

Faut-il dépister les prédispositions aux troubles psychiatriques ?

André Klarsfeld, Bernard Granger

Les progrès de la génétique moléculaire laissent entrevoir un espoir de guérison pour plusieurs maladies héréditaires graves et aujourd'hui incurables. Ces succès spectaculaires permettent dans un premier temps d'éviter la naissance de nouveaux malades, et parfois de détecter des prédispositions chez des bien-portants. Mieux vaut prévenir que ne pas guérir, certes, mais jusqu'où la prévention par élimination ou par sélection reste-t-elle compatible avec les principes de la démocratie ? Selon les auteurs, il est urgent de tracer les limites de l'acceptable. L'exemple de la psychiatrie génétique, en plein essor, illustre la nécessité de cette réflexion. Il faut préciser la portée réelle des connaissances spécifiques, souvent exagérée par les medias et s'interroger sur l'utilisation que la société entend faire de ces connaissances, le jour où elles seront disponibles.

La biologie moderne est en train de révéler les bases moléculaires de nombreuses maladies. Les résultats les plus spectaculaires concernent les cancers et les maladies héréditaires. Pour ces dernières est apparue une « génétique inverse », qui remonte aux mécanismes fondamentaux de la maladie à partir d'études de liaison génétique [1]. Celles-ci ont récemment permis l'isolement des gènes de la mucoviscidose et de la myopathie de Duchenne. Pour ces deux maladies, il s'agit d'une étape cruciale vers la mise au point d'éventuels traitements curatifs, aujourd'hui inexistantes.

D'ores et déjà, les résultats obtenus dans ce domaine permettent le dépistage précoce d'un nombre de plus en plus grand de maladies, ce qui a contribué à l'essor du concept de médecine prédictive. Celle-ci devrait indiquer à chaque individu quelle est sa « niche écologique »*, c'est-à-dire l'environnement le plus adapté à ses susceptibilités et à ses potentialités. L'idée est intéressante. Mais nous pensons qu'elle a des versants redoutables, qui sont bien mis en évidence par les études actuellement menées sur deux maladies psychiatriques, la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive. Nous allons souligner ici les particularités de ce champ de recherche, pour indiquer les dangers,

déjà perceptibles, d'une application naïve à la psychiatrie des outils retenus pour les autres spécialités. Cela n'exclut pas que certaines des interrogations que nous formulons concernent en fait la médecine prédictive dans son ensemble.

Un modèle simple de maladie génétique : la phénylcétonurie

Que des gènes jouent un rôle dans le déterminisme des troubles psychiatriques, en particulier pour la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive, cela est largement démontré par les études menées sur les jumeaux et sur les enfants adoptés [2]. Cependant, il n'a pas été possible de préciser, pour ces maladies, la part respective des facteurs génétiques et environnementaux, le mode de transmission, leur caractère uni- ou polygénique. De plus, les critères de définition de ces affections sont eux-mêmes sujets à discussion. Autant d'incertitudes qui opposent les troubles mentaux aux maladies héréditaires pour lesquelles un dépistage est aujourd'hui pratiqué.

Nous allons illustrer cette opposition à partir de la phénylcétonurie, maladie héréditaire qui constitue un exemple modèle, pour plusieurs raisons.

- Son déterminisme génétique strict est bien connu. C'est une maladie monogénique. Un seul gène est en cause, celui de la phénylalanine

* Selon l'expression de J. Ruffié, Le Monde (1/2/89).

hydroxylase. Seuls sont atteints les sujets dits homozygotes, dont les deux copies du gène (celle reçue du père et celle reçue de la mère) sont altérées. Il s'agit donc d'une maladie « récessive », par opposition à « dominante ».

- Tous les sujets homozygotes sont affectés. On dit que la pénétrance est complète.
- Les symptômes, à court terme, en sont toujours évidents et graves, notamment un retard mental profond qui apparaît très tôt chez les enfants atteints.
- Cette maladie repose sur une base matérielle simple et bien identifiée, un déficit en enzyme phénylalanine hydroxylase. Ce déficit est responsable des troubles observés, selon une relation de causalité assez bien comprise.
- L'interaction avec l'environnement est réduite à l'une de ses plus simples expressions : l'impossibilité d'utiliser normalement un acide aminé, la phénylalanine, présent dans l'alimentation.
- L'existence d'une anomalie est objectivement mesurable par le dosage biochimique qui sert aujourd'hui de test à la naissance.
- La prédiction a une utilité thérapeutique certaine. Pour éviter le retard mental profond qui sans cela frapperait progressivement les enfants atteints, il suffit de leur imposer, pendant les sept premières années de leur vie, un régime alimentaire pauvre en phénylalanine.

La phénylcétonurie entre donc bien dans le cadre de la médecine prédictive, puisque les individus atteints, ou, en l'occurrence, leurs parents, peuvent façonner « la niche écologique » pour empêcher la maladie de se développer, grâce à un régime alimentaire approprié. Au prix d'une contrainte relativement minime, il est clair que la prédiction libère l'enfant atteint du handicap génétique qui pesait sur lui.

En principe, aujourd'hui, aucun enfant ne devrait souffrir des conséquences de la phénylcétonurie. Depuis une vingtaine d'années, avant donc l'avènement de tout test génétique, cette maladie héréditaire est en effet systématiquement dépistée à la naissance, à partir d'une goutte de sang prélevée au talon du bébé. Remarquons que ce dépistage biochi-

mique détecte l'expression effective d'un défaut, avant que ses conséquences ne deviennent irréversibles.

Maladies monogéniques : différents niveaux de prédiction

En revanche, parce qu'il porte sur le gène lui-même, le diagnostic génétique permet de prédire l'apparition d'une maladie avant toute manifestation d'un défaut fonctionnel. Avant que le gène responsable soit identifié, les études de liaison génétique permettent déjà une prédiction de nature plus statistique, comme c'est le cas actuellement pour une autre maladie neurologique héréditaire, la chorée de Huntington [3].

Les médecins disposent en effet de marqueurs génétiques très proches de l'altération chromosomique, qui n'a pas encore été caractérisée au niveau moléculaire. Plus un marqueur est proche de cette altération, plus grande est la probabilité qu'ils soient transmis ensemble à la descendance : d'où le terme de liaison. En étudiant un assez grand nombre d'individus apparentés à une personne atteinte, on peut mesurer cette corrélation statistique, ce degré de liaison. Un tel marqueur n'a en général rien à voir avec la fonction du gène, parce que sa proximité n'est que relative : il peut s'en trouver séparé par plusieurs autres gènes.

Mais il peut permettre, d'une part, d'évaluer le risque qu'un individu donné soit porteur de l'anomalie génétique, au sein d'une famille atteinte ; et d'autre part, à long terme, de localiser, puis d'isoler le gène lui-même. D'ores et déjà, pour la chorée de Huntington, et malgré les difficultés rencontrées dans l'isolement du défaut génétique, la fiabilité des prédictions dépasse 95 %.

Les projets actuels de cartographie et de séquençage du génome humain vont fournir une panoplie complète de marqueurs génétiques, qui permettront des études de liaison avec n'importe lequel de quelques 100 000 gènes humains [4]. Pour chaque maladie héréditaire, on disposera en effet de marqueurs pour pouvoir prédire, avec plus ou moins de certitude, la transmission du gène

défectueux, puis, à plus long terme, pour identifier celui-ci.

Un deuxième niveau de prédiction apparaît alors, car la présence de l'anomalie génétique ne se traduit pas tout de suite sur le plan clinique. Toujours pour la chorée de Huntington, les sujets « atteints » peuvent mener une vie parfaitement normale jusqu'à 30, 50 voire 70 ans. L'âge de l'apparition des premiers troubles neurologiques (notamment de mouvements incontrôlés qui ont valu à cette maladie le nom de danse de Saint-Guy), et leur vitesse d'évolution, jusqu'à la mort, varient énormément d'un sujet à l'autre, et cela même si le défaut génétique est identique. Ce n'est pas seulement l'ignorance de la nature précise du défaut qui empêche la prédiction individuelle de cette variabilité.

On retrouve en fait cette variabilité dans de nombreuses maladies héréditaires. Pour certaines d'entre elles, il arrive même que des porteurs de l'anomalie génétique ne développent aucun symptôme : on dit que « la pénétrance » n'est pas complète. C'est par exemple le cas du retard mental lié à une fragilité du chromosome X. Les raisons de ces pénétrances incomplètes demeurent encore mal comprises [5].

Ainsi, même pour des maladies monogéniques, le diagnostic génétique laisse parfois l'individu concerné dans l'incertitude.

Troubles psychiatriques : incertitudes et contradictions

Qu'en est-il dans le cas des troubles psychiatriques ? Pour certains d'entre eux, l'existence de formes familiales a été établie à partir de données épidémiologiques. Ces données ont une valeur prédictive, au moins statistiquement : par exemple, un individu a en moyenne une plus forte probabilité de faire une dépression si l'un de ses proches parents en a déjà fait une. Il s'agit de « sujets à risque ». On peut parler de prédispositions ou de susceptibilités héréditaires, puisqu'on retrouve ces corrélations même si les sujets concernés sont élevés dans des familles adoptives qui ne présentent pas de symptômes particuliers. On a été conduit à rechercher les bases génétiques de ces

prédispositions*, à l'aide d'études de liaison comparables à celles qui ont permis d'identifier le gène de la mucoviscidose, ou de la myopathie de Duchenne, et peut-être bientôt le défaut responsable de la chorée de Huntington.

Mais des troubles psychiatriques comme la psychose maniaco-dépressive et la schizophrénie, bien qu'il en existe des formes familiales, ne se conforment pas à des règles simples de transmission, comme celles de la phénylcétonurie (monogénique récessive à pénétrance complète), ou de la chorée de Huntington (monogénique dominante à pénétrance complète). La controverse est d'ailleurs vive actuellement sur l'identification d'éventuels gènes impliqués dans la maniaco-dépression et dans la schizophrénie [6, 7]**. Des résultats préliminaires ont pu laisser croire que des gènes de susceptibilité avaient été localisés sur le chromosome 5 pour la schizophrénie [8] et sur le chromosome 11 pour la psychose maniaco-dépressive [9]. En fait, les équipes qui avaient publié ces résultats ont dû revenir ensuite sur leurs conclusions initiales [10, 11]. L'accent est maintenant mis sur la nécessité d'élaborer une méthodologie et des modèles statistiques plus appropriés, pour pouvoir repartir de zéro [12]. Pour l'instant, rien ne permet en tout cas d'affirmer qu'aucun de ces troubles soit d'origine monogénique.

Par ailleurs, la définition même des troubles psychiatriques dépend d'un consensus soumis à des révisions périodiques, comme le reconnaissent les chercheurs qui étudient les composantes génétiques de la psychose maniaco-dépressive ou de la schizophrénie. Devant l'absence de marqueur biologique objectif, c'est-à-dire indépendant des observations purement cliniques, le diagnostic est établi uniquement à partir d'entretiens avec le patient. Ainsi, les psychiatres se fondent actuellement sur un

manuel élaboré aux États-Unis, le « Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux » (DSM). Celui-ci en est à sa troisième édition (DSM III), qui date de 1980, mais qui a déjà été significativement révisée (DSM III R) en 1987.

Pour chaque trouble mental, ce manuel donne une liste précise de critères cliniques, tout en admettant une grande variété de combinaisons parmi eux. Le cadre qui définit par exemple la schizophrénie ou bien la psychose maniaco-dépressive est ainsi suffisamment large pour englober des syndromes ayant peu de points communs, et constituant vraisemblablement des entités pathologiques distinctes. De plus, les frontières entre différents troubles mentaux sont parfois difficiles à tracer. Le gène de susceptibilité à la schizophrénie ne prédisposerait-il pas aussi « à des troubles schizoïdes de la personnalité et autres maladies psychiatriques à leur limite »** [13] ?

En raison de la complexité intrinsèque au système (polygénisme, pénétrance incomplète, imprécision du diagnostic), la prédiction des troubles psychiatriques doit être distinguée de celle décrite précédemment pour des maladies monogéniques comme la phénylcétonurie, ou la chorée de Huntington. La prédiction restera longtemps, sinon toujours, statistique : il n'y aura « aucune garantie qu'un individu porteur du gène de prédisposition développe jamais la maladie » [14]. Comment ne pas approuver la prudence de l'éditorial de la revue *Lancet*, qui insistait sur la différence de portée pratique entre les travaux sur la dystrophie musculaire et ceux sur la schizophrénie : « beaucoup de travail reste encore à faire avant que les malades atteints de schizophrénie puissent raisonnablement s'attendre à ce que la recherche moléculaire débouche sur des progrès majeurs en matière de diagnostic ou de soins » [13].

Psychiatrie génétique : intérêt et limites

Et comment s'étonner des résultats contradictoires des premières études de liaison génétique portant sur certaines maladies psychiatriques [6, 7, 13, 14] ? Pour que les recherches

aboutissent à des conclusions claires, il faudrait vraisemblablement une avancée importante des méthodes diagnostiques, en particulier la découverte de corrélats biologiques des troubles mentaux. On pourrait alors espérer, à long terme, élaborer de nouvelles thérapies fondées sur des connaissances physiopathologiques solides.

Mais, avant d'en arriver là, quelles mesures préventives va-t-on proposer aux sujets qu'il deviendrait possible de dépister ? Aucune n'est aujourd'hui disponible, car les événements liés à l'environnement, qui semblent favoriser les épisodes pathologiques, sont en fait d'une relative banalité (déménagement, chômage) ou peu susceptibles d'être évités (perte d'un être cher). L'utilité thérapeutique de la prédiction est donc pour l'instant très faible. Soulignons par ailleurs que des traitements plus ou moins satisfaisants existent dans certains cas, notamment les psychoses maniaco-dépressives.

« La niche écologique » a ici une dimension sociale importante. Par exemple, on peut se demander quel rôle jouerait, dans l'apparition des épisodes pathologiques, le comportement que l'entourage adopte face à un sujet étiqueté « à risque », peut-être dès avant sa naissance. Le risque le plus important n'est-il pas de marginaliser systématiquement, dès l'enfance, les individus dont le profil génétique conduirait à des prédictions psychiatriques défavorables ? Il convient aussi de rappeler que beaucoup de génies créateurs souffraient de ces troubles, que l'on voudrait maintenant dépister, voire prédire. C'est un nouvel exemple de l'absurdité des tentatives eugénistes, qui se profilent souvent derrière la généralisation des dépistages anténataux.

Même si l'on évite la tentation de l'ostracisme généralisé, l'essor des recherches en psychiatrie génétique peut servir de prétexte pour occulter la complexité et l'importance des facteurs environnementaux, et surtout la nécessité de leur prise en compte. Une grande vigilance s'impose sur ce terrain. Cela nécessite d'abord des efforts importants de la part des cher-

* Un dossier complet a été consacré à la psychiatrie génétique par *Le Quotidien du Médecin*, n° 4400 (6/11/89), sous le titre : « La chasse aux gènes bat son plein ». Il faisait suite au premier congrès mondial sur le sujet.

** Ces références sont deux commentaires de *Nature*, qui font le point sur les nombreux articles parus entre 1987 et 1989.

*** Le mot anglais que nous avons traduit par « à leur limite » est « fringed ».

cheurs directement concernés. Ainsi, en réponse à l'éditorial du *Lancet* [13] qui accompagnait l'article original sur « un locus de susceptibilité à la schizophrénie » [8], les auteurs de l'article en question parlent d'un « gène de la schizophrénie » [15], ce qui n'est pas tout à fait pareil. Il n'est donc pas très étonnant que la grande presse* amplifie le glissement amorcé par les chercheurs eux-mêmes, même si d'autres ont déjà exprimé leur méfiance face à ces simplifications [16, 17].

Le danger de ces simplifications est d'autant plus grand que l'on s'achemine vers une généralisation rapide du recours aux tests biologiques de prédisposition, notamment à la demande des compagnies d'assurances et des employeurs. On le constate déjà en ce qui concerne les hypersensibilités à des produits chimiques, les variants génétiques de l'hémoglobine [18], ou la séropositivité vis-à-vis du virus du SIDA**. Ne serait-il pas temps de songer à protéger les individus contre des perquisitions moléculaires toujours plus raffinées ? Il n'est pas exclu que les Américains se dotent bientôt d'une loi sur ce sujet***. Elle pourrait avoir au moins le mérite de lancer enfin un débat qui reste chez nous bien frileux.

Nous avons surtout voulu esquisser ici les questions éthiques cruciales que posent déjà les études de psychiatrie génétique : par exemple, en quoi les prédictions sur lesquelles ces études pourraient déboucher seront-elles bénéfiques, en particulier pour l'individu concerné ? à qui ces prédictions seront-elles révélées ? quelle utilisation, autre que thérapeutique, de ces prédictions est-elle acceptable, notamment en matière de diagnostic prénatal ? si ces diagnostics se généralisaient en l'absence de toute réglementation, ne renforceraient-ils pas la pression sociale sur les personnalités individuelles ? quelles en seraient les conséquences sur l'éducation des enfants ?

Il est urgent, dès maintenant, de chercher à répondre à de telles questions, tout en marquant clairement les incertitudes scientifiques qui pèsent encore sur les modèles actuels. Quel que soit le degré de validité de ces modèles, il faut souligner les ris-

ques de discriminations abusives que peuvent déjà suggérer les travaux en cours. En bonne démocratie, chacun d'entre nous doit pouvoir se prononcer sur l'utilisation qui sera faite des résultats de ces travaux. Rappelons que la médecine prédictive se voudrait un outil de libération et de responsabilisation des individus. Dans le cas des troubles psychiatriques, comme sans doute pour d'autres maladies qui s'éloignent du cadre conceptuel valable pour la phénylcétonurie, il faut, dès à présent, veiller à ce que la prédiction ne devienne pas plutôt une source d'aliénation et d'exclusion ■

A. Klarsfeld

Chargé de recherche au Cnrs. Unité de neurologie moléculaire, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75015 Paris, France.

B. Granger

Chef de clinique-assistant. Université René-Descartes, CHU Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Les deux auteurs sont membres de l'association « Génétique et Liberté », 45, rue d'Ulm, 75005 Paris, France.

Summary

Should the population be tested for predispositions to mental illnesses ?

Advances in molecular genetics may hopefully allow the treatment of several severe hereditary diseases that are nowadays incurable. The first consequence of these dramatic advances is to avoid the birth of affected children, and to detect a predisposition to some diseases in healthy individuals. Prevention may be better than cure, but how far can we go eliminating or selecting, without endangering the very principles of democracy ? According to the authors, it is high time to draw a line. The fast development of genetic psychiatry illustrates the need for such an assessment. It requires that scientific knowledge be put in a more realistic perspective than is usually the case in the media. Society should also ponder on the use of impending knowledge, so as to be ready once it actually becomes available.

RÉFÉRENCES

1. Jordan B. Grandeur et servitudes de la génétique inverse. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 138-40.
2. Debray Q. Génétique et psychiatrie. Paris : Fayard, 1972.
3. Chesselet MF. La chorée de Huntington. *médecine/sciences* 1988 ; 8 : 492-9.
4. Jordan B. Les cartes du génome humain. *La Recherche* 1989 ; 216 : 1486-94.
5. Kastern W, Krypsin-Sorensen I. Penetrance and low concordance in monozygotic twins in disease. *Mol Reprod Dev* 1988 ; 1 : 63-75.
6. Robertson M. False start on manic depression. *Nature* 1989 ; 342 : 222.
7. Byerley WF. Genetic linkage revisited. *Nature* 1989 ; 340 : 340-1.
8. Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H, et al. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 1988 ; 336 : 164-7.
9. Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL, et al. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 1987 ; 325 : 783-7.
10. Detera-Wadleigh SD, Goldin LR, Sherrington R, et al. Exclusion of linkage to 5q11-13 in families with schizophrenia and other psychiatric disorders. *Nature* 1989 ; 340 : 391-3.
11. Kelsoe JR, Ginns EI, Egeland JA, et al. Reevaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the old order Amish. *Nature* 1989 ; 342 : 238-42.
12. Gershon ES, Martinez M, Goldin LR, Gejman PV. Genetic mapping of common diseases : the challenges of manic-depressive illness and schizophrenia. *Trends Genet* 1990 ; 6 : 282-7.
13. Editorial. Genetics of schizophrenia. *Lancet* 1989 ; i : 79-80.
14. Robertson M. Molecular genetics of the mind. *Nature* 1987 ; 325 : 755.
15. Gurling H. Genetics of schizophrenia. *Lancet* 1989 ; i : 277.
16. Kourilsky P. Les artisans de l'hérédité. Paris : Odile Jacob, 1987.
17. Prochiantz A. La construction du cerveau. Paris : Hachette, 1989 : 79.
18. Blanc M. L'ère de la génétique. Paris : La Découverte, 1986.

* Par exemple, Le Nouvel Observateur (14/9/89), p. 46 : « on n'a pas encore identifié le gène de la psychose maniaco-dépressive (...) mais on sait maintenant qu'il existe » (souligné par nous).

** Selon Le Monde (21/2/90), le Conseil national du SIDA a recommandé aux pouvoirs publics de ne pas autoriser les sociétés d'assurances à exiger un dépistage de séropositivité avant la signature d'un contrat.

*** Le projet de loi, dû au député démocrate John Conyers, est brièvement décrit dans Nature 1990 ; 347 : 221. Il pourrait être discuté au printemps prochain.

TIRÉS A PART

A. Klarsfeld.