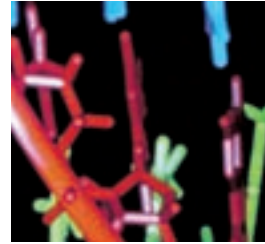


## Victor A. McKusick (1921-2008)

### Initiateur et orchestrateur de la transition entre Génétique Médicale et Médecine Génétique

Giovanni Romeo



Professeur  
de Génétique Médicale,  
Université de Bologne,  
Président de l'*European  
Genetics Foundation*,  
Genetica Medica, Policlinico  
S. Orsola-Malpighi,  
Via Massarenti 9,  
40138 Bologna, Italie.  
[romeo@eurogene.org](mailto:romeo@eurogene.org)

Victor McKusick (1921-2008) a été l'un des acteurs principaux de la révolution intellectuelle qui a marqué d'une façon profonde l'évolution de la recherche médicale contemporaine, et plus particulièrement la transition entre Génétique Médicale et Médecine Génétique. Il faut d'abord souligner la différence entre ces deux termes. La Génétique Médicale est fondée sur l'étude de maladies résultant de mutations d'un seul gène, ou maladies mendéliennes, qui sont des maladies rares, tandis que le terme Médecine Génétique fait référence à la prédisposition génétique qui est un facteur important de la plupart des maladies fréquentes, comme l'hypertension, le diabète, les maladies cardiovasculaires, certaines formes de cancer, etc.

On peut donner une date arbitraire récente au démarrage de cette transition entre Génétique Médicale et Médecine Génétique : c'est le 26 juin 2000, quand le Président Bill Clinton annonça à la Maison Blanche l'aboutissement du Projet Génome Humain. Ce projet, proposé initialement par Renato Dulbecco en 1985, avait été l'objet de nombreuses discussions avant d'être finalement lancé en 1990. Victor McKusick en avait été l'un des précurseurs et des promoteurs les plus enthousiastes. En 1968, avec son groupe de l'Hôpital Johns Hopkins de Baltimore, il avait identifié le premier gène localisé sur un autosome spécifique (le groupe sanguin Duffy sur le chromosome 1). Jusqu'à cette date, seuls des gènes du chromosome X avaient été cartographiés dans le génome humain. Inspiré donc par ce résultat et avec 15 ans d'avance sur la première formulation de l'idée du Projet Génome Humain, McKusick proposait déjà dans les années 1970 la cartographie complète des

gènes dans le but de faire progresser la médecine et la biologie humaine. En

1973, il lança avec Frank Ruddle (généticien de l'Université de Yale) la série des ateliers internationaux pour la cartographie génétique, et en 1987 il fonda, toujours avec Ruddle, le journal *Genomics* dont il fut coéditeur pendant plusieurs années. C'est à cette époque qu'il commença à écrire sur l'« anatomie pathologique et fonctionnelle du génome humain » (*morbid and functional anatomy of the human genome*) et c'est pour toutes ces raisons qu'il fut élu en 1988 président de la nouvelle *Human Genome Organisation* (HUGO).

Bien avant et au-delà de la cartographie génétique, les intérêts de recherche de McKusick portaient sur la génétique clinique et sur la nosologie génétique (étude de la classification et de l'histoire naturelle des maladies d'origine génétique). C'est dans ce domaine, qui embrasse pratiquement toute la médecine, qu'il démarra en 1949 sa carrière scientifique avec une description d'un syndrome caractérisé par des polypes intestinaux et des taches cutanées, qui devint connu ensuite comme syndrome de Peutz-Jeghers. En 1950, il proposa que les atteintes oculaires, osseuses et aortiques du syndrome de Marfan soient le résultat d'un effet pléiotropique de la mutation d'un seul gène essentiel pour le tissu conjonctif, faisant l'hypothèse d'une protéine structurale. Après l'identification et des études approfondies de différentes maladies du tissu conjonctif (syndrome de Ehlers-Danlos, *osteogenesis imperfecta*, *pseudoxanthoma elasticum* et syndrome de Hurler ou mucopolysaccharidose



de type I), il publia le très renommé « *Heritable Disorders of Connective Tissues* » (1956) révisé dans quatre éditions successives. La confirmation de l'hypothèse d'une mutation causale du syndrome de Marfan dans une protéine du tissu conjonctif arriva quand le groupe de McKusick (avec Dietz *et al.*, en 1991), identifia la première mutation dans le gène de la fibrilline. Hal Dietz, nommé en 2004 premier « *McKusick professor of medicine and genetics* » à l'Université Johns Hopkins, a continué avec un grand succès les études sur ce syndrome en utilisant un modèle murin et une stratégie pharmacothérapeutique très innovante, fondée sur le losartan qui fait maintenant l'objet d'un essai clinique de phase III par les NIH (*National Institutes of Health*). Avec d'autres collaborateurs, McKusick démontra qu'un déficit du collagène de type III est responsable du syndrome d'Éhlers-Danlos de type IV, une maladie particulièrement dangereuse en raison du risque de rupture des grosses artères et de l'intestin. Ses travaux prolongés d'investigation clinique dans la population Amish du *Lancaster County* en Pennsylvanie fournirent des exemples classiques de dérive génétique (*genetic drift*) et de nosologie génétique. Dans cette population caractérisée par un effet fondateur, il identifia une douzaine de nouvelles prédispositions génétiques dont la « *cartilage hair hypoplasia* » autrement appelée « *McKusick type of metaphyseal chondrodysplasia* ».

L'ensemble de la carrière de Victor McKusick s'est développée à l'intérieur d'une des plus grandes institutions médicales du monde, le *Johns Hopkins Hospital* de Baltimore. Il y était déjà bien connu comme cardiologue avant de décider en 1957 de fonder une division de Génétique Médicale, qui devint un haut lieu de formation pour tous les médecins intéressés par la génétique. En effet, la formation avancée de génétique en médecine a été l'une des activités les plus importantes de la vie de McKusick qui, en 1960, démarra le cours annuel de Génétique Médicale de Bar Harbor (Maine). Ce cours fut le modèle du cours « jumeau » de l'École Européenne de Médecine Génétique, basée maintenant à Bologne, en Italie, qu'il lança en 1988 en collaboration avec beaucoup de généticiens européens et français. Ses initiatives dans ce domaine ont contribué à la formation de milliers de généticiens qui travaillent maintenant dans le monde entier.



Enfin, la base de données créée par McKusick en 1966 avec ses 12 éditions papier, disponible depuis 1987 comme *On-line Mendelian Inheritance in Man* ([www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)) lui a donné la réputation de premier grand encyclopédiste des connaissances médicales. Cette collection monumentale d'informations sur les maladies génétiques est le site le plus consulté au monde pour les sciences fondamentales et la génétique clinique. Le parallèle entre les encyclopédistes du XVIII<sup>e</sup> siècle et des scientifiques comme McKusick et comme Jean Frézal (qui a créé Genatlas en France...)

(→) n'est pas déplacé. Tous les deux ont récolté toutes les informations disponibles sur les aspects génétiques des maladies humaines dans des bases de données encyclopédiques qui sont devenues la source d'idées pour la révolution scientifique la plus importante de notre temps, celle de la Médecine Génétique. Celle-ci représente un grand défi pour la médecine d'aujourd'hui et aura une retombée importante dans les années à venir pour l'enseignement de la médecine, et en général pour notre société. ♦

**Victor A. McKusick (1921-2008) :**  
**initiator and orchestrator of the transition**  
**between Medical Genetics and Genetic Medicine**

#### BIBLIOGRAPHIE

- Childs B. *Genetic medicine: a logic of disease*. Baltimore : Johns Hopkins University Press, 1999.
- Collins FS, McKusick VA. Implications of the Human genome project for medical science. *JAMA* 2001 ; 285 : 540-4.
- Dietz HC, McKusick VA. Inherited vascular disease. In : Chien KR, ed. *Molecular basis of cardiovascular disease. A companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia : W.B. Saunders, 1999 : 167-87.
- McKusick VA. *Mendelian inheritance in man. A catalog of human genes and genetic disorders*, 12<sup>th</sup> ed., 3 vol. Baltimore : The Johns Hopkins University Press, 1998.
- McKusick VA. Mapping the human genome: retrospective, perspective, and prospective. In : Mahowald MB, McKusick VA, Scheuerle A, Aspinwall T, eds. *Genetics in the clinic: clinical, ethical, and social implications for primary care*. St-Louis : C.V. Mosby, 2001.
- McKusick VA. The anatomy of the human genome. A neo-vesalian basis for medicine in the 21<sup>st</sup> Century. *JAMA* 2001 ; 286 : 2289-95.
- Hamosh A, Scott AF, Amberger J, Bocchini C, Valle D, McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res* 2001 ; 30 : 1-4.
- McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue: a personal account of the origins, evolution, validation, and expansion of a concept. In : Royce PM, Steinmann B. *Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic, and medical aspects*, 2<sup>nd</sup> ed. New York : Wiley-Liss, 2002.
- McKusick VA. History of medical genetics. In : Rimoin DL, Connor JM, Peyerit RE, Korf BR, eds. *Emery-Rimoin principles and practice of medical genetics*, Chapter 1, 4<sup>th</sup> ed. Edinburgh : Churchill Livingstone, 2002 : 3-36.
- McKusick VA. A 60-year tale of spots, maps, and genes. *Annu Rev Genet Hum Genet* 2006 ; 7 : 1-27.
- Munnich A, Briard ML, Le Merrer M, Feingold J, Mattei JF (coordonné par S. Gilgenkrantz). Jean Frézal et l'essor de la génétique médicale. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 991-6.
- Peltonen L, McKusick VA. Dissecting human disease in the postgenomic era. *Science* 2001 ; 291 : 1224-9.

**TIRÉS À PART**  
 G. Romeo