

[texte](#)

[article](#)

Maladies multifactorielles : un pouvoir prédictif limité

"De nombreuses personnes en bonne santé sont porteuses de ces facteurs génétiques et resteront indemnes. Ces facteurs de prédisposition sont des facteurs de risque mais non de ?fatalité?, c'est-à-dire de causalité ou les mutations responsables des maladies héréditaires. En raison de la grande fréquence de ces facteurs génétiques dans la population générale, dans cette population le pouvoir prédictif des tests utilisant ces facteurs est limité."

Par: François Cornelis, Généticien clinicien, service de rhumatologie, groupe hospitalier Lariboisière - Fernand-Widal, AP-HP /

Publié le : 17 juin 2003

Partager sur :

- [Facebook](#)
- [Twitter](#)
- [LinkedIn](#)
- [Imprimer cet article](#)
- [Enregistrer en PDF](#)

Fichiers

- [La lettre de l'Espace éthique/AP-HP Hors-série 2 \(0.95 Mo\)](#)

Poursuivre la réflexion

Texte extrait de La Lettre de l'Espace éthique HS n°2, Les tests génétique : grandeur et servitude. Ce numéro de la Lettre est disponible en intégralité en suivant le lien situé à la droite de la page.

Les maladies multifactorielles qui font intervenir des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement, sont pour beaucoup des maladies communes telles que l'hypertension artérielle, le diabète ou les rhumatismes. Les progrès de la connaissance du génome humain

? comme le séquençage du chromosome 21 ? font espérer que ces facteurs génétiques seront bientôt découverts, entraînant ainsi une révolution médicale sur le plan de la compréhension de ces maladies fréquentes et permettant peut-être de développer des tests génétiques fiables.

Un pouvoir prédictif limité

Les facteurs génétiques des maladies multifactorielles, qui sont multiples pour une maladie donnée et dont la combinaison entraîne une prédisposition génétique, ont pour particularité leur grande fréquence dans la population générale. Cette fréquence s'oppose à la rareté des mutations des maladies héréditaires. Ainsi, de nombreuses personnes en bonne santé sont porteuses de ces facteurs génétiques et resteront indemnes. Ces facteurs de prédisposition sont des facteurs de risque mais non de ?fatalité?, c'est-à-dire de causalité ou les mutations responsables des maladies héréditaires. En raison de la grande fréquence de ces facteurs génétiques dans la population générale, dans cette population le pouvoir prédictif des tests utilisant ces facteurs est limité.

Le pouvoir prédictif peut cependant devenir intéressant quand le test est utilisé dans une population sélectionnée selon des critères cliniques précis, validés par des études préalables.

À propos de la polyarthrite rhumatoïde

Cette constatation est illustrée par la polyarthrite rhumatoïde ? le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires et la plus fréquente des maladies auto-immunes ? qui touche près de 1 % de la population adulte. Elle se traduit par une attaque des articulations de l'organisme par le système immunitaire. On connaît déjà l'un de ses nombreux facteurs génétiques : s'il est présent chez plus de 70 % des personnes atteintes, il est aussi retrouvé chez près de 40 % des personnes de la population générale.

La valeur prédictive d'un test positif à visée diagnostique, c'est-à-dire la capacité du test à identifier les malades sur un résultat positif, sera envisagée dans trois situations : ce test est appliqué à la population générale, il est appliqué à une situation clinique évocatrice du diagnostic et enfin, la prescription du test se fait dans un contexte d'antécédent familial.

Le test génétique dans la population générale

Envisageons l'application du test chez 1000 personnes de la population générale, dont 10 personnes sont atteintes a priori de polyarthrite rhumatoïde (1 %).

En raison de la fréquence du facteur génétique chez les personnes atteintes (70 %), on attend un résultat positif du test pour 7 de ces 10 personnes. Par ailleurs, parmi les personnes indemnes, vu la fréquence dans la population générale (40 %), on attend près de 400 personnes ayant un test positif. La valeur prédictive, c'est-à-dire la proportion de personnes malades parmi celles ayant un test positif, est de 7 sur 400, soit moins de 2 %. Ainsi, seulement 2 % des personnes positives pour le test seront malades !

Un test peut donc être positif chez une majorité des personnes malades (la ?sensibilité? du

test est ici de 70 %) sans avoir pour autant, contrairement à une certaine intuition, de valeur prédictive utile sur le plan individuel (ici, moins de 2 %). D'une manière générale, la valeur prédictive des tests génétiques pour ces maladies multifactorielles est très limitée dans la population générale, en raison de la grande fréquence de ces facteurs.

Le test génétique chez une personne symptomatique

Dans une situation clinique évocatrice du diagnostic, la probabilité a priori de confirmer le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde, est de 25 %. Cela signifie que, d'après l'expérience acquise, le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde sera finalement retenu une fois sur quatre et éliminé trois fois sur quatre, les personnes guérissant alors sans séquelle. Sur un échantillon de 40 personnes, 10 sont donc atteintes d'une polyarthrite rhumatoïde débutante (25 %), dont 7 auront un test positif (70 %). Parmi les 30 autres personnes, en raison de la fréquence de 40 % dans la population générale, on attend 12 personnes positives. Au total, 19 personnes sont positives, dont 7 débutant réellement une polyarthrite rhumatoïde.

Dans cette situation, la valeur prédictive d'un test positif est de 7 sur 19, soit environ 40 %. Ici, le test a un intérêt au plan individuel : pour le clinicien, la probabilité de diagnostic a priori (d'après l'expérience clinique) passe de 25 % à une probabilité a posteriori (après le test) de 40 %. Toutefois, le test n'apporte pas de certitude. Il n'est qu'un élément d'un ensemble qui conduit le clinicien à poser le diagnostic.

Il faut donc retenir que l'indication clinique, validée par des études cliniques préalables, est la condition à respecter strictement, afin que l'interprétation du résultat d'un test soit correcte. Dans toutes les autres situations cliniques, la valeur prédictive d'un test est encore aléatoire.

Le test génétique chez les personnes ayant des antécédents familiaux

Dans la situation d'un antécédent familial, il est important de considérer qu'un plus grand nombre de personnes apparentées sont porteuses du facteur génétique que dans la population générale, en raison du fait même qu'elles sont apparentées. Pour les enfants d'une personne malade ayant un test positif, la probabilité d'avoir également un test positif est de 50 % d'après les lois de Mendel. Cette probabilité doit être majorée, si l'on tient compte que l'autre parent, non atteint, peut également être porteur du facteur de risque (dans 40 % des cas, comme pour la population générale).

Il existe donc, pour les apparentés du premier degré, une probabilité de l'ordre de 60 % d'être porteur du facteur génétique, alors que leur probabilité de développer la maladie est a priori de 4%. La valeur prédictive d'un test positif a posteriori n'est que de 5 %, soit proche du risque a priori.

En l'absence de présentation clinique évocatrice, le test apparaît comme non-contributif, alors qu'il existe un risque majeur d'inquiéter les personnes de la famille testées comme étant positives. De même, si l'on considère que la probabilité de diagnostic a priori est de 25 % en cas de présentation clinique, la probabilité a posteriori après un test positif ne passe qu'à 30 % environ. Devant une présentation clinique évocatrice du diagnostic, la situation est donc

également différente de celle de la population générale. La contribution du test positif est moindre. Pour obtenir une valeur prédictive utile dans un contexte familial de maladies multifactorielles, il faut pouvoir prendre en compte plusieurs facteurs génétiques conjointement.

Un message doit donc être retenu. Les tests génétiques dans les maladies multifactorielles communes, n'ont pas de valeur prédictive utile au plan individuel en l'absence de signes cliniques, en raison de la grande fréquence des personnes indemnes positives pour le test. En revanche, ces tests ont un intérêt dans des situations cliniques précises, validées par des études préalables. Mais contrairement à une certaine intuition, la contribution en est réduite en cas d'antécédents familiaux.

Dans ce domaine, le respect des bonnes pratiques cliniques est donc essentiel. Il revient au clinicien d'agir avec discernement. Est-on dans une situation clinique validée, pour laquelle le test a un intérêt démontré, rendant utile sa prescription ? Dans toute autre situation clinique, la plus grande prudence est de mise, notamment au sein des familles. Afin d'éviter d'inquiéter à tort les personnes qui seraient positives, il convient alors de s'abstenir de prescrire un test génétique.

- [Page precedente](#)
- [Page 1/2](#)
- [Page suivante](#)

Partager sur :

- [Facebook](#)
- [Twitter](#)
- [LinkedIn](#)
- [Imprimer cet article](#)
- [Enregistrer en PDF](#)

Sommaire