

## Médecine prédictive ou personnalisée?



Gérard Waeber

Toute démarche diagnostique ou thérapeutique requiert des compétences médicales multiples qui reposent sur des connaissances élargies de la littérature et un raisonnement clinique approprié. Cette structure de pensée qui intègre des connaissances générales de la physiopathologie d'une affection, de sa prévalence et de son évolution intègre très tôt la notion d'anticipation. C'est là que l'établissement de scores cliniques devient une aide à notre raisonnement clinique.

D'innombrables scores cliniques ont été développés et sont des acquis pour notre démarche diagnostique ou pronostique dans de nombreuses situations, dont par exemple l'évaluation de la probabilité de souffrir d'une embolie pulmonaire, d'une pneumonie sévère nécessitant une hospitalisation ou d'une hépatite éthylique qui devrait requérir une corticothérapie. Dans ce contexte, des scores pour évaluer le risque de développer un diabète sont devenus un enjeu de santé publique. Une anomalie de l'homéostasie du glucose touche près de 16% de la population suisse et quelque 30% des nouveaux diabétiques identifiés ignorent souffrir de cette affection au moment du diagnostic lorsqu'évalués lors de l'établissement de la cohorte COLAUS [1]. Les scores cliniques permettant d'identifier les patients à risque de développer un diabète sont extrêmement performants, mais peu utilisés. En fait, ils devraient nous permettre de mieux organiser les mesures de prévention, diriger des axes de recherche et d'interventions très précocement.

L'évaluation d'un risque et son anticipation sur une base clinique ont été défiés par des approches génétiques depuis quelques années. Depuis neuf ans, 18 associations génétiques au diabète ont été identifiées dans diverses cohortes d'individus ou de patients suivis parfois pendant plus de vingt ans. Ces gènes ne sont plus des variants rares associés à des maladies monogéniques, mais des altérations de gènes prévalentes au sein de notre population. C'est dans ce contexte que des scores basés sur ces connaissances génétiques ont été établis et comparés aux scores cliniques.

Deux articles importants ont comparé l'impact de scores cliniques avec celui de scores basés sur des données génétiques dans l'évaluation du risque de développer un diabète [2, 3]. En résumé, l'utilisation de scores cliniques permet d'anticiper de manière performante le risque de développer un diabète, alors que les performances d'un score génétique restent faibles. Ces observations sont importantes et ont fait la une de plusieurs éditoriaux [4–6]. Force est de constater que les scores génétiques sont actuellement peu performants et limités à un nombre relativement restreint de gènes identi-

fiés pour des maladies complexes. Ces 18 gènes à risque de développer un diabète sont insuffisants, mais il n'est pas exclu qu'un score basé sur 30, 50 ou 100 gènes à risque devienne nettement plus performant. En outre, la recherche identifie surtout les facteurs de risque de développer une affection, mais peu les gènes de protection de la survenue d'une affection. Intégrer l'influence de l'environnement à cette signature génétique est d'une complexité redoutable.

Faut-il attendre des bénéfices à cette démarche anticipative? La connaissance d'individus qui présentent un risque génétique élevé de développer une affection complexe de type diabète pourrait théoriquement permettre de réduire le nombre de personnes requis pour assurer une étude d'intervention, qu'elle soit médicamenteuse ou non. La connaissance d'un profil génétique pourrait établir une réponse thérapeutique optimale à certains médicaments. Ce postulat a déjà été démontré dans des affections monogéniques de type MODY et plus récemment, dans l'efficacité thérapeutique de certains médicaments utilisés dans le domaine cardiovasculaire, comme le clopidogrel [7, 8].

Il est évident que ces scores génétiques représentent également des risques. La gestion de la connaissance d'un risque très tôt dans une vie, les problèmes asséculogiques et éthiques liés à cette connaissance sont probablement sous-estimés. Pour environ 400 dollars, un profil génétique peut être dressé vous concernant. Ceci représente un danger majeur et les offres publiques via Internet sont particulièrement dangereuses. Ainsi, votre profil génétique peut être établi sur la toile et une liste de probabilités de risques de développer ou non une affection vous est fournie sans aucune interaction avec un médecin. En 2008, le Président W. Bush a signé un arrêté fédéral qui interdit l'utilisation de données génétiques dans un but de connaissances asséculogiques ou professionnelles. En outre, les Etats de New York et de Californie ont été plus stricts en interdisant l'accès direct de compagnies susceptibles d'offrir un profil génétique directement à un individu sans passer par un médecin. Pour illustrer l'impact de la connaissance d'un score génétique, rien ne vaut la lecture d'un article écrit par Steven Pinker le 11 janvier 2009 dans le *New York Times* qui décrit avec beaucoup de pertinence les conséquences induites par un séquençage de son génome par une de ces compagnies. Comment gérer – par exemple – une prédisposition génétique à développer une maladie neurodégénérative, contre laquelle aucun traitement spécifique n'existe et comment transmettre cette information à nos enfants qui seront probablement également à risque?

Nous sommes probablement à l'aube d'une médecine nettement plus personnalisée sur la connaissance de facteurs biologiques et génétiques qui nous permettront d'optimiser les traitements et les cibles thérapeutiques. Toutefois, le risque d'utilisation erronée de ces données et l'absence de preuves qu'une intervention

thérapeutique puisse modifier le pronostic ou la qualité de vie de chacun d'entre nous sur une base génétique sont des enjeux à résoudre pour notre société dans les années à venir.

*Gérard Waeber*

#### Références recommandées

- 1 Firmann M, Mayor V, Vidal PM, et al. The CoLaus study: a population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2008;8:6.
- 2 Meigs JB. Prediction of type 2 diabetes: the dawn of polygenetic testing for complex disease. *Diabetologia.* 2009;52(4):568-70.
- 3 Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2220-32.
- 4 Kraft P, Hunter DJ. Genetic risk prediction – are we there yet? *N Engl J Med.* 2009;360(17):1701-3.
- 5 Goldstein DB. Common genetic variation and human traits. *N Engl J Med* 2009;360(17):1696-8.
- 6 Griffin SJ, Little PS, Hales CN, Kinmonth AL, Wareham NJ. Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000;16(3):164-71.
- 7 Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(4):354-62.
- 8 Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2009;360(4):363-75.