

«Profil génétique de la thrombophilie et de l'artériosclérose» – pas (encore) ça!

Depuis son initiation en 1988, le «Human Genome Project» a alimenté le rêve d'une médecine parfaite [1]. Aujourd'hui, une bonne année après la publication de la séquence génomique humaine sous forme d'esquisse, nous réalisons qu'il y a encore du chemin à faire du déchiffrement à la traduction, et finalement à la lisibilité du génome humain [2].

La Médecine moléculaire pose de grandes exigences à la **précision diagnostique**. L'identification des molécules pathogéniques donne la clef d'un traitement spécifique, efficace et pratiquement dépourvu d'effets indésirables [3]. La Médecine moléculaire promet des perfectionnements dans le traitement de maladies complexes, polygéniques. Prenons p.ex. la thrombophilie. Nous connaissons actuellement plus de 10 gènes dont les produits peuvent être impliqués dans la tendance aux thromboses (tabl. 1). Des mutations de ces gènes, appelées polymorphisme à partir d'une certaine prévalence dans la population, déterminent le risque individuel de thrombose. La parenté de porteurs symptomatiques des deux mutations géniques les plus fréquentes en Europe, le facteur V-R506Q et la prothrombine 20210G-A, a été examinée à la recherche de telles mutations. Comparés aux individus dont les gènes sont normaux aux deux sites, les porteurs de la mutation du facteur V-R506Q ont un risque deux fois, et ceux de la mutation prothrombine trois

fois plus grand de présenter une thrombose à 1 an. Chez les individus deux fois positifs, ce risque est multiplié par 7 [4]. La présence de ces deux mutations à **elle seule** ne justifie toutefois pas une anticoagulation en prévention primaire. Et même en présence d'une maladie thrombo-embolique, le risque de l'anticoagulation chronique chez les porteurs du facteur V-R506Q est toujours plus élevé que le bénéfice préventif secondaire [5]. Si nous connaissons le profil génique individuel d'une thrombophilie, et si nous pouvions l'opposer au profil génique individuel des diathèses hémorragiques, nous pourrions mieux estimer le risque individuel de thrombose, de même que le risque d'hémorragie d'une anticoagulation. Si nous ne prenions que les 14 gènes de thrombophilie de ce test, nous devrions rechercher plusieurs centaines de mutations pour ne dépister que les anomalies connues aujourd'hui. Quoi qu'il en soit, il faudrait encore valider dans des études prospectives l'importance clinique d'un profil génique à ce point différencié pour la prise en charge d'un patient. Nous pouvons aussi imaginer que des options thérapeutiques futures, plus spécifiques, adaptées à chaque défaut génique, remplaceront l'anticoagulation orale par antagonistes de la vitamine K. Pour l'artériosclérose, la situation est encore plus compliquée: nous connaissons à l'heure actuelle plus de 250 gènes influençant la genèse de l'arté-

Tableau 1. Gènes actuellement connus les plus importants dont la mutation peut s'accompagner d'une thrombophilie.

Nom	Abréviation	N° OMIM	Nombre de mutations connues
Antithrombine III	AT3	107 300	>127
Protéine C	PROC	176 860	>161
Protéine S	PROS	176 880	>131
Thrombomoduline	THBD	188 040	>3
Facteur V	F5	227 400	au minimum 1
Prothrombine	F2	176 930	au minimum 1
Fibrinogène α	FGA	134 820	>20
Fibrinogène β	FGB	134 830	>20
Fibrinogène γ	FGG	134 850	>20
Glycoprotéine riche en histidine	HRGP	142 640	au minimum 1
Plasminogène	PLG	173 350	>3
Plasminogène activateur inhibiteur 1	PAI1	173 360	au minimum 1
Cofacteur II de l'héparine	HCF2	142 360	>2
Méthylène-tétrahydrofolate-réductase	MTHFR	607 093	>9

Référence: Online Mendelian Inheritance in Man <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>, [8]

Service universitaire
de Médecine,
Hôpital cantonal Bruderholz

Correspondance:
Dr B. Biedermann
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz

Barbara.Biedermann@ksbh.ch

riosclérose. La Médecine moléculaire ne se trouve donc qu'au tout début d'un travail de recherche aussi sérieux qu'intense.

Si compte tenu de la complexité de ce problème, nous examinons la proposition de solution qu'un grand laboratoire privé suisse offre à ses clients, nous restons muets en face de l'audace de cette manière de faire. Neuf mutations géniques, choisies totalement arbitrairement du point de vue médical, sont proposées comme tests. L'importance de ces mutations pour le risque de maladie, à en croire les indications de la fiche de demande d'examen, est soit surévaluée (facteur V R506Q, prothrombine 20210G-A), soit nulle (HPA-1a, b; PAD), soit alors sans aucun intérêt pour la prise en charge clinique d'un patient (facteur XIII V34L, facteur V 4070A-G). Pour la mutation MTHFR 6777C-T, il n'est pas précisé que la prévalence de cet allèle dans la population européenne est de 30%, et donc qu'au moins 10% des personnes testées seront homozygotes. Des soi-disant marqueurs de maladie dont la prévalence est si élevée fabriquent des malades qui n'en sont pas. Une seule des mutations proposées en test (apolipoprotéine B-100 R3500Q) justifie un traitement hypocholestérolémiant en prévention primaire, mais uniquement en présence d'un phénotype, à savoir une hypercholestérolémie [6]. Le test génique proposé dans ce profil qui pose le plus de problèmes est le géno-

type apolipoprotéine E, car les trois polymorphismes connus ne sont pas associés qu'à l'artériosclérose, mais aussi à la démence d'Alzheimer [7]. En fonction de l'hérédité naturelle de cette prédisposition et de l'absence de possibilité de traitement de la maladie d'Alzheimer, cette situation est particulièrement explosive.

L'Académie Suisse des Sciences Médicales a édicté en 1993 déjà des directives médico-éthiques pour les examens génétiques chez l'être humain, plus actuelles aujourd'hui que jamais (<http://www.assm.ch>). Le procédé ci-dessus d'un laboratoire privé suisse ne respecte pas ces directives en de nombreux points. Il suggère une précision diagnostique là où elle n'existe pas. Il occasionne des coûts qui ne peuvent se justifier. Et il attise une crainte de la maladie qui n'est pas nécessaire dans la plupart des cas.

Nous incitons le corps médical à ne poser l'indication à de tels tests de génétique moléculaire qu'en étant pleinement conscient de ses responsabilités. Dans le cas du «Profil génétique de la thrombophilie et de l'artériosclérose» proposé par ce laboratoire, cela signifie qu'il faut renoncer pour l'heure à cette forme à ce point aspécifique.

Barbara C. Biedermann, André R. Miserez

Références

- Collins FS. Shattuck lecture – medical and societal consequences of the Human Genome Project. *N Engl J Med* 1999;341:28–37.
- Rees J. Complex disease and the new clinical sciences. *Science* 2002;296:698–700.
- Biedermann BC. Molekulare Medizin des Erwachsenen: von der Suche nach der Stecknadel im Heuhaufen zur Genomnavigation. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:1993–5.
- Martinelli I, Bucciarelli P, Margaglione M, De Stefano V, Castaman G, Mannucci PM. The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *Br J Haematol* 2000;111:1223–9.
- Sarasin FP, Bounameaux H. Decision analysis model of prolonged oral anticoagulant treatment in factor V Leiden carriers with first episode of deep vein thrombosis. *BMJ* 1998;316:95–9.
- Miserez AR, Laager R, Chiodetti N, Keller U. High prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 in Switzerland. *J Lipid Res* 1994;35:574–83.
- Miserez AR. Alzheimer-Demenz: eine Störung des Lipidstoffwechsels? *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001;90:1297–9.
- Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222–31.