

# L'incidentalome

## Une menace pour la médecine génomique

Isaac S. Kohane, MD, PhD

Daniel R. Masys, MD

Russ B. Altman, MD, PhD

La médecine génomique est en passe d'offrir un vaste éventail de nouveaux tests de dépistage à l'échelle du génome. Ces tests pourraient cependant induire un phénomène consécutif à la découverte de multiples anomalies génomiques, semblable à celui des incidentalomes souvent mis en évidence au cours d'examen radiologiques. Si les praticiens décident inconsidérément de poursuivre leurs investigations à la suite de ces résultats imprévus, les conséquences pourraient en être désastreuses. Les médecins seraient tout d'abord dépassés par la complexité de ces procédures. Ensuite, les patients seraient soumis à des bilans complémentaires inutiles, sources de morbidité supplémentaire. Enfin, il en résulterait une augmentation substantielle du coût de la médecine génomique, avec peu de bénéfices pour les patients ou les médecins (mais d'importants profits financiers pour l'industrie génomique), ce qui remettrait en question tout le bénéfice sociétal de la médecine basée sur le génome. Dans cet article, nous examinons le fondement de cette problématique et proposons diverses mesures susceptibles de contribuer à éviter ces risques substantiels à la pratique de la médecine génomique personnalisée.

### Test diagnostique et découvertes fortuites

Il est généralement recommandé aux médecins de faire preuve de discernement dans la prescription des examens, et de les réserver aux cas où ils peuvent induire un changement dans la prise en charge du patient. C'est pourquoi la réflexion est longue, lorsqu'il s'agit de décider si un panel de 7 analyses sanguines doit être étendu à un bilan complet de 20 mesures ou plus. Les médecins savent, que parallèlement à l'augmentation du nombre d'analyses, le risque de survenue d'un résultat faussement anormal augmente. Ils savent aussi qu'il est difficile d'ignorer les anomalies observées, et doivent souvent engager des séries de tests plus coûteuses pour approfondir ces résultats. En outre, la signification d'un résultat anormal est liée à la prévalence de la maladie dans la population dont le patient testé est issu. En conséquence, si le risque associé au résultat est établi dans une population ayant une forte prévalence de la maladie, le taux de résultats faux positifs lors de tests dans une population ayant un taux inférieur de la maladie sera beaucoup plus élevé.

Il existe une littérature abondante en radiologie relative à l'incidentalome, qui désigne une anomalie (le plus fréquemment une tumeur) découverte au cours d'examen par tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique, prescrits pour des symptômes ou des questions sans rapport aucun avec la glande dans laquelle elle est trouvée. L'examen d'un incidentalome est compliqué par des questions

liées à son association potentielle à une maladie maligne et, au moins initialement, par l'absence de données fiables sur la prévalence de cette pathologie dans la population générale. La survenue des incidentalomes s'explique par le fait que les modes d'imagerie ne se rapportent pas seulement aux aires d'intérêt clinique directes mais aussi, incidemment, à tous les organes dans le champ de vue.<sup>1</sup>

Ce phénomène relatif à la découverte potentielle fortuite d'anomalies génomiques – l'incidentalome – risque d'ébranler les promesses de la médecine moléculaire. L'application de tests génotypiques et de génomique fonctionnelle à l'ensemble de la population générale est notamment susceptible d'induire des découvertes fortuites dans la quasi-totalité de la population. Il existe bien sûr d'importantes différences dans l'interprétation des données génomiques et des données radiologiques (la découverte d'un incidentalome peut notamment sauver une vie), mais il y a également une similitude potentielle, qui réside dans le fait que le clinicien et le patient sont confrontés à des résultats qu'ils ne prévoyaient pas au moment de la prescription du test.

Le séquençage du génome humain a engendré un intérêt croissant dans l'utilisation des technologies génomiques pour évaluer la variation individuelle dans le génome. L'émergence d'une grande diversité de technologies a donné une dimension économiquement intéressante à l'évaluation simultanée de la structure et de la fonction de centaines de milliers de gènes. Bien que les humains partagent plus de 99,8 % de leur séquence d'ADN génomique, les 0,2 % restants (parallèlement aux expositions environnementales) sont responsables de la majeure partie de la variabilité dans le risque de maladie et dans la réponse aux traitements. Selon de récents articles, plus de 300 000 SNP (*single-nucleotide polymorphisms*) d'un génome peuvent désormais être analysés pour quelques centaines de dollars.<sup>2</sup> Des études génomiques et cliniques ont montré que le profil d'expression de milliers de gènes peut distinguer les cellules cancéreuses des cellules normales, ainsi que les sous-types de cancer,<sup>3-5</sup> les maladies inflammatoires de l'intestin,<sup>6,7</sup> les maladies neurodégénératives,<sup>8,9</sup> et bien d'autres encore.<sup>10</sup>

De nombreuses sociétés rivalisent dans la création de tests à haut débit de grande fiabilité, destinés à analyser des milliers de génotypes et de phénotypes cellulaires pour créer l'infrastructure de la médecine moléculaire. Il en résulte le plus souvent de larges panels qui permettent d'analyser un grand nombre de variables génomiques. Ces panels permettent de ne pas limiter complètement l'utilisation clinique de la génomique à l'étude de variants génétiques spécifiques, mais d'y inclure un certain nombre de variants associés. Si l'on prend l'exemple d'un panel permettant l'analyse précise de plus de 30 polymorphismes dans

**Affiliations des auteurs :** Center of Biomedical Informatics and Division of Health Sciences Technology, Harvard Medical School, Boston, Mass (Dr Kohane); Department of Biomedical Informatics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tenn (Dr Masys); and Department of Genetics, Stanford University, Stanford, Calif (Dr Altman).

**Correspondance :** Isaac S. Kohane, MD, PhD, Center of Biomedical Informatics and Division of Health Sciences Technology, Harvard Medical School, 10 Shattuck St, Boston, MA 02115 (isaac\_kohane@harvard.edu).

CME available online at [www.jama.com](http://www.jama.com)

seulement 2 gènes, ces derniers provenant d'un groupe de plus de 200 qui pourraient avoir un rôle majeur dans la thérapeutique, les futures générations de ce panel pourraient analyser  $200 \times 15 = 3000$  polymorphismes. Dans le meilleur des cas, cette infrastructure fournira une base à la prise de décision médicale à fondement génomique, qui conduira à des diagnostics et à des traitements plus ciblés, avec une moindre variabilité dans les pronostics, une maximisation de l'efficacité thérapeutique, et une minimisation des effets indésirables.

### Implications potentielles des tests génomiques

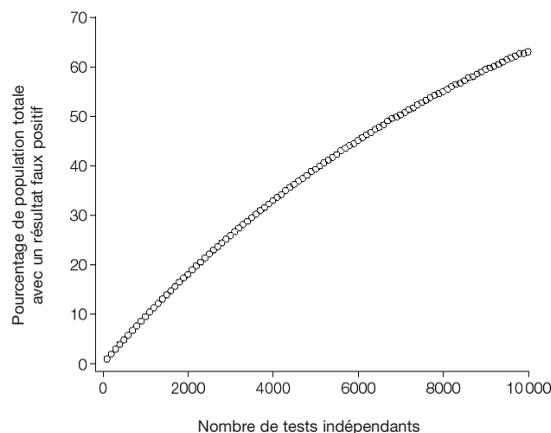
Le scénario hypothétique en 3 parties présenté ci-après illustre certaines des implications de l'application de l'analyse génomique.

Il existe un seul test génomique ayant une sensibilité de 99,9 % (taux de vrais positifs) et un taux de faux positifs de 0,1 % (spécificité ou taux de vrais négatifs de 99,9 %) pour dépister une maladie rare mais curable, dénommée « X ». À titre de comparaison, les tests de dépistage de la fibrose kystique ont démontré une sensibilité de 99 %, et les tests *BRCA1* une sensibilité de 81 % lorsque le taux de faux positifs est de 42 %.<sup>12</sup> Le test hypothétique, dans ce cas, a été développé dans une étude de familles porteuses de la maladie X et fonctionne bien dans cette population, qui a une prévalence de la maladie de 1 sur 1000, chiffre largement supérieur à la population générale. Autrement dit, si 1000 individus de cette population sont testés, il y aura 1 résultat vrai positif, 1 faux positif, et 998 vrais négatifs. Deux individus (ceux ayant les résultats vrai positif et faux positif) effectuent un bilan complémentaire à un certain coût : celui qui a le résultat vrai positif reçoit un diagnostic et un traitement ; celui qui a le résultat faux positif est testé, et la maladie exclue. Dans ce cas, on peut conclure que les tests génomiques sont utiles au diagnostic de la maladie X. Ce résultat est obtenu parce que la probabilité pré-test de 0,001 produit une probabilité post-test de 0,5 si le résultat du test est positif, la sensibilité du test est de 0,999, et le taux de faux positifs de 0,001, selon le modèle bayésien.<sup>13</sup>

Cependant, si ce même test génomique est appliqué dans la population générale (sans cette même incidence familiale de la maladie), la prévalence globale de maladie est de 1 sur 100 000, soit une probabilité pré-test de la maladie de 0,00001. Si une population générale de 10 000 000 individus est testée, 100 auront la maladie, 10 000 seront positifs sans maladie, 100 porteurs de la maladie ne seront pas détectés, et 9 989 900 auront un test négatif et pas de maladie. Ainsi, 10 100 personnes auront un test positif et nécessiteront un suivi. Cent seront précisément identifiés comme porteurs de la maladie, mais le coût de l'opération aura été très élevé, du fait que 10 000 individus auront subi un examen et auront été déclarés non porteurs de la maladie. Ainsi, dans cette population, un résultat de test positif soulève la faible probabilité post-test de maladie de 0,00001 à 0,0099, soit moins de 1 sur 1000. Dans ces circonstances, il faut conclure que ce test est médiocre dans le dépistage et produit trop de résultats faux positifs. Le même problème se reposera avec des individus issus d'origines ethniques et géographiques différentes. Comme démontré par le projet *HapMap*,<sup>14</sup> ces populations peuvent présenter des différences dans les fréquences de plusieurs marqueurs génomiques.

Le premier exemple illustre l'utilisation d'un seul test génomique. Que se passera-t-il si l'on effectue l'analyse de plusieurs variants génétiques à la fois dans la population générale ? Supposons l'existence d'un panel de tests génomiques, disposant tous d'une performance exceptionnelle, soit une sensibilité de 100 % et un taux de faux positifs de 0,01 %. En clair, sur 100 000 individus testés, chaque test produira seulement 10 résultats faux positifs. En supposant une prévalence de la

**Figure.** Pourcentage de la population totale avec un résultat faux positif.



Tandis que le nombre de tests atteint 10 000, la proportion de la population ayant un résultat de test faux positif augmente jusqu'à plus de 60 %. Tout panel de test génomique à grande échelle est donc susceptible de rapporter couramment des résultats faux positifs. Les données de cette figure ont été générées en effectuant une simulation, dans laquelle une population de 100 000 individus était testée avec 1 000 à 10 000 tests, chacun disposant d'une sensibilité de 100 % et un taux de faux positifs de 0,01 %. Dix individus ayant des tests faux positifs étaient sélectionnés aléatoirement dans la population pour chaque test. Dans la mesure où certains individus pouvaient être sélectionnés plus d'une fois avec un panel de tests plus large, l'augmentation du nombre d'individus avec des résultats faux positifs est moins que linéaire.

maladie de 1 sur 100 000 dans une population de 100 000 individus, le nombre de résultats vrais positifs augmentera de 1 avec chaque test supplémentaire. L'augmentation du nombre de résultats faux positifs sera de 10 avec chaque test indépendant, mais certains individus seront sujets à de multiples résultats faux positifs ; l'augmentation du nombre d'individus ayant un résultat faux positif sera donc légèrement inférieur à 10 par test. La Figure illustre l'augmentation de la proportion d'individus ayant un résultat faux positif dans cette hypothèse. Comme elle le montre, avec 10 000 tests indépendants, plus de 60 % de l'ensemble de la population testée auraient des résultats faux.

Il existe désormais des panels de tests génomiques comprenant des centaines de milliers de tests (comme les puces SNP pangénomiques actuellement utilisées dans des cadres expérimentaux). Ces tests ne sont pas tous indépendants, mais n'ont pas tous non plus la sensibilité rigoureuse et le taux de faux positifs de cet exemple. Même avec un ordre de grandeur moindre, les cas faussement diagnostiqués imposeraient des coûts financiers et des dépenses de santé considérables à notre société.

Malheureusement, même si les tests génomiques devaient atteindre l'irréalisable – 100 % de sensibilité et un taux de faux positifs de 0 – les risques d'incidentalome n'en subsisteraient pas moins. Une charge pathologique significative n'atteint jamais la significativité clinique et n'est pas liée à la cause ultime de décès. Ainsi, un nombre élevé de micro-adénomes hypophysaires fortuits sont trouvés sur les cadavres,<sup>15</sup> et un grand nombre de cancers de la prostate, précisément diagnostiqués après la découverte d'un taux élevé d'antigènes spécifiques de la prostate, ne contribuerait pas, selon toute vraisemblance, au décès des individus.<sup>16</sup> Il est fortement probable qu'une proportion substantielle de ces découvertes involontaires serait partiellement expliquée par des facteurs de risques génétiques identifiés dans un panel de tests génomiques complet et précis. L'identification de ces pathologies fortuites avec une précision de 100 % induirait des pathologies iatrogéniques. Autrement dit, ces découvertes réelles sans importance

clinique concrète peuvent conduire à des investigations thérapeutiques et diagnostiques invasives chez un individu par ailleurs parfaitement sain.

### La médecine génomique dans la pratique clinique

Pour que la médecine génomique réalise des économies d'échelle, les entreprises du secteur pourraient être tentées d'offrir des technologies permettant d'effectuer simultanément de multiples analyses génomiques, au lieu de les limiter aux quelques tests relatifs à la question clinique. Les médecins prescripteurs seraient alors confrontés à un choix difficile: ignorer les résultats des découvertes fortuites (et accepter une responsabilité éventuelle si elles devaient être cliniquement significatives), s'abstenir de prescrire les analyses (et paralyser la médecine génomique), ou se sentir contraints de dépenser des millions de dollars en soins de santé avec des tests de référence plus onéreux (soit en prescrivant immédiatement des analyses individuelles, soit en alertant le patient, en le surveillant et en faisant des analyses sur de longues périodes) pour donner suite aux résultats obtenus. Les patients obtiendraient, sur Internet, des imprimés décrivant toutes les maladies associées à leurs propres résultats d'analyse génétique. Les médecins devraient bientôt réaliser que ces tests ne sont pas adaptés à leurs patients et cesseraient probablement tout à fait de les utiliser. Certains auteurs ont suggéré qu'une procédure de consentement génétique pourrait limiter la nécessité de donner suite à une information génétique d'intérêt limité.<sup>17</sup> En son absence, les compagnies d'assurance, les employeurs et les autorités compétentes pourraient conclure que l'analyse génétique est tapageuse et incertaine, et qu'elle ne doit pas être poursuivie au regard de la responsabilité fiscale et dans l'intérêt des patients.

Ce scénario peut-il être évité sans se priver du bénéfice des immenses promesses de la médecine génomique? Les mesures clés proposées ci-après pourraient contribuer à éviter ces scénarios génomiques apocalyptiques produits par l'incidentalome.

Tout d'abord, il conviendrait d'estimer la prévalence globale de toutes les maladies à composante génétique dans la population générale, par groupe ethnique. Bien sûr, la définition d'un groupe ethnique est difficile à établir, mais elle peut être informellement décrite comme un rassemblement d'individus ayant une ascendance substantiellement partagée. Dans la pratique, chacune de ces populations humaines devrait être identifiée et définie à un niveau de granularité compatible avec les ressources disponibles. Ceci permettrait de combiner la sensibilité et le taux de faux positifs de chaque test génomique individuel avec la prévalence de maladie, pour estimer le risque global réel d'un résultat positif en se basant sur une ascendance approchante.

La tâche n'est pas aisée, mais une analyse initiale permettrait au moins d'indiquer les prévalences de maladie qui varient largement entre les populations et qui méritent donc plus d'attention lors de l'élaboration des tests génétiques. Cela permettrait aux médecins de percevoir les risques incroyablement faibles de faire des découvertes fortuites, et de les ignorer en conséquence. La base de données *Online Mendelian Inheritance in Man* dispose actuellement de 16 600 entrées décrivant des génotypes ou des phénotypes anormaux,<sup>18</sup> voire les deux, ce qui ne représente probablement qu'une petite fraction des maladies qui doivent être décrites au regard du risque génétique. Outre la classification de la prévalence des maladies, il serait important de documenter la prévalence des polymorphismes dans la population, pas seulement au seuil de 5 % ou de 10 %, mais à celui qui sera estimé dans la population. Les variants génétiques associés aux maladies rares ayant une fréquence de 1 sur 10 000 (0,01 %) seraient présents chez

35 000 individus aux États-Unis (dans l'hypothèse d'une population de 350 millions). Obtenir ce niveau de détail nécessitera la mobilisation d'une grande partie de la population pour participer à l'étude d'estimation du risque. Les défis sociologiques et législatifs d'une telle tâche éclipsent les difficultés techniques.<sup>19</sup>

Puis, des systèmes d'information devront être créés pour être utilisés en consultation et en clinique, afin d'évaluer et d'expliquer les risques associés aux divers résultats génomiques fortuits. L'intérêt actuellement porté à une infrastructure d'information médicale nationale aux États-Unis est rassurant à cet égard, mais la nécessité de cette infrastructure dans l'aide à la décision médicale basée sur l'information génomique n'est pas généralement mentionnée comme une priorité. Les médecins doivent avoir directement accès à la signification et aux risques des résultats génomiques positifs, de manière à pouvoir comprendre les risques réels de leurs patients, les leur expliquer, et prendre des décisions rentables sur les analyses subséquentes. L'alternative d'un support de décision automatisé sans médecin, voire direct au consommateur, pourrait bien se développer si les autorités de santé ne prennent pas l'initiative d'adopter ces outils. En ce qui concerne l'information génétique, le mode de délivrance des résultats d'analyses génétiques aux médecins et aux patients doit être soigneusement étudié. Il est déjà possible pour les patients de demander directement des tests génétiques,<sup>23</sup> et l'Internet permet d'obtenir des données sur le génome complet. On pourrait même imaginer que des fournisseurs Internet proposent des analyses de données génomiques pour aider les patients à comprendre leurs résultats.

En outre, les médecins et autres professionnels de santé doivent être formés sur l'importance de l'interprétation rationnelle des tests génomiques. Les positions de déterminisme génétique – croyance que la génétique détermine complètement l'évolution phénotypique – doivent être renseignées par une compréhension du fait que la majorité des analyses génétiques ne fait que convertir la probabilité d'une issue qui dépend souvent d'autres facteurs environnementaux et du hasard. L'importance de la prévalence dans les calculs de probabilité doit être comprise et soulignée dans les systèmes d'aide à la décision clinique. Les formateurs doivent clairement expliquer les implications néfastes de la prescription de tests « par simple mesure de précaution ».

Enfin, les médecins et les spécialistes doivent déterminer si un panel de tests à l'échelle du génome (c'est-à-dire un panel de 500 000 polymorphismes génétiques, tous prescrits et analysés simultanément), aussi peu onéreux soit-il, a une importance quelconque en médecine clinique, ou si une série de tests plus spécifiques, avec des indications claires d'utilisation et des protocoles adéquats pour l'examen des découvertes fortuites, sont plus avantageux. Selon nous, l'utilisation de panels de tests incluant une fraction relativement grande du génome, dans le cadre de soins cliniques ou d'un dépistage, est hasardeuse. La manière dont ces tests sont délivrés en pratique comporte des implications logistiques et financières considérables pour les entreprises chargées de l'élaboration des tests diagnostiques. Il appartiendra aux praticiens de veiller à ce que la mise en œuvre de ces tests soit basée sur des justifications cliniques appropriées et sur une forte pression du marché, de manière à marquer le début d'une ère de prise de décision médicale basée sur l'information génomique excluant la possibilité que tout incidentalome entrave son avènement.

**Liens financiers:** le Dr Kohane est le fondateur de Correlagen, une compagnie de tests diagnostiques sur l'ADN. Aucun autre lien financier n'a été déclaré.

**Financement/Soutien:** le Dr Kohane a bénéficié d'un soutien partiel du National Institutes of Health National Center for Biomedical Computing grant 5U54LM008748-02.

**Rôle du sponsor:** le National Institutes of Health n'a joué aucun rôle dans le schéma et la conduite de cette étude, dans le recueil, l'analyse et l'interprétation des données ou dans la préparation, la revue ou l'approbation du manuscrit.

## BIBLIOGRAPHIE

- Illes J, Kirschen M, Edwards E, et al. Incidental findings in brain imaging research. *Science*. 2006;311:783-784.
- Affymetrix. <http://www.affymetrix.com/products/pricing/index.affx>. Accessed June 20, 2006.
- Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science*. 1999;286:531-537.
- van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Expression profiling predicts outcome in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2003;5:57-58.
- Mullighan CG, Flotho C, Downing JR. Genomic assessment of pediatric acute leukemia. *Cancer J*. 2005;11:268-282.
- Heller RA, Schena M, Chai A, et al. Discovery and analysis of inflammatory disease-related genes using cDNA microarrays. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:2150-2155.
- Csillag C, Nielsen OH, Borup R, Nielsen FC. Microarrays and Crohn's disease: collecting reliable information. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:369-377.
- Ermak G, Davies KJ. Gene expression in Alzheimer's disease. *Drugs Today (Barc)*. 2002;38:509-516.
- Miller RM, Federoff HJ. Altered gene expression profiles reveal similarities and differences between Parkinson disease and model systems. *Neuroscientist*. 2005;11:539-549.
- Allison DB, Cui X, Page GP, Sabripour M. Microarray data analysis: from disarray to consolidation and consensus. *Nat Rev Genet*. 2006;7:55-65.
- Rock MJ, Hoffman G, Laessig RH, Kopish GJ, Litsheim TJ, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: nine-year experience with routine trypsinogen/DNA testing. *J Pediatr*. 2005;147(3 suppl):S73-S77.
- James PA, Doherty R, Harris M, et al. Optimal selection of individuals for BRCA mutation testing: a comparison of available methods. *J Clin Oncol*. 2006;24:707-715.
- Ogino S, Wilson RB. Bayesian analysis and risk assessment in genetic counseling and testing. *J Mol Diagn*. 2004;6:1-9.
- Kruglyak L. Power tools for human genetics. *Nat Genet*. 2005;37:1299-1300 Med.
- Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1000 unselected autopsy specimens. *Radiology*. 1994;193:161-164.
- Hugosson J, Aus G, Becker C, et al. Would prostate cancer detected by screening with prostate-specific antigen develop into clinical cancer if left undiagnosed? a comparison of two population-based studies in Sweden. *BJU Int*. 2000;85:1078-1084.
- Elias S, Annas GJ. Generic consent for genetic screening. *N Engl J Med*. 1994;330:1611-1613.
- Online Mendelian Inheritance in Man*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats/html>. Accessed June 20, 2006.
- Kohane IS, Altman RB. Health-information altruists—a potentially critical resource. *N Engl J Med*. 2005;353:2074-2077.
- Miller SM, Fleisher L, Roussi P, et al. Facilitating informed decision making about breast cancer risk and genetic counseling among women calling the NCI's Cancer Information Service. *J Health Commun*. 2005;10(suppl 1):119-136.
- Mouchawar J, Hensley-Alford S, Laurion S, et al. Impact of direct-to-consumer advertising for hereditary breast cancer testing on genetic services at a managed care organization: a naturally-occurring experiment. *Genet Med*. 2005;7:191-197.
- Mouchawar J, Laurion S, Ritzwoller DP, Ellis J, Kulchak-Rahm A, Hensley-Alford S. Assessing controversial direct-to-consumer advertising for hereditary breast cancer testing: reactions from women and their physicians in a managed care organization. *Am J Manag Care*. 2005;11:601-608.
- Javitt GH. Policy implications of genetic testing: not just for geneticists anymore. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006;13:178-182.