais pas suffisante. Il faut l'intervention d'autres gènes ou de facteurs de l'environnement pour que l'affection se constitue. Le raisonnement tenu pour les maladies mendéliennes reste valable, à ceci près que la prédiction est encore plus mauvaise puisque l'incertitude porte non seulement sur l'âge de survenue de la maladie et sa sévérité mais aussi sur la probabilité de survenue de la maladie elle-même. Les gènes majeurs de susceptibilité se transmettent selon les lois de Mendel. L'exemple en est la spondylarthrite ankylosante, qui est un rhumatisme inflammatoire chronique. Les formes familiales ont une prévalence inférieure à 1 pour 1 000. Dans ces familles la maladie est associée à HLA-B27, gène présent chez 95 % des patients mais qui n'explique que 30 à 40 % de la prédisposition génétique. Les maladies ayant une forte composante génétique sont d'ores et déjà connues.

D'autres maladies enfin ne sont pas liées à un gène

majeur, mais influencées par plusieurs dont les effets sont additifs, ou multiplicatifs, ou ne répondent à aucun modèle simple, d'autant que des facteurs environnementaux sont susceptibles de jouer également. Cela représente la grande majorité des maladies communes.

Pour résumer, on peut dire que la prédiction dont est capable la génétique actuelle porte essentiellement sur la probabilité de survenue de la maladie (hauteur du risque), mais peu ou pas sur la nature du risque (gravité et expressivité de la maladie) et son âge d'apparition.

Médecine prédictive : quel bénéfice et pour qui ?

À supposer que le lien entre génotype et phénotype soit établi pour une affection, reste à déterminer l'objectif de l'établissement du risque empirique. La connaissance du risque peut avoir un intérêt pour l'individu directement concerné, pour ses apparentés ou pour des tiers non apparentés.

Le bénéfice pour l'individu testé réside potentiellement dans la prévention de l'affection ou l'atténuation des conséquences. L'exemple classique est celui de l'identification de la mutation BRCA1 dans les familles où un cancer du sein se transmet de génération en génération. Les femmes testées peuvent ainsi confirmer

notre équipe contribua à la localisation du gène de la mucoviscidose sur le chromosome 7.

Mais déjà s'annonçait le renouveau des études familiales. Ce sont elles qui expliquent la véritable explosion de la cartographie, comme le montre la consultation de notre base de données Genatlas qui enregistre plus de 10 000 gènes au printemps 2000 ainsi que plus de 2 000 phénotypes dont près de 1 500 maladies mendéliennes, le tout assorti de plus de 30 000 références.

Si l'on rappelle que le nombre des gènes de l'homme ne dépasse guère les 30 000, on peut en déduire que les méthodes classiques avaient permis d'identifier, avant même le déchiffrement complet, ou presque, du génome, une proportion significative des gènes de l'homme et l'on peut tenter d'en tirer quelques enseignements ou quelques conclusions.

Quelle organisation pour le génome ?

La première question consiste à savoir si la répartition des gènes sur les chromosomes obéit à un principe d'organisation ou, en d'autres termes, si l'on peut met-

tre en évidence une corrélation entre la topographie des gènes et leur fonction, comme il est possible de le faire chez les micro-organismes.

La réponse à cette question a longtemps paru négative et reste ambiguë. De fait, s'il existe bien des batteries de gènes organisés et coréglés, il s'agit essentiellement de gènes exerçant la même fonction mais ne s'exprimant pas dans le même tissu ou au même stade du développement, comme le montrent les différentes formes de l'hémoglobine.

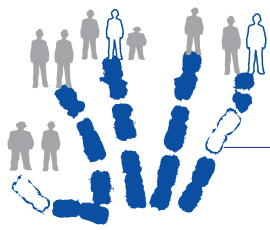
Pour ce qui est des enzymes balisant des chaînes de réaction, les gènes qui les contrôlent sont, en règle générale, dispersés de façon aléatoire sur les chromosomes. Les exceptions apparentes s'expliquent par l'existence de gènes bi ou multifonctionnels, comme on en observe dans la biosynthèse des purines ou des pyrimidines.

Les données récentes sur la chromatine, la structure tridimensionnelle des chromosomes, et les contraintes topographiques qu'elles imposent laissent prévoir une organisation en domaines d'expression coordonnée. On sait, de plus, que la ré-

partition des gènes est irrégulière, que certains chromosomes sont beaucoup plus chargés que d'autres, que certaines régions, par exemple le segment Xq26, sont quasiment désertes tandis que d'autres sont « encombrées », ce qui est le cas de l'extrémité terminale du chromosome X, en Xq28.

Enfin le génome porte un nombre considérable de séquences répétées, certaines très courtes comme les séquences Alu présentes à plusieurs centaines de milliers d'exemplaires, d'autres plus longues comme les éléments dits Line 1, répétés plusieurs milliers de fois. Il peut s'agir d'éléments plus longs encore, couvrant plusieurs centaines de kilobases voire un à quelques milliers de mégabases. On pressent que ces duplications résultent de transpositions qui se sont produites au cours de l'évolution et dont l'étude comparative des génomes permet de fixer la date de survenue.

On peut aussi s'interroger sur la signification de ces duplications, qui ne sont sans doute que rarement de simples redondances. Elles peuvent servir de facteurs de complémentarité ou de substitution, ou



ou infirmer leur risque. Si elles sont porteuses de la mutation, elles peuvent opter pour une surveillance radiologique bisannuelle dès l'âge de 20 ans qui n'abaisse que modestement leur risque de mortalité, ou pour une mammectomie bilatérale à 30 ans qui l'abaisse franchement (ref. Anaes). On voit bien que le bénéfice peut être réel même si les mesures à prendre sont mutilantes et très difficiles à vivre psychologiquement. Le bénéfice peut être purement la levée du doute sur le risque, comme dans le cas de la maladie de Huntington qui est une affection génétique dominante sans prévention possible à ce jour. Certaines personnes à risque optent pour le test. Le meilleur exemple de bénéfice pour l'individu est le dépistage néonatal de la phénylcétonurie, avant que la maladie soit manifeste, qui permet d'instaurer un régime alimentaire approprié et d'ainsi éviter la constitution d'un déficit intellectuel. L'appréciation de ce qui constitue un bénéfice réel ou non doit être laissée à la personne testée, car elle seule peut mettre en balance avantage et inconvénient du test dans sa propre problématique. Pour les personnes mineures ou incapables de consentir, le dépistage doit être réservé aux cas où le bénéfice est clairement établi en termes de survie et de qualité de vie.

Le bénéfice pour les apparentés de la personne testée réside dans le fait que le risque de transmission d'une mutation défavorable dans la famille s'en trouve établi et permet donc d'étendre les tests à toutes les personnes à risque. Ce bénéfice est réel, mais ne doit pas prendre le pas sur l'intérêt de la personne testée. Les effets dévastateurs de la connaissance d'un risque non maîtrisable sont évidents : stigmatisation, perte de confiance en soi, arrêt des projets de vie et de reproduction. Les programmes de dépistage génétique sans bénéfices directs pour la personne testée ne font pas l'unanimité. On peut citer dans cette catégorie le dépistage néonatal de la myopathie de Duchenne, dont la justification est la détermination du statut de conductrice pour la mère de garçons porteurs de la mutation, avant qu'elle n'ait un autre garçon atteint. Cela lui permet de recourir au diagnostic prénatal si elle le souhaite.

Le bénéfice pour les tiers peut être établi s'il s'agit, par exemple, de dépister des individus risquant de développer une maladie professionnelle en cas d'exposition spécifique, le tiers étant l'employeur ou l'assureur-santé. Ce peut être aussi le dépistage des individus susceptibles de faire une complication grave lors de

La carte des gènes et les maladies, où en sont nos connaissances ?

encore offrir des occasions ou des opportunités de nouveauté, si l'évolution a favorisé la divergence de leurs structures et de leurs fonctions. Il ne faut pas non plus méconnaître que l'homologie entre ces séquences favorise les appariements fautifs. Ces derniers sont à l'origine de remaniements chromosomiques et rendent compte d'un nombre non négligeable de syndromes mal formatifs ou de maladies héréditaires, le syndrome de Williams Beuren, la maladie de Charcot-Marie-Tooth, pour n'en citer que deux exemples.

Diversité des protéines

Les produits des quelque 10 à 12 000 gènes recensés et documentés se répartissent en de nombreuses catégories qui vont des protéines de structure, les collagènes par exemple, aux protéines catalytiques, les enzymes. Il s'agit encore des protéines de la communication et de la signalisation qui véhiculent de l'information ; des protéines de la défense et de l'immunité. Pour la compréhension générale du génome, il n'est peut-être pas inutile de rappeler que quelques centaines de gènes suffisent à contrôler la synthèse des

immunoglobulines (anticorps) et de leur répertoire quasiment sans limite.

Contrairement au dogme sur lequel s'est construit la génétique moléculaire, les gènes ne contrôlent pas la synthèse d'une seule mais de plusieurs protéines, dans une proportion de cas qui n'est sans doute pas inférieure au tiers. Le record en l'occurrence est tenu par les neurexines, des protéines qui interviennent dans l'établissement des connexions (synapses) entre les cellules nerveuses. À trois gènes, les neurexines fabriquent un millier de protéines différentes !

Une telle notion est aussi surprenante que l'avait été, dans les années soixante-dix, la découverte des gènes en pièces, c'est-à-dire de structures dans lesquelles les séquences informatives (codantes) sont séparées par des séquences non codantes, le non-dit du gène.

Les produits des gènes agissent soit individuellement soit en participant à la formation de complexes, de l'intégrité desquels dépend la fonction exercée. On peut citer l'exemple des protéines associées à la dystrophine, une protéine musculaire, et dont les mutations sont respon-

sables de formes particulières de myopathies comme l'est la dystrophine.

Leur action peut s'intégrer dans un processus, c'est-à-dire un ensemble organisé d'opérations, par exemple la réparation de l'ADN. On dénombre 116 gènes de réparation.

Ces produits peuvent jalonner des chaînes de réaction qui aboutissent à la transformation des substances organiques. L'exemple « historique » nous en est fourni par le catabolisme de la phénylalanine dont les étapes et leurs anomalies sont à l'origine de la phénylcétonurie, de tyrosinémies et de l'alcaptonurie.

D'autres voies sont consacrées à la transmission de signaux. Elles véhiculent de l'information. En ce domaine aussi, la cartographie a apporté de nombreuses informations, éclairées par les données de la génétique comparative puisque les gènes impliqués sont les homologues de gènes identifiés dans des espèces inférieures, notamment chez la mouche du vinaigre, *Drosophila melanogaster*.

Les maladies génétiques

La cartographie, à elle seule, ne rend

la prise d'un médicament, le tiers étant alors le laboratoire pharmaceutique et l'assureur-santé. Dans ces deux exemples, l'individu testé peut aussi considérer que c'est son intérêt. Il n'y a alors pas de problème à considérer le test. Dans le cas contraire, l'intérêt d'un tiers ne devrait pas prévaloir.

Le bénéfice doit être clairement établi pour justifier de tester des gènes à la recherche de polymorphismes. Nous avons déjà discuté plusieurs types de bénéfices : prophylaxie dans le cas du cancer du sein familial mais au prix d'une lourde mutilation, ajustement psychologique au risque réel dans le cas de la maladie de Huntington, évitement du facteur de l'environnement agissant comme cofacteur dans le cas des effets secondaires des médicaments. Établir le lien entre une intervention et la diminution du risque requiert des études menées comme des essais cliniques. La mise sur le marché de tests ne devrait pas pouvoir se faire sans que cette étape ait été franchie.

Les dépistages génétiques en population

Les tests peuvent avoir été mis au point pour servir les besoins des individus à haut risque, dans des familles clairement identifiées. Se pose alors un jour la ques-

tion de leur extension à la population générale, s'il existe un bénéfice potentiel à une intervention chez les sujets à risque. L'extension à la population générale requiert un respect encore plus grand des critères définis plus haut. Car le dépistage en population s'adresse à des personnes qui n'ont pas de demande exprimée et qui sont en bonne santé apparente. Il y a un danger potentiel à ce qu'une pression s'exerce en faveur de ce type de dépistage alors même que rien ne le justifie, et ce pour des raisons économiques. La mise au point des trousseaux de dépistage coûte cher. Il peut donc être tentant d'étendre le marché pour rentabiliser les investissements.

Lors d'une enquête par questionnaire auprès de 170 professionnels de 15 pays, effectuée en 1999 au nom de la Société européenne de génétique humaine, il est apparu qu'aucun programme de dépistage génétique n'est commun à tous les pays européens en dehors du dépistage néonatal historique. La plupart des dépistages sont effectués dans le cadre d'enquêtes pilotes ou limitées à des populations à haut risque. Pour les dépistages en période néonatale, tous les pays dépistent la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie, cinq pays la galactosémie, l'hyperplasie congénitale des surrénales,

évidemment pas compte de tous les progrès réalisés auxquels la biologie moléculaire a apporté une contribution décisive. Il reste que la cartographie en a été un moteur puissant et qu'elle se situe à l'articulation entre connaissance fondamentale et application médicale. C'est la raison pour laquelle nous avons intégré dans Genatlas des informations sur la structure et la fonction des gènes et mis l'accent sur les maladies génétiques.

Par maladie génétique, nous entendons non seulement les *maladies mendéliennes*, mais encore des *prédispositions à des maladies communes* comme les allergies, l'hypertension artérielle ou les psychoses, prédispositions qui dépendent habituellement de plusieurs ou de nombreux gènes (polygéniques) et de facteurs de l'environnement. Nous entendons aussi des affections qui résultent à titre principal ou significatif de la *lésion d'un (ou de plusieurs) gène(s)*, lésions qui sont généralement somatiques et qui ne sont pas transmissibles à la descendance. Entrent dans ce chapitre des tumeurs, le plus souvent malignes, ainsi que de nombreux syndromes mal formatifs.

Le panorama des maladies héréditaires donne, au premier regard, l'impression d'une grande confusion. Elle est la conséquence d'une hétérogénéité fondamentale. En effet, une maladie peut résulter de mutations à des loci différents, tandis que des maladies différentes peuvent résulter de mutations alléliques. Tout bien réfléchi, l'étude de l'hétérogénéité apparaît comme un instrument puissant pour trancher le nœud gordien de la complexité.

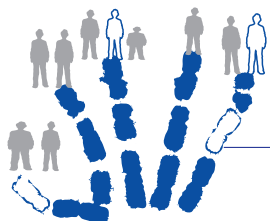
On peut donner comme exemple le *syndrome du QT long*, dont on connaît cinq variétés génétiques différentes, c'est-à-dire non alléliques. Quatre fois, il s'agit de l'altération du composant d'un canal potassique, plus précisément de l'une ou de l'autre sous-unité de deux canaux potassiques différents, tandis que, dans la dernière variété, c'est un canal sodique qui est lésé. L'explication réside dans le fait que ces diverses mutations ont le même effet final sur la dépolarisation de la membrane des cellules myocardiques.

Conclusions

De si remarquables progrès résultent de la confrontation dialectique entre l'étude

clinique, l'analyse génétique et les données de la biologie moléculaire. Il n'est pas douteux que la génomique, c'est-à-dire l'utilisation des techniques issues du déchiffrement du génome, autorisera de prodigieuses avancées. Pour autant, le génome, tel qu'il est connu, n'est encore qu'une ébauche, sinon un brouillon, et cette ébauche ne rend pas obsolète l'ensemble des données de la génétique et de la biologie traditionnelles.

Nous sommes convaincus que l'étude des phénotypes garde une valeur irremplaçable pour accéder à la compréhension des phénomènes physiologiques et pathologiques, et qu'elle apporte une contribution majeure à la validation des données expérimentales. Il nous paraît donc indispensable d'intégrer ces acquis considérables dans les travaux d'interprétation (d'annotation) du génome. C'est le sens de l'effort mené avec le développement de la base de données Genatlas. ■



le déficit en biotinidase, quatre pays la mucoviscidose, la myopathie de Duchenne et les hémoglobinoses, deux pays la leucinoase et un pays le déficit en Glucose-6-phosphate deshydrogénase. Quatre pays ont un programme de dépistage des hétérozygotes des hémoglobinoses en période préconceptionnelle et anténatale. Plusieurs pays ont des programmes expérimentaux de dépistage de l'hypercholestérolémie familiale, de l'X-fragile, de la néphrose congénitale, de la céroïde lipofuscinoase, de la maladie de Sandhoff, de l'amyotrophie spinale infantile, de l'hémochromatose et du facteur V Leiden. En conclusion aucun programme ne suscite l'adhésion de tous les pays, à l'exception de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie. Il faut souligner que tous les autres programmes en cours ne remplissent pas les critères définis internationalement pour l'implémentation de dépistages en population. Il est donc prudent de penser que la médecine prédictive restera longtemps confinée à une médecine au service des individus et groupes à haut risque pour une affection sévère.

Les tests génétiques disponibles

La médiatisation extrême des succès du programme génome ne doit pas faire oublier les limites de nos connaissances actuelles et la complexité de la réalité biologique. Sur les milliers de maladies génétiques mendéliennes, 579 peuvent être diagnostiquées par un test biologique et 1 200 font l'objet d'un programme de recherche actif pouvant déboucher à terme sur un test (ref. Orphanet). Il faut cependant se rappeler qu'une même maladie peut être liée à plusieurs gènes, et qu'un même gène peut être à l'origine de maladies distinctes. Un test peut ne servir qu'un sous-ensemble des personnes concernées par la maladie, une même maladie pouvant être liée à des mutations diverses du même gène dont certaines trop difficiles à rechercher pour l'être en pratique. La valeur prédictive du test peut s'en trouver considérablement diminuée de ce fait. Nous sommes très loin d'une offre de tests validés et utilisables en routine ; d'autant que le contrôle de qualité en biologie moléculaire n'est pas encore organisé.

Le cadre organisationnel : les consultations de génétique

Les tests génétiques ont des indications précises. Leur offre ne doit se faire que dans un cadre médical. Les personnes candidates à un test doivent recevoir toute l'information sur les avantages et les inconvénients du test, ses limites et ses conséquences pour l'individu testé et ses proches. Les tests génétiques sont souvent difficiles à réaliser et encore plus difficiles à interpréter. Le résultat doit être rendu par un médecin capable d'interpréter le résultat du test dans le contexte clinique particulier, habitué au concept de facteur de risque, connaissant les mesures à prendre et formé au soutien psychologique. Les médecins exerçant dans les centres de génétique sont les mieux à même de

fournir un tel service dans le cas du dépistage et du diagnostic des affections mendéliennes ou liées à un gène majeur de susceptibilité. En effet, dans ces cas-là, la dimension familiale des implications du test est au premier plan. Ce n'est plus une médecine individuelle mais une médecine familiale.

En revanche, les tests génétiques qui sont actuellement développés pour la prise de décision immédiate en médecine, concernant une approche thérapeutique plutôt qu'une autre par exemple, sont des tests qui n'ont pas de particularité et qui devraient progressivement rejoindre l'ensemble des tests biologiques prescrits et interprétés par les médecins soignants.

Entre les deux, on trouve maintenant un grand nombre de tests à faible valeur prédictive qui ne correspondent pas aux critères que nous avons décrits. Pour ceux-ci, il convient de clarifier le contexte dans lequel ils sont réalisés : soit il s'agit de recherche clinique sans bénéfice direct pour le patient, qui doit en être averti et donner son consentement. Soit il s'agit d'un acte médical. Il faut alors que les phases de validation du test et d'établissement de son utilité clinique aient été franchies.

Conclusion

C'est parce que la médecine prédictive est un beau concept mais pas une réalité, et parce qu'elle soulève autant d'interrogations que d'espoirs, que nous avons choisi de vous présenter des éclairages diversifiés et des exemples concrets de programmes expérimentaux en cours. Le plus grand danger à l'avenir est de voir piloter la demande par l'offre, c'est-à-dire de voir se développer des offres de tests non pertinents, à faible valeur prédictive, pour des maladies sans prévention. Il faut donc savoir revenir aux critères d'évaluation fondamentaux avant d'accepter l'implémentation de pratiques de dépistage : Ce test est-il fiable ? Connait-on la relation génotype-phénotype ? À qui profite le test ? Pourquoi le fait-on ? A-t-on quelque chose à proposer aux personnes testées ? Les services sont-ils en place pour faire face aux effets du dépistage ? ■

