

La génomification de la médecine

Il y a 50 ans ce mois-ci, dans un article d'un laconisme célèbre paru dans *Nature*, on proposait un modèle de structure moléculaire de l'ADN¹. La double hélice «suggérée» par Watson et Crick — 50 ans après qu'Archibald Garrod ait appliqué pour la première fois l'observation mendélienne à la maladie humaine — donna naissance à une nouvelle science qui devait déboucher sur le séquençage de tout le génome humain^{2,3} et transformer la génétique — l'étude des gènes — en génomique, soit l'étude de l'interaction de tous les gènes entre eux et avec leur environnement.

Relégués jadis dans l'ombre des antichambres de la science médicale, les biologistes moléculaires et les généticiens cliniciens accaparent maintenant la part du lion du financement consacré à la recherche et occupent une place de prestige avec leurs équipes de spécialistes de l'informatique et de l'information, d'épidémiologistes, de biochimistes et autres chercheurs. Une recherche effectuée au moyen de la vedette-matière MeSH «genome» (qui n'était pas utilisée dans MEDLINE avant 1992) produit des citations de presque 8000 publications au cours de chacune des 2 dernières années. En 2001, on a indexé plus de 92 000 articles sous le terme «genetics», ce qui représente une augmentation de 52 % depuis 1995.

Le domaine de la génétique médicale couvrait auparavant un éventail relativement limité de maladies monogéniques comme l'alcaptonurie congénitale de Garrod. On a maintenant identifié des mutations pathogènes chez environ 1000 des quelque 30 000 gènes chromosomiques. (Les bases de données Online Mendelian Inheritance in Man en hébergent un inventaire complet à l'adresse www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM.) Notre compréhension des causes des maladies évolue, tout comme notre façon de concevoir les pronostics et le traitement. Nous assistons à un virage radical qui a des répercussions immédiates et importantes sur la pratique clinique, les politiques de santé et le financement, l'éducation, l'éthique et le droit.

De nouveaux choix pour le dépistage, le diagnostic, la stratification des risques et le traitement émaneront de ce qui pourrait très bien être une vague de fond de génomique. Des essais randomisés sont nécessaires pour évaluer ces nouvelles options. Par exemple, le fait de savoir que des mutations du gène de la connexine 26 causent 40 % des cas de déficience de l'ouïe pendant l'enfance devrait modifier notre façon d'aborder le dépistage de la surdité chez les enfants. À mesure que nous comprendrons mieux les troubles multifactoriels, nous verrons apparaître des exigences factuelles de plus en plus légitimes portant sur le dépistage dans la population et la détection précoce des mutations monogéniques et multigéniques que l'on comprend maintenant comme des facteurs de risque de maladie chez les adultes. Lorsque des oncologues, par exemple, conseilleront des patientes atteintes d'un cancer du sein pour les aider à prendre des décisions sur leur traitement, ils connaîtront de nouveaux gènes suppresseurs et amplificateurs des métastases⁴ et les résultats de recherches qui ont

identifié un véritable orchestre de 70 gènes très prédicteurs de la présence (ou de l'absence) de métastases et de décès (ou de survie)⁵. La pharmacogénomique transformera radicalement la façon de concevoir et de prescrire les médicaments⁶.

Sur les plans des politiques et du financement de la santé, le dépistage génomique fera concurrence aux appareils de tomodensitométrie et d'IRM sur notre liste des priorités technologiques. Steve Morgan et ses collaborateurs analysent certains de ces enjeux stratégiques dans le présent numéro⁷ (voir page 989). De nouvelles questions d'éthique se poseront et nous constaterons que nos lois ont des lacunes.

Les facultés de médecine qui prennent du temps à reconnaître les répercussions profondes de la génomique sur la médecine clinique avancent en titubant, voire en trébuchant, pour adopter la génomification de la médecine. Il manque de temps et d'enseignants dans un programme d'études déjà chargé pour aborder la nouvelle science aux niveaux cellulaire, clinique, épidémiologique et éthique nécessaires. Ceux qui pratiquent déjà devront poursuivre leur éducation afin de répondre judicieusement aux demandes de tests génétiques et d'aider les patients, par l'analyse génomique, à comprendre leur risque particulier sur le plan de la santé.

Tout en s'efforçant de comprendre, de diagnostiquer, de conseiller, d'encourager ou de dissuader, les médecins auront besoin de renseignements pratiques et en temps opportun pour aider leurs patients à traduire le nouveau savoir en interprétations personnelles d'espoir et de risque. À mesure que les tests génétiques se raffineront, les médecins devront aussi maintenir leurs connaissances cliniques de pointe : comme tous les tests, les tests génétiques ont une sensibilité et une spécificité imparfaites et n'échappent pas à la variation biologique ni aux erreurs de laboratoire et d'écriture.

Adapter notre pratique de la médecine à la révolution de la génomique, ce n'est pas une mince tâche. Cette adaptation nous aidera toutefois à poser le bon diagnostic plus rapidement, améliorera nos capacités de prévision et personnalisera de nombreuses décisions des patients. — *JAMC*

Références

1. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953;171:737-8.
2. Consortium international de séquençage du génome humain. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
3. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-51.
4. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2002;2(8):563-72.
5. Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.
6. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics: drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348(6):538-49.
7. Morgan S, Hurley J, Miller F, Giacomini M. Predictive genetic tests and health system costs [éditorial]. *JAMC* 2003;168(8):989-91.