

# Médecine personnalisée

Bases pour la formation interprofessionnelle prégraduée,  
postgraduée et continue des professionnels de la santé

## Indications concernant l'élaboration de cette publication

L'ASSM a créé, à la demande des Académies suisses des sciences, la plateforme thématique «Chances et risques de la santé personnalisée». Dans ce contexte, le Comité de direction de l'ASSM a chargé un groupe de travail de s'attacher au thème de la formation prégraduée, postgraduée et continue des professionnels de la santé dans le domaine de la «médecine personnalisée».

Les personnalités suivantes ont fait partie du groupe de travail:

- Prof. Anita Rauch, Institut für Medizinische Genetik, Universität Zürich et Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik, Présidente
- lic. iur. Simone Abt, Dachverband Schweizerischer Patientenstellen, Zürich
- Dr Samuel Allemann, pharmaSuisse, Bern
- Dr Hermann Amstad, ehem. Generalsekretär SAMW, Basel
- Aline Descloux, physioswiss, Villars-sur-Glâne
- Prof. Manuela Eicher, Institut universitaire de formation et de recherche en soins, Université de Lausanne et Centre hospitalier universitaire vaudois
- PD Dr Siv Fokstuen, Service de médecine génétique, Hôpitaux Universitaires de Genève et Société Suisse de Génétique Médicale
- Prof. Sabina Gallati, Abteilung für Humangenetik, Inselspital Bern und Eidgenössische Kommission für genetische Untersuchungen beim Menschen
- Prof. Andreas Gerber-Grote, Departement Gesundheit, Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, Winterthur
- Andrea Kern, MSc, SAMW, Bern (ex officio)
- Dr Marc Müller, Haus- und Kinderärzte Schweiz, Bern
- Prof. Birgit Vosseler, Fachbereich Gesundheit, Fachhochschule St. Gallen

Le groupe de travail a approfondi la thématique au cours de plusieurs séances. Après avoir défini le catalogue des contenus d'enseignement pour la formation interprofessionnelle prégraduée, postgraduée et continue en médecine personnalisée, les auteurs ont rédigé la présente publication intitulée «Médecine personnalisée. Bases pour la formation prégraduée, postgraduée et continue des professionnels de la santé». Au sens de l'assurance qualité externe, le document a été relu par des experts sélectionnés (Prof. Nikola Biller-Andorno, Institut für Biomedizinische Ethik und Medizingeschichte, Universität Zürich; Prof. Klaus Bally, Universitäres Zentrum für Hausarztmedizin beider Basel; Prof. Urs Brügger, Departement Gesundheit, Berner Fachhochschule; Prof. Urs Frey, Ärztliche Direktion, Universitäts-Kinderspital beider Basel; Prof. Paul Hoff, Medizinisches Direktorium, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich; Prof. Bernhard Rüttsche, Rechtswissenschaftliche Fakultät, Universität Luzern; Prof. Effy Vayena, Departement Gesundheitswissenschaften und Technologie, ETH Zürich).

Sur la base de leurs remarques, cette version finale a été rédigée, puis soumise au Comité de direction de l'ASSM lors de sa séance du 18 avril 2019 et finalement approuvée.

# Médecine personnalisée

Bases pour la formation interprofessionnelle prégraduée, postgraduée  
et continue des professionnels de la santé



Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften  
Académie Suisse des Sciences Médicales  
Accademia Svizzera delle Scienze Mediche  
Swiss Academy of Medical Sciences

### Editrice

Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM)  
Maison des Académies, Laupenstrasse 7, CH-3001 Bern  
mail@samw.ch, www.assm.ch

### Conception

Howald Fosco Biberstein, Basel

### Traduction

Domíniqúe Nickel, Bern  
CVB International, Lausen

### Photo de couverture

adobestock – joyt; istock – teekid

Les versions allemandes et françaises (pdf) sont disponibles en ligne sous [assm.ch/bases-medicine-personnalisee](http://assm.ch/bases-medicine-personnalisee)



Copyright: ©2019 Académie Suisse des Sciences Médicales. Ceci est une publication Open Access, distribuée sous les termes de la licence Creative Commons Attribution (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Le contenu de cette publication peut donc être utilisé, distribué et reproduit sous toute forme sans restriction, à condition que l'auteur et la source soient cités de manière adéquate.

Recommandation pour citer le texte:

Académie Suisse des Sciences Médicales (2019)  
Médecine personnalisée. Bases pour la formation interprofessionnelle prégraduée, postgraduée et continue des professionnels de la santé.  
Swiss Academies Communications 14 (6).

ISSN (en ligne): 2297-1823

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3271401>



### ODD: Les objectifs internationaux de l'ONU en matière de développement durable

Avec cette publication, l'Académie Suisse des Sciences Médicales apporte une contribution à l'ODD 3: «Permettre à tous de vivre en bonne santé et promouvoir le bien-être de tous à tout âge.»

[sustainabledevelopment.un.org](http://sustainabledevelopment.un.org)  
[www.eda.admin.ch/agenda2030](http://www.eda.admin.ch/agenda2030) → français → agenda 2030  
→ 17 objectifs de développement durable

<b>Préface</b>	7
----------------	---

## I Introduction à la médecine personnalisée

<b>Chapitre 1</b>	
<b>Définitions et concepts de la médecine personnalisée</b>	10
1.1. La médecine personnalisée comme partie des sciences de la vie	11
1.2. Domaines d'application	11
1.3. Le concept de la «santé personnalisée»	12
1.4. Le concept du «risque personnel»	13
1.5. Le concept du «traitement ciblé»	14
<b>Chapitre 2</b>	
<b>Possibilités et limites de la médecine personnalisée</b>	15
2.1. Diagnostic	15
2.2. Prévention	16
2.3. Thérapie	18
2.4. Perspective	18
<b>Chapitre 3</b>	
<b>Concept de la prévention</b>	19
3.1. Prévention primaire, secondaire et tertiaire	20
3.2. Prévention universelle, sélective et indiquée	20
3.3. Dépistage néonatal et dépistage en cascade	21
<b>Chapitre 4</b>	
<b>Organisations de patients et d'entraide</b>	22
4.1. Besoins nouveaux et anciens des patients	23
4.2. Les organisations de patients en tant qu'organes d'information et de conseil indépendants	23
<b>Chapitre 5</b>	
<b>Direct-to-Consumer Testing</b>	26
5.1. Pertinence	27
5.2. Chances et risques	29
5.3. Recommandations de la CEAGH et de la SSMG	29
<b>Chapitre 6</b>	
<b>La médecine personnalisée du point de vue de l'économie de la santé</b>	30
6.1. Comparaison entre l'utilité et les coûts	30
6.2. Preuve du rapport coûts-efficacité comme partie du Health Technology Assessment	31
6.3. Défis méthodologiques	32

## II Aspects médicaux et de santé de la médecine personnalisée

### Chapitre 7

<b>Génétique médicale</b>	36
7.1. Anatomie du génome	36
7.2. Variabilité du génome	38
7.3. Variantes pathogènes au sein du génome	39
7.4. Les maladies génétiques: principes généraux	42
7.5. Maladies génétiques: catégories	46
7.6. Analyses de diagnostic du génome en laboratoire	57
7.7. Bases de données sur les gènes humains et ressources en ligne	59

### Chapitre 8

<b>Technologies dites «omics»</b>	60
8.1. Analyse du génome par séquençage d'ADN	60
8.2. Épigénétique	62
8.3. Analyse transcriptomique	63
8.4. Analyse protéomique	64
8.5. Analyse métabolomique	66
8.6. Analyse du microbiome	67
8.7. Biomarqueurs	69

### Chapitre 9

<b>Pharmacogénétique: les effets des gènes sur les médicaments</b>	70
9.1. Définition	71
9.2. Variabilité génétique	72
9.3. Companion Diagnostics	72
9.4. Enzymes du cytochrome P450	73
9.5. Autres médicaments influencés par des effets pharmacogénétiques	74

### Chapitre 10

<b>La médecine personnalisée en oncologie</b>	77
10.1. Thérapies ciblées	79
10.2. Immunothérapies en oncologie	80
10.3. Nouveaux domaines d'application de la médecine personnalisée en oncologie	82

### Chapitre 11

<b>Sciences des données dans la médecine personnalisée</b>	83
11.1. Signatures de biomarqueurs	84
11.2. Dérivation de modèles prédictifs	85
11.3. Validation	86
11.4. Besoins infrastructurels	87
11.5. Limites des sciences des données	87

**Chapitre 12**

<b>Médecine personnalisée et santé publique</b>	88
12.1. Études d'association du génome illustrées par l'exemple du cancer du sein non familial	89
12.2. Études à long terme et recherche sur le concept de l'exposome en rapport avec les risques modifiables pour la santé	90
12.3. Cohortes de citoyens et médecine personnalisée	91

**Chapitre 13**

<b>Conseil génétique</b>	92
13.1. Déroulement du conseil génétique	93
13.2. Domaines d'application	93
13.3. Health risk counseling	94

## III Aspects légaux, éthiques et psychosociaux de la médecine personnalisée

**Chapitre 14**

<b>Bases juridiques de la médecine personnalisée</b>	98
14.1. Loi sur l'analyse génétique humaine (LAGH)	98
14.2. Loi sur l'assurance-maladie (LAMal)	102
14.3. Loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH)	103
14.4. Loi sur la protection des données (LPD)	104
14.5. Règles internationales	104

**Chapitre 15**

<b>Aspects éthiques de la médecine personnalisée</b>	105
15.1. Discrimination	106
15.2. Information et communication des résultats	106
15.3. Découvertes fortuites	107
15.4. Autodétermination informationnelle	109
15.5. Être informé ou ne pas être informé	109
15.6. Aspects d'équité	110

**Chapitre 16**

<b>Communication avec les patientes et les patients</b>	111
16.1. Différence entre la communication privée et la communication professionnelle	111
16.2. Communication ouverte et communication fermée	112
16.3. Communication monologique et dialogique	115
16.4. Exigences particulières	116

**Chapitre 17**

**Collaboration interprofessionnelle dans le cadre de la médecine personnalisée** 119

17.1. Shared decision making 119

17.2. Formation de l'équipe 120

17.3. Collaboration interprofessionnelle 121

**ANNEXES** 123

Groupe rédactionnel 123

Reviewers 123

Auteurs 123

Littérature 124

Glossaire 124

## Préface

La médecine a, de tout temps, été personnalisée. Depuis toujours, les professionnels de la santé adaptent leurs traitements aux patients. La prise en charge et le suivi physiothérapeutique d'une personne âgée de 70 ans victime d'une fracture de la jambe sont différents de ceux d'un jeune athlète. Et dans le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque, l'importance du volume systolique est depuis longtemps un facteur décisif dans le choix du médicament.

La différence entre la médecine personnalisée d'aujourd'hui et celle d'autrefois réside dans l'abondance des données à disposition pour chaque patient et la possibilité d'analyser cette quantité énorme de données en un temps raisonnable. L'expérience du spécialiste individuel qui ne connaît qu'un nombre limité de patientes et de patients ne suffit plus. Grâce aux énormes banques de données, des sous-groupes diagnostiques permettant de tester un traitement prometteur peuvent être constitués. Les résultats concernant les succès cliniques à long terme et les effets secondaires deviennent ainsi plus rapidement accessibles à tous.

La médecine personnalisée recèle un potentiel considérable. La médecine serait plus sûre, plus efficace et moins onéreuse si nous ne délivrions plus que des médicaments dont on sait grâce à des données génétiques ou des biomarqueurs qu'ils sont utiles à la personne concernée. En connaissant la pharmacocinétique individuelle d'un patient, les dosages pourraient être adaptés et les sous- et surdosages ainsi que leurs effets secondaires évités. Le revers de la médaille: si, sur la seule base d'une prédisposition génétique, des patientes et des patients bénéficient pendant des années d'un traitement préventif onéreux, nous ne pourrions pas nous permettre cette forme de médecine personnalisée.

La médecine personnalisée offre de belles opportunités, mais comporte également des défis majeurs, que l'Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM) est prête à relever en s'engageant intensément dans ce domaine. Avec le Swiss Personalized Health Network, elle crée les infrastructures nécessaires à l'utilisation des quantités énormes de données de santé pour la recherche en Suisse, le bénéfice des patientes et des patients étant au cœur de l'initiative. Dans le même temps, une information ouverte et approfondie concernant les chances et les risques de la médecine personnalisée doit être apportée à la population. Le portail thématique «Santé personnalisée», géré par le Forum Recherche génétique, et le projet de dialogue «L'humain sur mesure» de la fondation Science et Cité sont des exemples d'initiatives soutenues par l'ASSM. Cette dernière a, en outre, publié une prise de position concernant les bénéfices et les risques du

progrès médical pour le développement durable du système de santé en général. Les nombreuses attentes éveillées par la médecine personnalisée doivent également être considérées d'un œil critique par l'Académie dans le contexte d'un système de santé durable.

Dans ces situations complexes, la présente publication s'entend comme un document de référence pour la formation prégraduée, postgraduée et continue en médecine personnalisée. Tous les professionnels de la santé doivent aujourd'hui tenir compte de ces nouvelles tendances. Le futur développement de la médecine ne pourra être qu'interprofessionnel; les contenus de ce document, qui s'adressent à tous les groupes professionnels, ont donc également été élaborées de manière interprofessionnelle.

Ces prochaines années, la médecine personnalisée gagnera de plus en plus en importance. L'avenir nous dira si les grands espoirs se réaliseront. Il sera intéressant de consulter ce document dans une dizaine d'années et de voir quelles prévisions – qu'elles soient positives ou négatives – se sont réalisées.

Daniel Scheidegger  
Président de l'ASSM

# I Introduction à la médecine personnalisée

## Chapitre 1

# Définitions et concepts de la médecine personnalisée

Lorsqu'une personne tombe malade, elle présente des symptômes précis comme, par exemple, de la fièvre, des rougeurs ou des douleurs; ces symptômes sont semblables chez la plupart des individus. Cependant, dans le même temps, la personne malade présente également un tableau clinique individuel, qui est défini par des profils cliniques et moléculaires (par exemple valeurs de laboratoire, séquence génétique). La médecine personnalisée considère que les mesures médicales sont plus efficaces si elles ne sont pas uniquement orientées vers les symptômes, mais vers le profil de maladie individuel.

Afin de contrer les attentes exagérées concernant le degré d'individualisation pouvant être atteint dans le traitement, on parle souvent de médecine de précision au lieu de médecine personnalisée; on signale ainsi que, de tout temps, la médecine s'est toujours considérée comme «personnalisée», c'est-à-dire en lien avec une personne (malade). Dans les approches médicales orientées vers la prédisposition génétique d'un individu, on parle également de médecine génomique. Globalement, la terminologie n'est pas uniforme et certains auteurs<sup>1</sup> utilisent les termes cités soit comme synonymes, soit avec différentes significations spécifiques.

On pensait jusqu'alors que la médecine personnalisée est principalement basée sur l'utilisation d'informations génétiques. Mais, depuis quelques temps, les données acquises grâce au développement des sciences de la vie sont également d'une importance capitale (les données dites «omics», cf. ci-dessous ainsi que le chapitre 8). La numérisation croissante du système de santé fournit des informations supplémentaires provenant d'autres domaines non génétiques, par exemple des documents de santé électroniques, des wearables (par exemple smartphone, bracelet de fitness), des appareils électroménagers connectés («Internet of Things»), des données provenant de réseaux sociaux ou de l'environnement.

1 Dans les publications de l'ASSM, la forme masculine et la forme féminine sont utilisées en alternance. Les textes concernent toujours les membres des deux sexes des groupes de personnes mentionnés.

## 1.1. La médecine personnalisée comme partie des sciences de la vie

Dès 1902, le médecin anglais Archibald E. Garrod a reconnu l'importance de l'«individualité chimique» de l'être humain; ce n'est toutefois que ces dernières années que les progrès techniques dans les sciences de la vie ont permis d'obtenir une sous-classification moléculaire des patients présentant des symptômes apparemment similaires. Ce faisant, on suppose qu'en plus des paramètres cliniques couramment utilisés aujourd'hui, les données issues de procédés de dépistage moléculaire joueront un rôle significatif. Celles-ci résultent d'une part de la détermination de la prédisposition congénitale individuelle à la maladie et du répertoire individuel des réactions au niveau génétique (génome) et, d'autre part, de nouvelles technologies dites moléculaires à haut débit. Il s'agit de méthodes d'examen automatisées qui permettent de réaliser des tests biochimiques, génétiques ou pharmacologiques avec des dizaines de milliers jusqu'à des millions de substances. Grâce à ces procédés, il a été possible de relever les empreintes chimiques variables du génome (épigénome) ainsi que l'activité effective des gènes (transcriptome) et les protéines (protéome) et les produits métaboliques (métabolome) qui en résultent. De plus, l'effet des facteurs environnementaux sur les gènes (exposome), la composition de la colonisation bactérienne de l'organisme (microbiome) ainsi que l'état du système immunitaire et les caractéristiques des substances messagères (auto-anticorps, cytokines) jouent un rôle prépondérant. Dès lors la médecine personnalisée est en lien étroit avec la biologie systémique, dont l'objectif est de comprendre les organismes dans leur globalité et, ce faisant, d'y intégrer comme facteur principal les modifications des différents processus au fil du temps; les «trajectoires» de la maladie et du développement jouent, elles aussi, un rôle majeur dans de nombreuses maladies (BPCO, asthme, par exemple).

## 1.2. Domaines d'application

Les domaines d'application de la médecine personnalisée englobent la définition des risques, la reconnaissance précoce, le diagnostic de précision, le traitement ciblé et le choix des médicaments, le pronostic, le diagnostic d'évolution accompagnant le traitement et la prévention des rechutes. L'accent est mis sur une approche globale plutôt que sur le traitement des symptômes individuels; à cet égard, de nombreux facteurs, leur interaction avec les systèmes biologiques héréditaires et leur dynamique jouent un rôle important au fil du temps.

L'évaluation personnalisée du risque résulte de la constitution génétique, qui peut comprendre une prédisposition plus ou moins forte au développement d'une maladie, et son interaction avec les habitudes de vie (par exemple l'alimentation et l'exercice physique) et les influences environnementales (par exemple les infections ou le contact avec des substances dangereuses). Dans l'idéal, le fait de connaître les facteurs de risque et leurs effets moléculaires pourrait alors permettre d'adopter des mesures préventives susceptibles d'éviter ou du moins de retarder l'apparition d'une maladie. Si tel n'est pas le cas, des examens de contrôle appropriés et des biomarqueurs diagnostiques précoces permettent de détecter à temps et de traiter efficacement d'éventuelles maladies.

En cas de maladie manifeste, il est désormais possible de définir des sous-groupes moléculaires qui constituent la base d'un pronostic précis de l'évolution attendue d'une maladie ainsi que de l'élaboration et de l'application de différentes interventions sur mesure. Toutefois, un diagnostic précis ne peut à lui seul déterminer l'efficacité ou les effets secondaires des médicaments; d'autres facteurs génétiques indépendants ont une influence (sur le métabolisme d'un médicament, par exemple) et ceci doit également être vérifié par des tests génétiques appropriés avant un éventuel traitement («Companion diagnostics», cf. chapitre 9.3.).

Les marqueurs moléculaires peuvent aussi avoir de l'importance pour la surveillance du traitement; ils peuvent influencer la décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement ou indiquer, lors du contrôle de suivi, une rechute de la maladie ou des résultats positifs durables.

### 1.3. Le concept de la «santé personnalisée»

L'être humain a non seulement un profil de maladie individuel, mais aussi un profil de risque individuel. Les facteurs génétiques, mais également les données de santé individuelles permettent de mesurer le risque personnel et de donner des conseils quant à la prévention individuelle des maladies; c'est ainsi que le concept de santé personnalisée a été développé comme une extension de la médecine personnalisée. Les nouvelles connaissances devraient profiter non seulement aux patients, mais aussi à la population en bonne santé, par exemple par la reconnaissance précoce des risques de maladie et le développement de stratégies de santé correspondantes. Ceci se reflète également dans l'offre abondante de tests de santé et de mode de vie actuellement disponibles sur Internet ou dans les pharmacies («Direct-to-Consumer Tests»; cf. chapitre 5). En dépit de

la valeur informative très limitée de ces offres, celles-ci augmentent les attentes de la population envers une prise en charge et un traitement médical adaptés à chaque cas particulier et peuvent ainsi créer de nouveaux besoins avec tous les examens de contrôle et les coûts qu'ils entraînent.

#### 1.4. Le concept du «risque personnel»

Le risque individuel joue un rôle prépondérant dans la médecine personnalisée. Il est souvent difficile pour les profanes d'évaluer un risque, et même dans la pratique médicale, la valeur au-delà de laquelle un risque est élevé ne fait pas l'unanimité. D'un point de vue pragmatique, les maladies pour lesquelles des mesures préventives sont disponibles sont plus rapidement considérées comme étant à haut risque que celles pour lesquelles il n'existe aucune possibilité d'intervention. L'exemple suivant en est une bonne illustration: en Suisse, le risque de cancer du sein, au cours de la vie d'une femme, s'élève à 12 %. Un risque de 17 % et plus indique une augmentation modérée; à partir de 30 %, le risque est très élevé. Les conséquences cliniques sont évaluées en fonction du risque. Les anomalies monogénétiques, par exemple dans les gènes communs BRCA1 et BRCA2, entraînent généralement un risque de cancer du sein de 70 % jusqu'à l'âge de 70 ans, alors que des anomalies dans d'autres gènes, comme par exemple le CHEK2, comportent en général un risque moyen. Néanmoins, des variantes génétiques dites hypomorphes du gène BRCA1 ou BRCA2 peuvent aussi être associées à un risque faible à moyen de cancer du sein.

Outre ces facteurs de risque monogéniques à fort effet, on soupçonne depuis longtemps l'apparition de facteurs de risque polygéniques, c'est-à-dire de facteurs de risque génétiques qui résultent de la somme de plusieurs facteurs à faible effet. De nouvelles études confirment ces hypothèses pour une partie des maladies courantes. Le risque génétique peut à son tour être influencé par le mode de vie et l'environnement et les premières études montrent qu'une intervention médicamenteuse ciblée sur les effets moléculaires des mutations génétiques du BRCA1 peut inhiber le développement d'une tumeur.

## 1.5. Le concept du «traitement ciblé»

Ces dernières années, la médecine personnalisée a réalisé d'énormes progrès non seulement dans la détection précoce, mais également dans le traitement des patientes, d'une part en améliorant le diagnostic et, d'autre part, en découvrant des biomarqueurs moléculaires pronostiques et prédictifs permettant d'adopter des traitements ciblés. Les biomarqueurs sont des paramètres mesurables des processus biologiques; ils sont aussi de plus en plus utilisés pour contrôler les résultats des traitements. Dans certaines maladies, leur emploi a permis de prolonger significativement la survie globale des patients avec relativement peu d'effets secondaires.

Le premier exemple de thérapie ciblée – qui est aussi le plus connu – vient du domaine de l'oncologie et concerne le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Il a pu être démontré que cette maladie est déclenchée par une translocation pathogénomique entre les chromosomes 9 et 22, qui peut être détectée cytogénétiquement et à présent aussi moléculairement. De cette translocation résulte une protéine avec une fonction modifiée (BCR-ABL), dont l'effet est cancérogène. Cette fonction peut être supprimée par de nouveaux médicaments anticancéreux, appelés inhibiteurs de kinases (par exemple Imatinib), améliorant ainsi considérablement la survie des patients atteints de LMC. La BCR-ABL est donc un biomarqueur diagnostique et prédictif – il prédit l'effet des inhibiteurs de kinases – dans la LMC.

Dans le cancer noir de la peau (mélanome malin) – une autre maladie oncologique –, les thérapies ciblées prolongent également considérablement la survie. Dans un premier temps, il a été démontré qu'environ 60 % des mélanomes de la peau métastasés présentent une mutation ponctuelle dans le gène BRAF. Les inhibiteurs de kinases BRAF (comme le Vemurafénib, le Dabrafénib ou l'Encorafénib) sont très efficaces dans ces cas; toutefois, une résistance secondaire se développe rapidement, nécessitant l'administration de médicaments supplémentaires.

Les connaissances acquises ces dernières années montrent également que les maladies causées par des anomalies monogénétiques ne sont pas aussi rares qu'on l'a toujours supposé et qu'elles concernent environ 8 % de la population. Dès lors, divers efforts ont d'ores et déjà été entrepris au niveau international pour améliorer leur diagnostic et leur traitement. Comme premiers succès remarquables, on dispose depuis peu de thérapies ciblées pour deux des maladies monogéniques les plus fréquentes. L'une de ces maladies est la mucoviscidose ou fibrose kystique qui, en raison d'anomalies d'un canal ionique, entraîne la

formation de mucus visqueux et donc la destruction progressive du pancréas et des poumons. Il a été démontré qu'une partie des mutations génétiques interfèrent simplement avec la régulation du canal ionique, ce qui, en fonction de la mutation, peut être plus ou moins amélioré avec un médicament récemment développé (Ivacaftor). Un test génétique destiné à définir précisément la mutation à l'origine de la maladie est donc une condition préalable pour déterminer l'efficacité du traitement ciblé, en plus d'une indication clinique bien définie et d'un suivi spécifique de l'évolution de la maladie.

## Chapitre 2

# Possibilités et limites de la médecine personnalisée

Dès 1999, Francis Collins, alors directeur des National Institutes of Health des États-Unis, avait décrit les nombreuses possibilités ouvertes par la médecine personnalisée et les attentes qui y sont associées. Pour ce faire, il s'est basé sur l'idée qu'il est possible d'identifier les causes génétiques des maladies et que cette connaissance permettrait d'améliorer le diagnostic, la prévention et le traitement de nombreuses maladies. Entretemps, il a toutefois fallu se rendre à l'évidence que, dans tous ces domaines, la médecine personnalisée se heurte, elle aussi, à des limites.

## 2.1. Diagnostic

Le diagnostic et le pronostic présymptomatiques d'une maladie peuvent permettre une meilleure évaluation du risque individuel et, le cas échéant, mener à des décisions plus éclairées. Des modèles de prédiction statistiques peuvent s'avérer utiles à l'évaluation du risque individuel de maladie. Plus le lien entre un facteur donné et la probabilité de la maladie est étroit, plus ce facteur est utile pour déterminer la fiabilité d'un modèle.

Dans les maladies monogéniques, le lien est extrêmement étroit, car le facteur responsable est une seule variante génétique. L'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante, dans laquelle l'apparition de la maladie peut être prévue avec une grande certitude, en est un exemple.

En revanche, dans la plupart des maladies – comme par exemple le diabète sucré de type 2, les coronaropathies ou les dépressions –, les influences génétiques sont basées sur plusieurs variantes génétiques (= oligogénétiques) ou de nombreuses variantes génétiques (= polygénétiques). Dans ces cas, les liens sont moins forts. En raison des liens complexes entre les centaines voire les milliers de facteurs génétiques et leurs interactions avec des facteurs non génétiques, l'élaboration de modèles prédictifs est actuellement difficile. Globalement, l'influence génétique sur un grand nombre de ces maladies semble plus faible que supposée initialement. Les influences épigénétiques et externes (lifestyle) sont de plus en plus reconnues, cela signifie que d'autres technologies omics peuvent être indiquées dans ce contexte (cf. chapitre 8). Si la médecine personnalisée basée sur la génétique est aujourd'hui bien établie pour les maladies monogéniques (par exemple la mucoviscidose), c'est loin d'être le cas pour les maladies oligogéniques et polygéniques.

Comme dans tout procédé diagnostique pertinent, l'utilité et l'application du gain d'information sont également essentielles pour les examens prédictifs. L'information au sujet du risque par un spécialiste qualifié et la prise de décision partagée revêtent une importance majeure, autant lors de la pose de l'indication que de l'interprétation des résultats. De plus, l'utilisation d'informations génétiques exige souvent une expertise correspondante dans le domaine de la médecine génétique, ce qui peut s'avérer difficile. Des modèles de prédiction de bonne qualité peuvent améliorer la prise de décision partagée, en tenant compte des valeurs et des croyances individuelles du patient.

## 2.2. Prévention

On suppose souvent que les personnes informées de leur risque individuel sont prêtes à modifier leur comportement et leur mode de vie. Cela reste cependant à prouver. Un récapitulatif systématique des études cliniques randomisées a montré que les tests et les conseils génétiques n'ont généralement que peu ou pas d'effet sur les comportements à risque, par exemple dans les domaines du tabagisme, de la protection solaire ou de la consommation d'alcool. Mais même indépendamment du risque individuel, dans ces domaines, les bénéfices d'un changement de comportement prédominent en général; en conséquence, le fait de connaître son propre profil de risque renforce au mieux la motivation, mais n'aide pas à décider entre plusieurs possibilités d'action.

Lorsque les avantages et les inconvénients des différentes alternatives sont plus équilibrés et que le risque individuel est plus important, comme par exemple en cas d'anticoagulation et de fibrillation auriculaire, la situation est différente. Dans le domaine des maladies cardiovasculaires, les modèles prédictifs basés sur des données génomiques pourraient être non seulement plus orientés vers la décision, mais aussi plus prometteurs. Toutefois, leur fiabilité et leur pertinence dans le quotidien clinique sont encore incertaines, de telle façon que l'utilisation de ce type de modèles n'est actuellement pas recommandée. De plus, la capacité prédictive de ces modèles n'est pas forcément améliorée lorsque des informations génétiques complètent les modèles de risques conventionnels.

Le diabète sucré de type 2 est un exemple de maladie polygénique fréquente avec une composante génétique élevée et dans laquelle les changements de comportement jouent un rôle important dans la prévention et le traitement. Bien que les examens génétiques aient pu établir avec précision le risque individuel de diabète, les interventions préventives personnalisées n'ont pas obtenu les résultats escomptés dans les études cliniques. Les informations génétiques fournissent, certes, des connaissances essentielles à la recherche médicale et à la compréhension des maladies, mais elles ne permettent pas de mieux traiter les patients tant qu'il n'existe pas d'instructions efficaces sur les changements de comportement à adopter.

Si les informations gagnées permettent à de nombreuses personnes d'améliorer leur qualité de vie ou de planifier plus facilement leur vie de famille ou leur carrière, il n'est pas toujours aisé d'évaluer les dommages qu'elles peuvent causer. Il se peut qu'elles soient une lourde charge pour la personne elle-même ou pour ses proches. De même, on peut imaginer que la connaissance d'un risque génétique supposé faible ait une influence négative sur l'ensemble des comportements à risque. On manque actuellement de données scientifiques relatives aux changements de comportement – souhaitables ou non – suite à des tests génétiques et les preuves des dommages possibles font l'objet de discussions controversées.

Globalement tout cela confirme la nécessité d'une évaluation bénéfices-risques des stratégies prédictives personnalisées, en étroite concertation avec les personnes concernées. Il est, en outre, urgent d'intensifier la recherche sur la mise en œuvre de la médecine personnalisée dans la pratique.

### 2.3. Thérapie

Depuis longtemps, la médecine prend en compte les facteurs pathogènes individuels, tels que, par exemple, la fraction d'éjection dans l'insuffisance cardiaque ou les profils de résistance des agents pathogènes. Le concept de médecine personnalisée n'est pas nouveau à cet égard. En revanche, les possibilités thérapeutiques et diagnostiques et les nombreuses nouvelles pharmacothérapies qui prennent spécifiquement en compte les facteurs génétiques, sont récentes.

Dans le domaine de l'oncologie en particulier, on tente d'utiliser une thérapie ciblée en fonction du profil génétique des tumeurs (cf. chapitre 10). Actuellement, cela ne concerne toutefois qu'une petite partie des patients oncologiques; cette proportion ne cesse pourtant d'augmenter, mais montre, dans le même temps, les limites de cette stratégie prometteuse et souvent très efficace. Il est de plus en plus évident que les différentes régions d'une tumeur peuvent avoir des variantes génétiques différentes, ce qui peut quelquefois conduire rapidement au développement d'une résistance tumorale et à un échec thérapeutique.

En revanche, en dehors du domaine de l'oncologie, il n'existe que très peu d'approches d'une thérapie aussi personnalisée, du moins au-delà de l'individualisation clinique classique. Le test de recherche de la présence de l'allèle HLA-B\*1502 chez les patients atteints du VIH qui doivent recevoir un traitement par Abacavir en est un exemple. Les notices de plus de 200 médicaments approuvés par la FDA contiennent actuellement des indications de liens entre la pharmacothérapie et les facteurs génétiques, mais il s'agit principalement de médicaments oncologiques (par exemple CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, G6PD et IFNL3) (cf. chapitre 9). L'influence de ces facteurs sur la médecine clinique reste à voir.

### 2.4. Perspective

Le défi majeur de la médecine personnalisée consiste actuellement en une évaluation pertinente de ses possibilités et de ses limites ainsi que de sa mise en œuvre clinique. Comment les patients peuvent-ils réellement tirer avantage de l'énorme volume de données? C'est à cette question qu'il s'agit à présent de répondre. Ce que l'on sait, c'est qu'au-delà de toutes les promesses, des exemples réussis, des hypothèses plausibles et des mécanismes physiopathologiques, l'utilisation de stratégies personnalisées de prévention et de traitement dans les essais cliniques doit continuer à faire l'objet d'études rigoureuses et à se développer en permanence.

Ainsi il est possible d'identifier le réel potentiel, les limites et les nouveaux enjeux, de poursuivre le progrès médical de manière ciblée et de développer les stratégies les plus pertinentes pour les personnes bien portantes et pour les malades.

### Chapitre 3

## Concept de la prévention

La médecine personnalisée met de grands espoirs dans la prévention. Angelina Jolie est sans doute le cas le plus connu de prévention primaire respectivement de prévention indiquée sur la base d'une analyse génétique: elle a subi une ablation des seins et des ovaires en raison du risque très élevé de cancer dans ces deux organes. Sa mère et d'autres femmes de sa famille sont décédées relativement jeunes des suites de ces types de cancers.

**Exemple:** Comme Angelina Jolie, environ une personne sur 200 présente des mutations dans les gènes BRCA1 ou BRCA2. Ces gènes, impliqués dans la suppression des tumeurs (c'est-à-dire dans la réparation des lésions cellulaires), sont souvent appelés «gènes du cancer du sein». La science est actuellement confrontée au fait que des mutations, évaluées comme neutres ou inoffensives, peuvent également être trouvées dans les gènes et que celles-ci ne peuvent pas toujours être clairement identifiées comme telles. La probabilité de contracter un carcinome mammaire (cancer du sein) ou un carcinome ovarien (cancer de l'ovaire), en cas de mutation génétique pathogène du gène BRCA1 ou BRCA2, peut atteindre 85 % respectivement 53 % et est donc nettement supérieure à celle de la population générale.

La prévention est un élément important dans la prise en charge médicale d'une population. La classification de la prévention est établie soit selon l'évolution temporelle des maladies en prévention primaire, secondaire et tertiaire, soit selon le groupe cible en prévention universelle, sélective et indiquée.

La mise en œuvre de la médecine personnalisée dans la prévention ouvre de nouvelles possibilités, mais nous confronte également à de nouveaux dilemmes éthiques et à des questions juridiques non résolues. Les possibles répercussions financières, c'est-à-dire la diminution ou l'augmentation des coûts, ne peuvent être évaluées que de manière isolée pour chaque mesure préventive et chaque groupe cible.

### 3.1. Prévention primaire, secondaire et tertiaire

Actuellement, chez les porteuses d'une mutation BRCA1, l'amputation des seins est recommandée comme prévention primaire d'une tumeur et, à environ 40 ans, l'ablation des ovaires et des trompes de Fallope. Les femmes concernées doivent toutefois être conscientes que ces interventions ne permettent «que» de réduire le risque au maximum. Des médicaments préventifs sont, en outre, testés dans le cadre de diverses études. Comme prévention secondaire du cancer du sein, un programme intensifié de dépistage du cancer du sein est recommandé à partir de l'âge de 25 ans.

La prévention primaire comprend la préservation de la santé et la prévention des maladies. Elle s'adresse à des personnes en bonne santé. Le diagnostic précoce et la prévention de la progression de la maladie relèvent de la prévention secondaire. La prévention tertiaire consiste, quant à elle, à prévenir les séquelles, les complications ou les rechutes d'une maladie existante.

### 3.2. Prévention universelle, sélective et indiquée

Les programmes de prévention universelle s'adressent à l'ensemble d'une population ou d'un groupe de population (par exemple des programmes d'exercices pour les retraités), tandis que la prévention sélective se concentre sur les groupes présentant un risque accru (par exemple les enfants de familles toxicomanes).

La prévention indiquée est adaptée aux personnes qui présentent les premiers symptômes d'une maladie ou dont le comportement attire l'attention, comme par exemple les adolescents ayant une consommation excessive d'alcool pendant les weekends.

La classification de la prévention selon les groupes cibles peut être appliquée à la médecine personnalisée qui, elle aussi, se définit selon les groupes cibles, par exemple l'adaptation d'une thérapie sur la base de caractéristiques telles que les protéines de surface cellulaire (administration d'Abacavir uniquement à des patients VIH dont le test HLA-B\*5701 a été négatif). Ainsi, les personnes appartenant à ce groupe bénéficient d'un traitement différent. Les groupes cibles peuvent être définis au moyen de données concernant les caractéristiques individuelles telles que le profil génétique, microbiotique ou protéomique, ainsi que le comportement et l'environnement, et peuvent être atteints par des mesures sélectives et indexées. En particulier pour la prévention indiquée au sens de la

médecine personnalisée, certaines procédures sont adaptées pour trouver des porteurs de risque. En plus du dépistage néonatal et du dépistage en population, le dépistage en cascade est de plus en plus utilisé pour identifier les porteurs en examinant systématiquement les membres de la famille d'un patient index.

### 3.3. Dépistage néonatal et dépistage en cascade

Le dépistage systématique des maladies métaboliques congénitales chez les nouveau-nés est aujourd'hui aussi incontesté que la vaccination, car il a permis le traitement clinique précoce de maladies aux symptômes peu visibles, comme la phénylcétonurie par exemple. Compte tenu de l'amélioration significative de la technologie de séquençage de l'ADN (cf. chapitre 8), dont les coûts ont largement diminué au cours de la dernière décennie, l'analyse universelle du génome chez les nouveau-nés bénéficie d'un soutien croissant (cf. *Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health Program*, soutenu par les National Institutes of Health aux États-Unis). Des critiques dénoncent néanmoins que ces examens peuvent également révéler des polymorphismes à la pertinence clinique douteuse; les parents de ces enfants, par ailleurs en bonne santé, sont alors souvent déstabilisés et attendent d'autres examens, ce qui n'est pas sans poser problème.

L'analyse diagnostique du génome chez les nouveau-nés à risques se distingue du dépistage général. En plus des analyses portant sur l'ensemble du génome ou de l'exome (régions géniques au sens étroit du terme), il est également possible d'effectuer un séquençage ciblé, qui consiste à examiner (uniquement) des locus sélectionnés du génome.

Actuellement les connaissances sur le génome humain n'en sont encore qu'à leurs prémises: en particulier, le lien entre les modifications du génome et l'apparition ultérieure d'une maladie est encore souvent flou. Outre le génome, il existe des influences externes et épigénétiques (cf. chapitre 8) – c'est-à-dire des modifications de l'ADN par les protéines – et des influences environnementales ainsi que des facteurs liés au mode de vie, qui rendent impossible tout pronostic précis. Cela soulève de sérieuses questions éthiques, juridiques et psychologiques (cf. chapitres 14 et 15) liées, par exemple, à l'obligation de transmettre les résultats à d'autres membres de la famille ou au fait d'être un «patient en attente» avec une variante plus ou moins pathogène de l'ADN.

Le dépistage en cascade recherche systématiquement les porteurs de risques: en partant d'une personne indexée atteinte d'une maladie, les membres de sa famille sont testés graduellement en cercles concentriques pour leur risque individuel. Le processus continue aussi longtemps que des personnes ou des nouvelles variantes pathogènes sont découvertes. Cette stratégie a toutefois aussi des limites, car tout particulièrement les patients atteints de cancer peuvent avoir du mal à parler de leur propre prédisposition génétique avec leur famille, par crainte d'être stigmatisés.

**Exemple:** Dans le cas d'une hypercholestérolémie familiale, le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) est particulièrement élevé. Les personnes présentant une anomalie génétique au sein d'un groupe familial peuvent être détectées grâce au dépistage en cascade. Actuellement le dépistage en cascade de l'hypercholestérolémie familiale n'est pas remboursé par les assurances-maladie en Suisse (situation en décembre 2018), bien qu'il soit recommandé de tester une famille avec ce procédé au cas où une mutation causale est décelée. Au Royaume-Uni, ce procédé est intégré dans la directive correspondante du NICE; depuis 2008 il est recommandé aux parents des premier, deuxième et troisième degrés et financé, son bénéfice pour le pays ayant été démontré. Pour certaines maladies cancéreuses héréditaires, le dépistage en cascade est, en revanche, couvert par l'assurance de base suisse.

## Chapitre 4

# Organisations de patients et d'entraide

La relation entre les professionnels de la santé et les patients a évolué. Alors qu'autrefois le corps médical privilégiait une approche paternaliste qui laissait au médecin le soin de déterminer ce qui était bon pour le patient, l'accent est de plus en plus mis sur la concertation et la prise de décision partagée entre le médecin et le patient informé. Tous deux sont experts dans leur domaine respectif: le médecin dans son domaine professionnel et le patient dans tout ce qui concerne ses valeurs, sa qualité de vie et sa compréhension de la maladie et de la santé. Il faut toutefois garder à l'esprit que l'information des patients n'est pas toujours aisée, car les sujets abordés ont atteint un tel degré de complexité que de nombreux patients sont dépassés.

#### 4.1. Besoins nouveaux et anciens des patients

De nos jours, il est clair que les décisions des patients doivent être respectées; ceux-ci sont, à leur tour, invités à s'informer des différentes options de traitement, à clarifier leurs propres souhaits et perspectives, à se renseigner sur les questions en suspens et à assumer la responsabilité de leur propre guérison. Pour les patients plus jeunes, instruits et férus d'Internet, cela va déjà de soi. Néanmoins, une grande partie des patients sont dépassés par le flot d'informations ou sont âgés et peu familiarisés aux médias électroniques et donc pas à jour avec les dernières avancées médicales. Nombre d'entre eux sont, en outre, limités dans leurs capacités de perception ou d'expression en raison de leur âge ou de leur maladie. Dès lors, pour que ceux-ci puissent également accéder aux méthodes de traitement les plus modernes, dans toute la mesure nécessaire et utile, ils ont besoin d'être défendus et soutenus.

En principe, aujourd'hui l'accès aux informations médicales est relativement simple grâce à Internet; toutefois le fait que ces informations ne soient pas pondérées et que leurs sources restent imprécises pose problème. Malgré cet élargissement du savoir, le rapport entre le professionnel de la santé et le patient reste asymétrique: le patient cherche toujours de l'aide auprès du professionnel de la santé pour guérir ou, du moins, être soulagé de ses problèmes de santé. Les professionnels de la santé disposent à cet égard des compétences professionnelles nécessaires, mais les compétences sociales et communicatives permettant de conseiller le patient quant aux options indiquées et de l'accompagner lors du traitement restent indispensables.

Dans le domaine psychiatrique qui, dans l'idéal, est aujourd'hui conçu de manière «trialogique», la perspective des proches (en plus de celle du patient et des professionnels) joue un rôle prépondérant.

#### 4.2. Les organisations de patients en tant qu'organes d'information et de conseil indépendants

Dans cette situation, les organisations de patients peuvent assumer d'importantes missions d'information et de conseil. Le terme d'«organisations de patients» est, en général, utilisé comme terme générique pour les organisations qui défendent les attentes de groupes de patients précis ou représentent ces derniers; il existe toutefois différents types d'organisations de patients (cf. tableau 1).

Les organisations de patients et d'entraide peuvent être très utiles en complément des conseils et des soins médicaux et infirmiers. La médecine personnalisée s'applique aussi bien aux maladies courantes qu'aux maladies rares. Précisément dans le cas des maladies rares, les organisations de patients correspondantes disposent d'une expertise allant au-delà de celle des professionnels de santé «moyens». Une collaboration étroite et institutionnalisée entre les professionnels de la santé et les organisations de patients peut s'avérer utile, car elle permet de mieux répondre à certains besoins d'information des patients; les organisations de patients sont par ailleurs importantes pour instaurer des rapports de confiance.

**Tableau 1:** Types d'organisations de patients

	Acteurs	Exemples
Groupe d'entraide	Personnes concernées / proches	- Plus de 2000 (cf. <a href="http://www.selbsthilfe-schweiz.ch/shch/fr">www.selbsthilfe-schweiz.ch/shch/fr</a> )
Organisations de patients «classiques»	Personnes concernées / proches	- Association suisse du syndrome de Prader-Willi - Retina Suisse - l'association d'entraide de personnes affectées de rétinopathie pigmentaire - Association Huntington Suisse
Ligue de la santé / société	Professionnels / personnes concernées	- Ligue pulmonaire, Ligue contre le rhumatisme, Ligue contre le cancer - Société suisse de la sclérose en plaques
Association faïtière	Professionnels / (personnes concernées)	- Conférence des ligues de la santé GELIKO - Communauté suisse de travail pour les intérêts des patient-e-s (SAPI) - Inclusion Handicap - ProRaris
Service de consultation pour les patients	Professionnels	- Organisation suisse des patients OSP - Fédération suisse des patients

#### **Exemple: Organisations des patients dans le domaine des maladies rares**

Une maladie est dite «rare» lorsqu'elle affecte au maximum 5 personnes sur 10'000. Pour l'ensemble de la Suisse avec ses 8,5 millions d'habitants, cela signifie que 4000 personnes au maximum sont atteintes d'une maladie rare spécifique; mais, en règle générale, ce chiffre sera nettement inférieur.

Dans le même temps, il existe environ 6000 à 8000 maladies rares, dont on suppose qu'en Suisse, environ un demi-million de personnes sont touchées.

Les maladies rares étant par définition des maladies à faible prévalence, les personnes concernées s'organisent généralement en groupes d'entraide ou en organisations de patients «classiques». Exceptionnellement, les patients atteints

de maladies rares sont explicitement inclus dans une ligue ou une société de santé (spécifique à un organe) et l'organisation correspondante est alors également membre de ProRaris (par exemple, la Société de la sclérose en plaques). On ne dispose pas d'indications précises quant au nombre d'organisations de patients dans le domaine des maladies rares. L'organisation faitière ProRaris a répertorié 103 organisations de patients; presque la moitié d'entre elles sont membres de ProRaris.

Ces organes de conseil peuvent, par exemple, montrer aux patients comment ils peuvent gérer au mieux les problèmes quotidiens soulevés par une maladie ou un groupe de maladies précis. Alors que, souvent, l'aspect purement médical ou soignant est au cœur de la prise en charge d'une maladie par les professionnels de la santé, les organisations de patients et les groupes d'entraide soutiennent les patients dans les questions sociales et administratives: quelles sont les conséquences de la maladie sur la planification et la gestion de la vie des personnes concernées? Les proches sont-ils directement ou indirectement touchés? Quelles sont les conséquences pour ces derniers? Cette situation implique-t-elle une obligation légale ou morale de fournir des informations à des proches ou des tierces personnes? Les organisations de patients peuvent également soumettre des suggestions importantes pour la recherche ou répondre aux questions des patients concernant leur participation à des projets de recherche: pour quelles raisons des données génétiques et non génétiques doivent-elles être relevées? Qui a besoin de ces informations, à quelle fin et dans quel but? Quelles sont les informations utiles au patient lui-même? Que veut-il et que doit-il savoir? Quelles sont les opportunités et les risques liés au fait de savoir?

Pour que les organisations de patients puissent s'acquitter de ces tâches, elles doivent être acceptées par tous comme interlocuteurs, ce qui n'est possible qu'avec une professionnalisation de ces organes.

Même si une partie du conseil en médecine personnalisée peut être déléguée à des associations de patients, les professionnels de la santé ne sont pas déliés de leurs responsabilités envers les patients.

## Chapitre 5

## Direct-to-Consumer Testing

Depuis quelques années, les développements technologiques dans le domaine de l'analyse génétique ont entraîné une augmentation des offres de tests génétiques qui sont vendus directement aux consommateurs dans les pharmacies, les drogueries ou sur Internet. Plus de 250 fournisseurs du monde entier proposent des offres dans les domaines de la santé, de la nutrition, du sport, de la filiation, du caractère et d'autres encore. Ces tests dits Direct-to-Consumer Tests (DtC) n'incluent en général aucun conseil personnel, mais communiquent les résultats par écrit, sur un portail en ligne ou dans une brochure, directement aux consommateurs.

La loi fédérale révisée sur l'analyse génétique humaine (LAGH; cf. chapitre 14.1.) distingue à présent entre les analyses génétiques dans le domaine médical et celles en dehors du domaine médical. Les offres DtC sont autorisées exclusivement dans le domaine non médical et uniquement pour certaines analyses. La délimitation entre ces deux domaines peut quelquefois causer des difficultés. Dans son message sur la LAGH, le Conseil fédéral retient comme critères d'attribution la *nature de la caractéristique examinée* et le *but de l'analyse* (cf. figure 1).

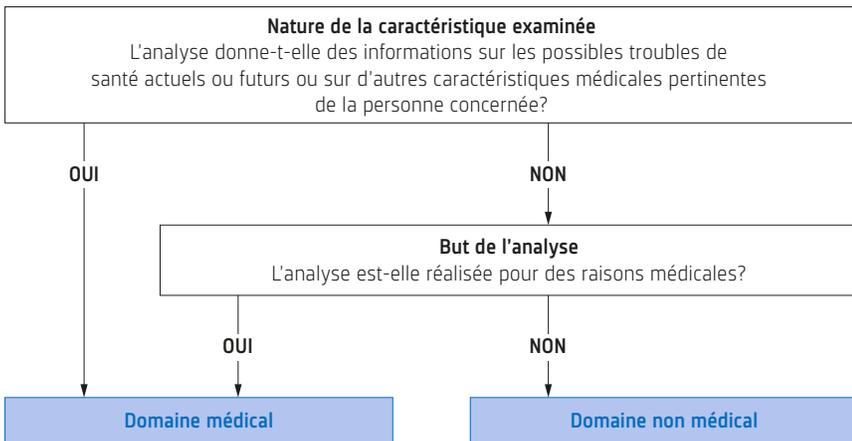


Figure 1: Délimitation entre les analyses dans le domaine médical et non médical

Les analyses dans le domaine non médical ne peuvent inclure des informations concernant les prédispositions et les risques de maladies; elles sont réparties en deux catégories:

- Les analyses génétiques portant sur des *caractéristiques sensibles* (telles que, par exemple, des caractéristiques personnelles concernant le comportement en matière d'alimentation et d'exercice physique, les traits de caractère ou les analyses de filiation). Bien que les résultats de ces analyses ne soient pas liés à des problématiques médicales, ils peuvent avoir une influence considérable sur le mode de vie. Dès lors, elles ne peuvent être demandées que par des professionnels de la santé. Il s'agit avant tout d'éviter les abus en contrôlant le prélèvement des échantillons et les laboratoires qui effectuent les tests.
- Les autres analyses génétiques, *dont les résultats peuvent, par comparaison, être qualifiés d'insignifiants* («Infotainment»), avec un potentiel d'abus minime. Il s'agit, entre autres, de particularités concernant le phénotype ou des traits de caractère.

Sont considérées comme des offres DtC proprement dites exclusivement les autres analyses sans conséquences sérieuses pour les personnes concernées, les effets d'une utilisation abusive étant évalués comme mineurs. Cependant, même dans le cas d'analyses portant sur des caractéristiques sensibles, un conseil génétique par le professionnel de la santé responsable de l'initiative n'est pas obligatoire. Les résultats peuvent alors être insatisfaisants, car les consommateurs confrontés à des questions ou des incertitudes ne peuvent pas s'adresser à un professionnel qualifié pour l'interprétation des résultats.

## 5.1. Pertinence

La pertinence d'un test est décisive pour son interprétation. Pour ce faire, la validité analytique, la validité clinique et l'utilité clinique d'une analyse sont évaluées.

La *validité analytique* définit la capacité d'une analyse à déterminer de manière exacte et fiable les «données brutes», c'est-à-dire la séquence génétique examinée. Cette évaluation se concentre sur le laboratoire et tient compte d'aspects spécifiques tels que la sensibilité analytique, la robustesse du procédé utilisé ou la gestion de la qualité. Pour les analyses relatives à des caractéristiques sensibles, les laboratoires doivent observer les mêmes consignes que pour les

analyses dans le domaine médical, la fiabilité des résultats pouvant ainsi être garantie. Il n'existe aucune directive pour les autres caractéristiques; toutefois ces analyses doivent, elles aussi, être réalisées conformément à l'état actuel des connaissances et de la technique.

La *validité clinique* est la capacité d'une analyse à déduire une caractéristique spécifique des résultats des tests. Les tests génétiques dans le domaine non médical sont, en général, basés sur des études d'association pangénomique qui recherchent, dans de vastes fichiers de données, des corrélations possibles entre des mutations génétiques mineures (polymorphismes nucléotidiques simples, appelés SNPs, prononcés «snips») et les caractéristiques les plus diverses. Les SNPs qui se manifestent plus fréquemment chez les personnes présentant une caractéristique spécifique (par exemple sportifs de haut niveau) sont corrélés à cette caractéristique. La validité clinique est décrite à l'aide des paramètres sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative (cf. tableau 2).

**Tableau 2:** Définitions des termes

Terme	Définition
Sensitivité	Probabilité qu'une personne présentant la caractéristique recherchée porte la mutation
Spécificité	Probabilité qu'une personne ne présentant pas la caractéristique recherchée ne porte pas la mutation
Valeur prédictive positive (VPP)	Probabilité qu'une personne porteuse de la mutation présente effectivement la caractéristique recherchée
Valeur prédictive négative (VPN)	Probabilité qu'une personne non porteuse de la mutation ne présente pas la caractéristique recherchée

La validité clinique des tests génétiques commerciaux dans le domaine non médical est souvent insuffisamment déclarée par les fournisseurs. Diverses études destinées à comparer les résultats de différents fournisseurs de tests pour la même personne n'ont abouti qu'à une concordance moyenne ou même à des résultats contradictoires entre les différents fournisseurs, ce qui permet de conclure à une validité clinique faible de ces analyses.

Même s'il existe une corrélation statistiquement valide entre une variante génétique et une caractéristique, l'association statistique n'indique pas si cette mutation est réellement responsable de la caractéristique en question et dans quelle mesure. Ainsi, il existe une corrélation bien établie entre le gène ACTN3 et la manifestation de fibres musculaires dites «rapides» et «lentes». Bien que

la variante génétique pour les fibres musculaires «rapides» puisse être détectée chez de nombreux sportifs de haut niveau, cette mutation isolée n'a guère d'influence sur les performances des sportifs amateurs: des études ont estimé à environ 2–3 % l'influence de cette variante génétique sur la variance de la force et de la performance au sprint dans la population normale. Les offres commerciales suggèrent souvent une *utilité clinique* exagérée pour les consommateurs. Pour cette raison, il importe, avant tout test génétique dans le domaine non médical, de clarifier l'importance que le résultat peut avoir pour la personne concernée et comment les résultats peuvent être interprétés en fonction de la situation individuelle.

## 5.2. Chances et risques

Les partisans des tests DtC plaident en faveur du libre accès des consommateurs aux analyses génétiques – également dans le domaine médical. Ils estiment que l'accès aux informations génétiques personnelles est un «droit de l'individu» et considèrent de telles analyses comme une base pour la prise de décisions préventives et personnalisées qui pourrait réduire durablement les coûts de santé. Pourtant, ces tests soulèvent des inquiétudes quant à leur qualité et leur pertinence, quant à la protection des données, aux abus et aux décisions ayant un impact sur la vie pouvant être prises par des consommateurs mal ou insuffisamment informés. Par ailleurs, des coûts liés à des examens de suivi inutiles et coûteux sont à craindre. Avec la répartition en différentes catégories, la LAGH révisée tente de parvenir à un équilibre entre le droit à la liberté et la protection de l'individu.

## 5.3. Recommandations de la CEAGH et de la SSMG

Même si les examens génétiques permettent d'acquérir des informations valides et utiles du point de vue clinique, l'interprétation des résultats et la déduction de conséquences sont loin d'être anodines. Néanmoins, accompagnés de conseils adéquats, ces tests peuvent, dans certains cas, initier des changements positifs, par exemple en faveur d'une alimentation plus saine ou d'une activité physique plus soutenue. Des études témoignent d'ores et déjà de l'influence des tests DtC sur le comportement des personnes. Les utilisateurs ont, par exemple, indiqué avoir réfléchi à leur alimentation et leur activité physique au vu des résultats des tests. Toutefois, plusieurs études n'ont révélé que peu ou pas de différences entre le comportement des utilisateurs de ces tests en matière d'alimentation

et d'activité physique et le comportement du reste de la population, soulignant ainsi la nécessité d'une prise en charge simultanée par un spécialiste qui peut encourager un changement de mode de vie pertinent avec des mesures adaptées.

La Commission fédérale pour l'analyse génétique humaine (CFAGH) et la Société suisse de génétique médicale (SSGM) considèrent les tests génétiques DtC comme problématiques et risqués sans l'avis d'un spécialiste. Elles déconseillent par conséquent de donner suite à de telles offres et recommandent de s'adresser à un spécialiste en cas de questions.

## Chapitre 6

# La médecine personnalisée du point de vue de l'économie de la santé

L'économie de la santé a une double mission: d'une part, elle étudie, à l'aide de méthodes économiques, le comportement des acteurs du système de santé. D'autre part, l'économie de la santé réalise des évaluations du rapport coûts-utilité en comparant les différences de coûts avec les avantages et les inconvénients des différentes interventions. Le rapport coûts-utilité incrémentiel qui en résulte détermine, par exemple, si une intervention innovante peut être considérée comme rentable par rapport à une intervention standard.

### 6.1. Comparaison entre l'utilité et les coûts

Grâce à la médecine personnalisée, il est aujourd'hui possible d'appliquer, par exemple, des traitements anticancéreux beaucoup plus ciblés que par le passé (cf. chapitre 10); mais, dans le même temps, ils sont aussi devenus beaucoup plus onéreux. Ces médicaments anticancéreux ne doivent être utilisés qu'après avoir été testés pour des marqueurs génétiques ou d'autres propriétés pour avoir un effet maximal sur les patients. De telles interventions de médecine personnalisée (y compris les dépistages ou les analyses génétiques) sont toutefois tout aussi hétérogènes en termes d'utilité et de coûts que, par exemple, les mesures préventives ou de promotion de la santé, qui peuvent aller de simples campagnes de vaccination à de vastes interventions visant à encourager l'activité physique dans la population. Dès lors, les propos ou les attentes des partisans de la médecine

personnalisée, selon lesquels la prévention en soi ou la médecine personnalisée en soi serait plus rentable ou même plus économique, ne sont pas justifiés.

**Exemple:** Le cas d'Angelina Jolie (cf. chapitre 3) illustre à quel point les calculs sont complexes en économie de la santé. Car, au cas où le cancer du sein a effectivement pu être évité grâce à des mesures invasives radicales, il en résulte non seulement un gain en termes de survie et de qualité de vie, mais également une économie future des coûts occasionnés par le traitement d'un cancer du sein ou de l'ovaire à un stade avancé. Dans le même temps, cependant, on ne cesse de rappeler que les résultats d'une analyse génétique peuvent être imprécis. En conséquence, la prise de décisions est loin d'être évidente et, de ce fait, les conclusions concernant l'économie de la santé ne peuvent être basées sur des cas individuels.

## 6.2. Preuve du rapport coûts-efficacité comme partie du Health Technology Assessment

L'économie de la santé a, en général, une double mission: d'une part, elle examine le comportement des acteurs du système de santé à l'aide de méthodes économiques, par exemple la demande et la tarification des médicaments pour des groupes ciblés en médecine personnalisée. D'autre part, les évaluations coûts-efficacité fournissent l'un des critères permettant de déterminer si les coûts d'une intervention et son utilité sont équilibrés; elles donnent également des indications concernant le tarif maximum auquel les interventions dans un système de santé devraient être remboursées. Ce quatrième obstacle, la preuve du rapport coûts-efficacité, fait partie intégrante des décisions de remboursement dans les pays scandinaves, au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. Les valeurs seuils (thresholds) plus ou moins explicites dans ces pays sont utilisées à des degrés divers de normativité.

Pour déterminer le rapport coûts-efficacité, les coûts des thérapies sont définis sur la base de l'évaluation du bénéfice, c'est-à-dire, par exemple, de l'effet de combinaisons de tests et de médicaments. Par rapport à une norme, les bénéfices supplémentaires et les coûts supplémentaires sont présentés comme un rapport coûts-efficacité différentiel (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER), c'est-à-dire comme une augmentation ou une différence. Dans de nombreux pays, les années de vie pondérées par la qualité (QALY) sont utilisées comme mesure des avantages, car elles permettent d'avoir une vue d'ensemble de la durée de vie et de la qualité de vie dans une unité.

**Exemple:** Vemurafenib (Zelboraf™), autorisé en 2011, est un médicament de choix pour les patients adultes atteints d'un mélanome à mutation BRAF V600 non résecable ou métastatique. En Suisse, un traitement au Vemurafenib coûterait environ 8000 CHF par mois dans le dosage usuel. En Norvège, une évaluation coûts-efficacité de sept nouveaux médicaments destinés à des patients atteints de mélanome malin avancé, dont le Vemurafenib (avec des coûts du médicament comparables d'environ 9300 € par mois), a conclu qu'aucun de ces médicaments ne serait rentable en Norvège. Avec un gain de 0,31 année de vie pondérée par la qualité (QALY), le prix devrait être réduit de 81 % afin d'atteindre le seuil de 55'850 € par QALY (valeur seuil, threshold) considéré comme raisonnable en Norvège.

Les évaluations du rapport coûts-efficacité de la médecine personnalisée s'étendent actuellement des économies substantielles attendues grâce à des traitements ciblés jusqu'à la crainte d'une augmentation massive des dépenses de santé du fait des prix élevés des médicaments utilisés (voir tableau 3).

Le rapport coûts-utilité différentiel, à lui seul, indique uniquement si une intervention est rentable comparée à une autre intervention par rapport à une valeur seuil. Si un groupe important de la population avait besoin d'une telle intervention, l'impact budgétaire sur le budget global devrait également être pris en compte. Un système de santé pourrait éventuellement être surchargé par le remboursement d'interventions dans le cadre de la médecine personnalisée.

### 6.3. Défis méthodologiques

Les défis méthodologiques, susceptibles de survenir lors de l'évaluation économique de la médecine personnalisée, font actuellement débat. Ainsi trouve-t-on dans une séquence d'ADN également des mutations génétiques avec une signification imprécise ou une pénétrance différente. Lorsque plusieurs tests doivent être réalisés les uns après les autres, l'incertitude augmente, car les tests ont toujours des résultats faux positifs et des résultats faux négatifs. La transcription de ces résultats dans des modèles économiques exige des analyses d'incertitudes complexes. Dès lors, les répercussions financières et la rentabilité ne peuvent être estimées que de manière isolée pour chaque mesure et pour chaque groupe cible; pour le moment, il est impossible de tirer des conclusions économiques précises.

**Tableau 3: Répercussions possibles de la médecine personnalisée sur les coûts**

<b>Augmentation des coûts:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Population de patients élargie (par exemple par le dépistage et la prévention)</li> <li>- Nécessité d'adopter des mesures plus strictes pour la protection de la sphère privée</li> <li>- Coûts supplémentaires pour les patients vrais positifs et faux positifs</li> <li>- Augmentation des dépenses de diagnostic</li> <li>- Protection accrue des patientes concernant les produits issus des combinaisons de tests et de traitements</li> </ul>
<b>Diminution des coûts:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction du nombre d'interventions nécessaires</li> <li>- Meilleurs résultats chez les patients traités</li> <li>- Amélioration de l'adhérence au traitement</li> <li>- Renoncement à l'administration de médicaments (onéreux) aux non-répondants</li> <li>- Réduction des coûts en raison des effets secondaires prévisibles</li> </ul>

Source: Faulkner E. et al.: Challenges in the development and reimbursement of Personalized Medicin – payer and manufacturer perspectives and implications for health economics and outcomes research. Value in Health 2012.



## II Aspects médicaux et de santé de la médecine personnalisée

## Chapitre 7

# Génétique médicale

Le terme «génome» désigne l'ensemble des gènes, à savoir l'ensemble des informations héréditaires d'un organisme vivant contenues dans une structure d'acide désoxyribonucléique (ADN) en forme d'hélice double brin. L'ADN est composé de quatre nucléotides différents qui contiennent chacun l'une des quatre bases organiques adénine, cytosine, guanine et thymine. L'ordre de ces bases est appelé séquence et elle contribue à déterminer la structure des protéines.

## 7.1. Anatomie du génome

Le *génome cellulaire* humain est une longue chaîne de molécules d'ADN qui contiennent des informations déterminantes pour la vie de chaque cellule et du corps entier. On pourrait considérer ces chaînes comme un texte d'information composé uniquement de 4 «lettres chimiques», à savoir les nucléotides A, C, G et T. La longueur totale du génome est de 3.1 milliards de nucléotides, et chaque cellule somatique humaine contient 2 copies de ce génome. Le génome est en outre réparti sur des chromosomes: les chromosomes 1 à 22 sont ce que l'on appelle des autosomes et le chromosome 23 est un chromosome sexuel (XX chez la femme et XY chez l'homme). Les chromosomes sont de tailles différentes. Leur taille varie entre environ 250 millions de nucléotides pour le chromosome 1 à environ 47 millions de nucléotides pour le chromosome 21.

Le génome comprend les éléments suivants:

- des gènes codant pour des protéines qui sont transcrits en ARN puis traduits en protéines;
- des pseudogènes (des gènes morts sur le plan de l'évolution);
- des gènes non codants qui sont transcrits en ARN, mais qui ne sont pas traduits en protéines;
- des éléments régulateurs et d'autres éléments fonctionnels;
- des éléments conservés pendant l'évolution qui ne correspondent pas aux catégories mentionnées, mais qui sont probablement fonctionnels;
- des éléments répétitifs;
- des séquences de gènes dont la fonction est inconnue.

Le génome contient également des régions responsables de l'intégrité des chromosomes telles que les centromères et les télomères. Une proportion importante du génome humain est présente sous forme dupliquée; environ 5 % du génome sont dupliqués à l'intérieur du même chromosome (duplications segmentaires intrachromosomiques) et 5 % le sont sur différents chromosomes (duplications segmentaires interchromosomiques).

L'édition actuelle de GENCODE, dont le but est de répertorier le contenu du génome (GENCODE version 29), contient 19'940 gènes codant pour des protéines. Le nombre de pseudogènes s'élève à 14'729. Il existe 16'066 gènes d'ARN longs non codants et 2577 gènes d'ARN courts (moins de 200 nucléotides) non codants. Les éléments répétitifs représentent environ 45 % du génome humain. Tous ces différents composants du génome peuvent jouer un rôle dans les maladies humaines, mais également dans différentes particularités génétiques et propriétés phénotypiques. La caractérisation fonctionnelle des composants individuels du génome est essentielle pour la compréhension du rôle des nucléotides individuels dans la santé et la maladie.

Le génome contient également des régions responsables de la régulation de la transcription. Ces régions comprennent des promoteurs, des amplificateurs, des inactivateurs et des régions de contrôle du locus. Ces éléments régulateurs, dont il existe probablement plus d'un million, sont essentiels au fonctionnement du génome et ils jouent également un certain rôle dans les maladies humaines.

Les cellules humaines, plus précisément les mitochondries du cytoplasme, contiennent en outre ce que l'on appelle le *génom mitochondrial* de forme circulaire (ADNmt). L'ADNmt présente une longueur de 16'568 nucléotides et code pour 13 gènes codant pour des protéines. Les gènes codés par l'ADNmt revêtent tous une importance fondamentale pour la phosphorylation oxydative et la production d'énergie à l'intérieur des cellules. Chaque cellule possède des milliers ( $10^3$  à  $10^4$ ) de copies d'ADN mitochondrial. L'ADNmt humain présente un taux de mutation environ 20 fois supérieur à celui de l'ADN cellulaire. L'ADNmt est transmis uniquement par la mère. Les variantes pathogènes au sein du génome mitochondrial humain entraînent diverses maladies dont les phénotypes sont très variables.

## 7.2. Variabilité du génome

Le génome humain est polymorphe, ce qui signifie que différents individus sont porteurs de nombreuses variantes dans la séquence d'ADN. Ces variantes constituent la base moléculaire de l'individualité génétique de chaque être humain et elles sont le résultat de l'évolution. Cette variabilité est également à l'origine des différences individuelles dans la présentation de maladies et constitue la base de particularités et de phénotypes multifactoriels complexes fréquents.

La majorité des variantes de l'ADN concerne des substitutions d'un seul nucléotide connues sous le nom de SNP ou SNV (polymorphismes ou variantes d'un seul nucléotide). Ces endroits polymorphes sont caractérisés par deux allèles différents chez un même individu. Deux génomes haploïdes sélectionnés de manière aléatoire au sein de la population présentent en moyenne 1 SNV sur ~1'000 nucléotides (0.1 %); ce qui signifie que deux génomes haploïdes se distinguent en moyenne par ~3'000'000 SNV. Un grand nombre de ces SNV est relativement fréquent dans la population. Si un SNV est fréquent, il se caractérise par ce que l'on appelle une fréquence des allèles mineurs (*Minor Allele Frequency*, MAF) de plus de 5 %. Il existe en outre un grand nombre de SNV rares (MAF <1 %) ou presque rares (MAF 1–5 %), dont la fréquence varie dans différentes populations. Le catalogage de plusieurs centaines de millions de SNV dans différentes populations est un projet en cours qui aura des conséquences pratiques pour la différenciation entre variabilité génomique et phénotypique.

Dans le cas d'une association aléatoire de deux locus polymorphes (ou plus), on parle d'équilibre de liaison; si, en revanche, l'association entre deux locus (ou plus) n'est pas aléatoire, il s'agit d'un état de déséquilibre de liaison (*Linkage Disequilibrium*, LD).

Une autre forme fréquente de variation polymorphe découle d'un nombre différent de courtes séquences répétitives (*Short Sequence Repeats*, SSR). Les répétitions de 2 nucléotides sont les plus fréquentes, mais on rencontre également des répétitions de 3, 4 ou 5 nucléotides.

On désigne par variations du nombre de copies (*Copy Number Variants*, CNV) d'importantes variantes structurelles dans lesquelles des séquences en tandem de quelques kilobases à plusieurs centaines de kilobases ou mégabases sont présentes en un nombre variable de copies. Ces variantes polymorphes contiennent un grand nombre de duplications et de délétions. Il a été estimé qu'environ 0.78 % du génome à deux haploïdes se différencie par les variations du nombre de copies.

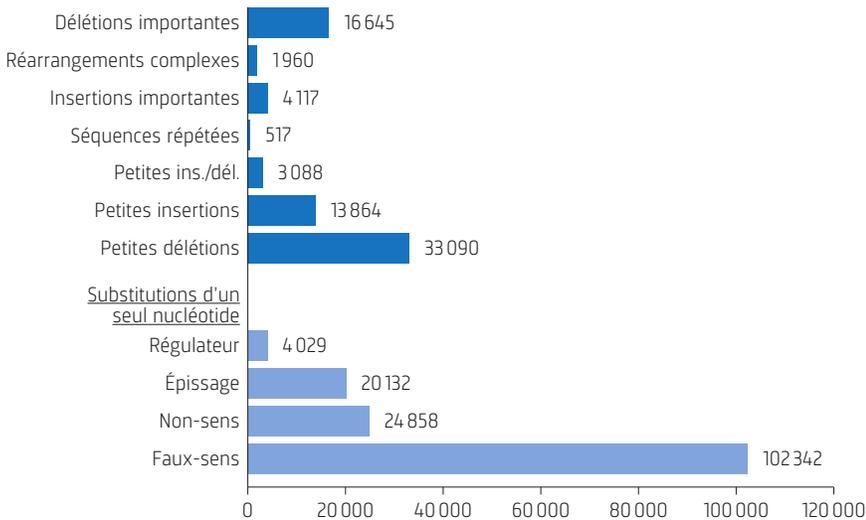
Les insertions, inversions et polymorphismes mixtes sont des variantes plus rares (par exemple des SNV au sein d'unités répétées de SSR).

Ces variantes constituent la base moléculaire de l'individualité génétique. Dans le monde, il n'y a pas deux individus avec un même génome, à l'exception des jumeaux monozygotes (jumeaux identiques); ceux-ci peuvent cependant se distinguer par certaines variantes postzygotiques formées après la séparation ainsi que par le génome mitochondrial. Certaines variantes sont responsables de maladies monogéniques graves, tandis que d'autres contribuent à la variabilité phénotypique générale et au risque variable de développer des maladies complexes plus fréquentes.

### 7.3. Variantes pathogènes au sein du génome

D'après la version du 1<sup>er</sup> novembre 2018, le nombre de gènes possédant des variantes pathogènes connues pour causer des maladies génétiques ou prédisposer à celles-ci s'élève à 4194; ce nombre ne correspond cependant qu'à 21 % du nombre estimé de gènes humains codant pour des protéines. Au cours des 20 prochaines années, on peut s'attendre à une profusion de découvertes qui approfondiront notre compréhension de la physiopathologie moléculaire des maladies génétiques.

Il existe trois bases de données qui répertorient les *variantes pathogènes* du génome humain. La première est la MIM (il s'agit de la base de données historique appelée Mendelian Inheritance in Man, [www.omim.org](http://www.omim.org)), qui a été fondée par Victor McKusick et qui recense tous les gènes associés à des maladies. Elle ne contient cependant que les mutations pathogènes représentatives de chaque gène. La deuxième base de données, qui s'avère plus complète pour les variantes génétiques pathogènes et qui est gérée de manière professionnelle, est la HGMD commerciale (Human Gene Mutation Database, [hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php](http://hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php)); la figure 2 illustre les différents types des 224'642 variantes pathogènes humaines connues contenues dans la HGMD. La troisième base de données est la ClinVar ([ncbi.nlm.nih.gov/clinvar](http://ncbi.nlm.nih.gov/clinvar)). Il s'agit d'un organisme public. Elle inclut également des variantes (probablement) non responsables de maladies ou des variantes rares peu claires ainsi qu'une classification des variantes selon 5 catégories. Cette base de données contient 461'471 variantes avec leurs interprétations. La classification des variantes en fonction de leur pertinence phénotypique est la suivante: classe 1 bénin, classe 2 probablement bénin, classe 3 variante de signification indéterminée (VUS), classe 4 probablement pathogène, classe 5 pathogène.



**Figure 2:** Variantes génétiques humaines pathogènes répertoriées dans la HGMD (version du 13 juillet 2018)

### 7.3.1. Substitutions d'un seul nucléotide

Les substitutions d'un seul nucléotide constituent la majorité (67 %) des mutations pathogènes connues à ce jour. La plus fréquente est la transition de C à T. Il est à noter qu'un C en amont d'un G est habituellement méthylé au niveau du cinquième atome de carbone et que la 5-méthylcytosine qui en résulte peut être désaminée spontanément en T. La mutabilité des dinucléotides CG est 20 fois supérieure à celle d'autres dinucléotides du génome et elle contribue largement aux phénotypes des maladies chez l'être humain.

### 7.3.2. Petites délétions/insertions (indels)

De petites délétions et insertions allant jusqu'à 20 nucléotides sont également une cause assez fréquente de maladies génétiques chez l'Homme. La plupart du temps, il s'agit d'une délétion (perte) ou d'une insertion (ajout) d'un seul nucléotide. La plupart des dénommées petites indels touchent des régions qui contiennent des motifs de répétition de 2 nucléotides ou plus. Le mécanisme sous-jacent le plus plausible pour les petites indels est le mésappariement (*slipped mispairing*) par l'intermédiaire des motifs de répétition pendant la réplication.

### 7.3.3. Expansion de motifs trinuécléotidiques et d'autres motifs de répétition

Un autre mécanisme de mutations génétiques humaines qui causent des maladies héréditaires est l'instabilité de certains motifs de répétition trinuécléotidiques (*triplet repeats*) et ses effets sur les gènes adjacents. Une forte expansion de trinuécléotides cause une maladie, tandis qu'une expansion modérée, également appelée «prémuation», a une forte probabilité d'expansion future (instabilité) menant à la présence d'allèles associés à une maladie (mutation complète) dans les générations suivantes. Des exemples de telles maladies sont le syndrome de l'X fragile (OMIM 309550), la maladie de Huntington (OMIM 143100), la dystrophie myotonique (OMIM 605377), l'ataxie spinocérébelleuse (OMIM 164400, 601517, 607047) ainsi que l'ataxie de Friedreich (OMIM 606829).

### 7.3.4. Délétions et duplications plus importantes

Des délétions et duplications plus importantes d'exons complets sont responsables d'environ 5 % des défauts moléculaires de phénotypes mendéliens (voir ci-dessous). Leur fréquence dépend cependant de la composition génétique d'un locus.

Un mésappariement de séquences homologues pendant la méiose et une recombinaison inégale comptent parmi les causes les plus fréquentes de délétions ou de duplications plus importantes. Un exemple caractéristique dans le cas des gènes globines alpha (HBA) est la thalassémie alpha (OMIM 141800), un exemple dans le cas des gènes SMN est l'amyotrophie spinale (OMIM 253300).

De nombreuses maladies génétiques résultent de très importantes délétions ou duplications de plus de 1 Mb provoquées par un crossing-over inégal de séquences homologues. Ce sont ce que l'on appelle des microdélétions ou des microduplications ou plus généralement des variations du nombre de copies. Parmi ces maladies, on compte par exemple le déficit en stéroïde sulfatase (OMIM 308100); la maladie de Charcot-Marie-Tooth 1A (OMIM 118220); la neuropathie héréditaire (OMIM 162500); la neurofibromatose de type 1 (OMIM 162200); le syndrome de Williams-Beuren (OMIM 194050); le syndrome de Smith-Magenis (OMIM 182290); le VCFS, syndrome vélo-cardio-facial (OMIM 192430); le syndrome de Prader-Willi (OMIM 176270); le syndrome d'Angelman (OMIM 105830) et bien d'autres.

### 7.3.5. D'autres mécanismes de mutations

Il existe d'autres mécanismes de mutations tels que, par exemple:

- les grandes insertions par rétrotransposition;
- les grandes insertions de séquences répétitives et autres;
- les inversions (telles que la grande inversion du gène F8, qui est responsable de 45 % des cas sévères d'hémophilie A).

## 7.4. Les maladies génétiques: principes généraux

Le grand nombre de variantes pathogènes actuellement connues et leur lien de causalité avec les différents phénotypes permettent de formuler les «Principes généraux» suivants:

### 7.4.1. Hétérogénéité génétique et allélique

L'hétérogénéité génétique (également connue sous le nom de non allélique) désigne une situation dans laquelle des variantes pathogènes sur différents gènes peuvent engendrer le même phénotype. Ainsi, aussi bien les variantes du gène TSC1 sur le chromosome 9 que les variantes du gène TSC2 sur le chromosome 16 causent la sclérose tubéreuse, une maladie dominante. À ce jour, la rétinite pigmentaire a déjà pu être associée à des variantes pathogènes de plus de 60 gènes différents de différentes familles, et la liste ne cesse de s'allonger.

L'hétérogénéité allélique désigne une situation dans laquelle différentes variantes pathogènes d'un gène engendrent le même phénotype. Ainsi, des mutations faux-sens, non-sens, d'un site d'épissage et des mutations par délétion du gène BRCA1 causent des cancers du sein héréditaires.

Les variantes pathogènes d'un gène peuvent être responsables de plus d'une seule maladie; ainsi, différentes variantes pathogènes du gène HBB causent la thalassémie bêta, la drépanocytose (anémie falciforme) et la méthémoglobinémie. Dans le cadre d'une étude de 1014 gènes susceptibles de causer des maladies, on a pu associer 165 gènes à deux maladies, 52 gènes à trois maladies, 24 gènes à quatre maladies et 19 gènes à cinq maladies ou plus.

Différentes variantes d'un gène peuvent engendrer les formes dominante et récessive de la même maladie. La maladie de von Willebrand (mvW) est un trouble monogénique de la coagulation sanguine relativement fréquent, causé par une déficience ou un défaut du facteur von Willebrand (vWF). Une partie des variantes pathogènes du gène vWF, habituellement des allèles nuls tels que des

délétions, des codons non-sens ou des variantes décalant le cadre de lecture sont à l'origine d'un déficit récessif en vWF; d'autres variantes en revanche (principalement des substitutions non-sens) sont associées à un déficit dominant en vWF (OMIM 193400).

#### 7.4.2. Pénétrance

La pénétrance désigne la proportion d'individus porteurs de mutations pathogènes qui développent le phénotype. La pénétrance peut aller de 0 à 1. Les variantes présentant une pénétrance élevée causent des maladies monogéniques. L'achondroplasie, une dysplasie squelettique dominante habituellement due à une substitution d'un seul nucléotide du gène *FGFR3* qui engendre la mutation Gly380Arg (OMIM 134934) est un exemple d'une pénétrance complète (tous les individus porteurs de la mutation pathogène développent le phénotype de la maladie). Les variantes pathogènes du gène *BRCA1* possèdent une pénétrance d'environ 0,7, étant donné que seulement 70 % de porteuses de ces variantes développent un cancer du sein au cours de leur vie (OMIM 113705). Les variantes d'ADN de faible pénétrance peuvent jouer un rôle pour les phénotypes multifactoriels. Les différents allèles de l'homozygotie de l'apolipoprotéine E en sont un exemple instructif où l'allèle ApoE4 (avec R112 et R158) multiplie par 15 la probabilité pour les Européens de développer la forme tardive de la maladie d'Alzheimer par rapport à l'ensemble de la population.

La pénétrance résulte probablement du contexte génétique des génomes individuels et des événements aléatoires qui peuvent avoir lieu à l'intérieur des cellules somatiques.

#### 7.4.3. Modification du phénotype

Il est souvent impossible de prédire la manifestation du phénotype résultant d'une certaine variante pathogène, car le phénotype est déterminé et modifié par plusieurs facteurs. Ces facteurs sont probablement l'environnement ainsi que certaines variantes génétiques individuelles.

Un excellent exemple d'une modification du phénotype *liée à l'environnement* est la phénylcétonurie (PKU; OMIM 261600), une maladie récessive induite par des variantes pathogènes du gène *PAH*. Cette maladie se manifeste lorsque l'alimentation normale de la personne touchée contient de la phénylalanine. Dans le cas d'une alimentation sans phénylalanine, le développement évolue normalement et la maladie ne se manifeste pratiquement pas. C'est pourquoi on peut considérer la PKU à la fois comme une maladie liée à des facteurs génétiques et comme une maladie liée à l'environnement.

L'anémie falciforme (drépanocytose) est un exemple instructif pour la modification du phénotype due à une *variante génétique individuelle*. La présence d'une homozygotie pour Glu6Val dans le gène HBB est responsable de la maladie récessive fréquente qu'est l'anémie falciforme. Cette maladie est répandue entre autres en Afrique et au Proche-Orient, alors que le phénotype se manifeste de manière plus atténuée en Arabie saoudite. Cela s'explique par le fait que, dans cette région, le génome humain présente une variante dans le gène gammaglobuline adjacent qui entraîne une production accrue de la protéine gammaglobuline. Chez ces personnes souffrant de l'anémie falciforme, l'hémoglobine n'est pas uniquement constituée de HbS mais également de HbF; cette circonstance est alors responsable d'une forme nettement plus atténuée du phénotype falciforme.

#### 7.4.4. Mutations de novo

Chaque réplication d'ADN s'accompagne également de quelques mutations de novo fraîches. On estime la fréquence pour chaque réplication d'ADN à  $10^{-8}$  par nucléotide et génération. C'est pourquoi, pour un génome comprenant  $3 \times 10^9$  nucléotides, on peut s'attendre à 30–50 nouvelles mutations par génome haploïde, tandis que pour un exome, il faut s'attendre à environ 1 mutation de novo au sein des gènes codant pour des protéines. Parmi ces nouvelles mutations, certaines peuvent être pathogènes. La plupart de ces mutations de novo se développent pendant la gamétogenèse paternelle étant donné que, contrairement à la gamétogenèse maternelle, la gamétogenèse paternelle implique un nombre sensiblement supérieur de réplifications d'ADN. Les mutations de novo sont responsables de nombreuses maladies autosomiques dominantes, en particulier de cas sporadiques. Dans ces maladies, la probabilité de développer ces mutations de novo augmente avec l'âge du père. Ceci a été observé classiquement pour la neurofibromatose (OMIM 162200) et l'achondroplasie (OMIM 100800); le récent séquençage d'exomes d'un grand nombre de cas de handicap mental sporadique a révélé que la majorité de ces cas est due à des mutations de novo qui génèrent une variante pathogène.

#### 7.4.5. Expressivité variable

Ce terme désigne le fait que différents individus touchés peuvent ne développer qu'une seule caractéristique déterminée de la maladie (phénotype partiel) et présenter chaque caractéristique à des degrés divers. Ainsi, par exemple la neurofibromatose (OMIM 162200) peut se manifester sous la forme de lésions cutanées, d'hamartomes de l'iris, de neurofibromes, de gliomes du nerf optique, de difficultés d'apprentissage ou du développement d'autres tumeurs. Certaines personnes touchées ne présentent que quelques taches café au lait sur la peau, alors que d'autres développent de nombreux neurofibromes défigurants et d'autres manifestations sévères.

#### **7.4.6. Apparition tardive des symptômes**

Certaines maladies génétiques ne se manifestent que tardivement dans la vie, dans la cinquième ou la sixième décennie (à savoir après l'âge de procréation). La maladie de Huntington (OMIM 143100) par exemple reste à l'état latent (sans symptômes) pendant les quatre ou cinq premières décennies de la vie, ce qui complique une évaluation des risques d'après un arbre généalogique.

#### **7.4.7. Mosaïque germinale**

Le terme mosaïque désigne un état dans lequel un seul et même individu possède deux lignées de cellules génétiquement différentes. Si un tel état est présent dans les gamètes, on parle alors de mosaïque germinale. Dans un tel cas, un parent non atteint peut transmettre des allèles dominants pathogènes à plusieurs générations. L'arbre généalogique est similaire à celui d'une maladie récessive, mais le phénotype est engendré par un allèle dominant. Le mosaïcisme constitue une source importante d'incertitudes et de confusions pour l'interprétation d'arbres généalogiques et pour les consultations génétiques.

#### **7.4.8. Mosaïque somatique**

La présence d'un mosaïcisme dans les cellules somatiques indique que des mutations de novo se sont produites pendant les divisions cellulaires après la formation du zygote. Dans toutes les formes de cancer, on observe de nombreuses mutations somatiques dans les cellules concernées. Des mutations somatiques peuvent également être à l'origine d'autres maladies que le cancer. Un exemple frappant est le syndrome de Protée qui se manifeste par une croissance excessive des os, de la peau et d'autres tissus (OMIM 176920). Ce syndrome est provoqué par une mutation somatique du gène *AKT1* qui engendre un mosaïcisme, à savoir un mélange de cellules avec et sans variante pathogène. Les cellules et tissus contenant la variante pathogène présentent alors le phénotype qui reste localisé. Les généticiens ont émis l'hypothèse que plusieurs autres maladies, en particulier celles associées à des schémas héréditaires tardifs et mal définis, pourraient être dues à la présence de mutations somatiques et au mosaïcisme.

## 7.5. Maladies génétiques: catégories

Les maladies génétiques sont des maladies qui sont causées par une variation pathogène du génome. De manière classique, la catégorisation a lieu en fonction du mode de transmission héréditaire (monogénique versus oligogénique versus multifactoriel, complexe, polygénique). Une autre possibilité consiste à catégoriser en fonction de la taille de l'anomalie génomique (chromosomique ou mutation ponctuelle). Un autre type de catégorisation encore consiste à différencier entre les maladies génétiques somatiques qui comprennent toutes les formes de cancer et les maladies génétiques qui concernent la lignée germinale.

D'après des estimations, sur 1000 personnes, 4–14 présentent des phénotypes monogéniques, 7 des anomalies chromosomiques et 600 des maladies multifactorielles complexes avec une forte prédisposition génétique.

### 7.5.1. Maladies monogéniques / mendéliennes

Ces maladies et caractéristiques sont causées par une variante pathogène qui exerce une forte influence dans un gène ou dans un autre élément génomique fonctionnel. Leur transmission héréditaire repose donc sur la loi de disjonction des allèles et l'indépendance de la transmission de Gregor Mendel. Ces maladies se caractérisent par plusieurs modes de transmission détectables.

**Hérédité autosomique dominante.** Une maladie ou une particularité génétique est dominante lorsqu'elle se manifeste à l'état hétérozygote. Par conséquent, une mutation pathogène dans l'un des deux allèles d'un locus autosomique entraîne directement l'apparition d'un certain phénotype. La figure 3 illustre un arbre généalogique présentant une transmission dominante d'un phénotype.

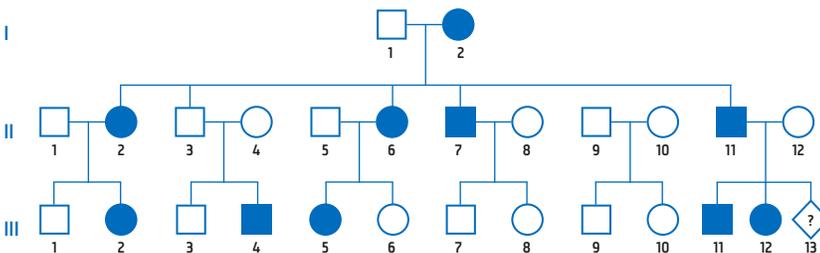


Figure 3: Arbre généalogique présentant un mode de transmission autosomique dominante

Une transmission héréditaire autosomique dominante possède les caractéristiques suivantes:

- Un mode de transmission héréditaire vertical touchant plusieurs générations.
- Les hommes et les femmes sont touchés dans la même proportion et transmettent le phénotype avec la même probabilité élevée.
- Chaque personne touchée possède un parent également touché. Toutefois, de nombreux phénotypes dominants découlent de mutations pathogènes apparues (de novo) dans la lignée germinale, ce qui explique pourquoi une personne concernée peut également être la première et la seule personne concernée de sa famille.
- Souvent, il s’agit d’une pénétrance réduite (par exemple l’individu II-3 de l’arbre généalogique devrait être porteur du gène muté, mais ne présente pas le phénotype; voir plus loin pour une explication plus détaillée de la pénétrance).
- Chaque enfant d’une personne atteinte est touché avec une probabilité de 50 % (lorsque la pénétrance est complète).
- Une transmission héréditaire d’un individu de sexe masculin à un individu de sexe masculin est possible (contrairement aux maladies liées au chromosome X).

Parmi les maladies autosomiques dominantes, on compte par exemple la neurofibromatose (OMIM 162200), la maladie de Huntington (OMIM 143100), l’achondroplasie (OMIM 10080), le syndrome de Marfan (OMIM 154700), la maladie rénale polykystique (OMIM 173900) et l’hypercholestérolémie familiale (OMIM 143890).

**Hérédité autosomique récessive.** Une maladie ou une particularité génétique est récessive si elle se manifeste lorsque les deux allèles d'un locus autosomique contiennent des variantes pathogènes. La figure 4 illustre un arbre généalogique présentant une transmission récessive.

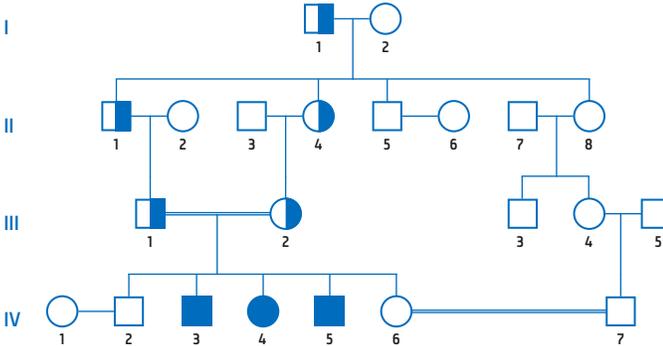


Figure 4: Arbre généalogique présentant un mode de transmission héréditaire autosomique récessif

Une transmission héréditaire autosomique récessive possède les caractéristiques suivantes:

- Normalement, les parents des personnes atteintes ne sont pas touchés (mode de transmission héréditaire «horizontal»), mais ils sont des porteurs hétérozygotes d'une variante pathogène.
- Généralement, les hommes et les femmes sont touchés de manière équivalente.

Les descendants de deux parents hétérozygotes ont un risque de 25 % d'être concernés, ils ont un risque de 50 % d'être des porteurs et ils ont une probabilité de 25 % de ne pas être porteurs. 2/3 des descendants non concernés sont des porteurs.

Parmi les exemples de maladies récessives autosomiques, on peut citer la drépanocytose (OMIM 603903), la thalassémie bêta et alpha (OMIM 141900,141800), la mucoviscidose (OMIM 219700), la phénylcétonurie (OMIM 261600) et l'ataxie de Friedreich (OMIM 229300).

Une consanguinité, à savoir le mariage entre apparentés tels que des cousins et cousines au 1<sup>er</sup> degré est une forme de mariage pratiquée chez environ 10 % des populations humaines. Elle accroît le risque de maladies récessives autosomiques. Cela est dû au fait que chez des individus apparentés la probabilité est plus forte d'être porteurs d'allèles mutés communs que chez des individus sélectionnés aléatoirement dans la population.

Les maladies autosomiques récessives fréquentes sont souvent dues au fait que les porteurs hétérozygotes jouissent d'un avantage sélectif. La drépanocytose par exemple est répandue en Afrique subsaharienne car les porteurs hétérozygotes sont relativement résistants envers les infections provoquées par le parasite de la malaria, le *Plasmodium falciparum*. Cela explique une augmentation du nombre de personnes hétérozygotes dans des régions du monde où la malaria est (ou était) endémique. Une conséquence est aussi l'augmentation du nombre d'individus concernés. Dans certaines régions, la fréquence des porteurs s'élève à jusqu'à 30 % de la population.

La fréquence de certaines maladies génétiques récessives peut être différente selon les populations. Cela s'explique par l'avantage sélectif et la consanguinité mentionnée ci-dessus. Une cause est le dénommé effet fondateur. Lorsqu'une population, quelle que soit sa taille actuelle, descend d'un petit nombre de «fondateurs» ou a dû traverser un «goulot d'étranglement», ce qui veut dire que très peu d'individus ont contribué à fonder la génération suivante, il est probable que des allèles récessifs qui étaient présents chez les fondateurs soient présents avec une proportion élevée dans une population moderne. Il existe des variantes pathogènes qui sont très répandues dans certains groupes ethniques. On peut notamment citer la maladie de Tay-Sachs (OMIM 272800) et la maladie de Gaucher (OMIM 230800) chez les juifs ashkénazes, la dysplasie diastrophique (OMIM 222600) et l'épilepsie myoclonique progressive (OMIM 254800) chez les Finlandais, le syndrome de Bardet-Biedl (OMIM 209900) chez les Bédouins, le syndrome d'Ellis-van Creveld (OMIM 225500) chez les Amish de Pennsylvanie.

**Hérédité récessive liée à l'X.** Il s'agit d'une maladie ou d'une particularité génétique pour laquelle la variante récessive responsable est localisée sur le chromosome X.

Une transmission héréditaire récessive liée à l'X possède les caractéristiques suivantes:

- Les hommes sont atteints, les femmes peuvent être des porteuses.
- Les hommes atteints ont un lien de parenté avec des porteuses féminines.
- Une transmission héréditaire d'un individu de sexe masculin à un individu de sexe masculin n'a pas lieu.
- Les hommes non atteints ne transmettent pas la maladie.
- Toutes les filles d'hommes concernés sont des porteuses.

Les maladies héréditaires récessives liées à l’X comprennent par exemple l’hémophilie A et B (OMIM 306700, 306900), la dystrophie musculaire de Duchenne (OMIM 310200), l’agammaglobulinémie de Bruton (OMIM 306400), la maladie de Hunter (OMIM 309900) et plusieurs formes de retard mental liées au chromosome X.

**Hérédité dominante liée à l’X.** Dans ces maladies, c’est la variante pathogène du chromosome X qui est dominante.

Une transmission héréditaire dominante liée à l’X possède des caractéristiques très similaires à celles de la transmission autosomique dominante, à ceci près que toutes les filles de pères concernés sont également concernées, mais pas les fils. Chez les femmes, le déroulement de la maladie est souvent moins sévère et plus variable que chez les hommes. Des exemples sont la chondrodysplasie ponctuée (OMIM 302960) et le rachitisme hypophosphatémique (OMIM 307800). La létalité masculine peut poser des problèmes lors de l’établissement d’arbres généalogiques liés au chromosome X. L’incontinentia pigmenti (OMIM 308300) en est un exemple. Les arbres généalogiques ne contiennent que des personnes de sexe féminin concernées tandis que les personnes de sexe masculin concernées meurent in utero.

**Hérédité liée à l’Y.** Dans ces arbres généalogiques, la variante pathogène se trouve dans la région non pseudo-autosomique du chromosome Y.

Cette transmission héréditaire possède les caractéristiques suivantes:

- Seuls les hommes sont atteints.
- Tous les fils d’un père atteints le sont également.
- Transmission héréditaire d’un individu de sexe masculin à un individu de sexe masculin.
- Mode de transmission héréditaire vertical.

Étant donné que le chromosome Y ne contient qu’environ 50 gènes, il n’y a pas beaucoup de maladies génétiques liées à l’Y ayant d’autres symptômes que l’infertilité. L’azoospermie non obstructive est un exemple de maladie liée à l’Y (OMIM 415000).

### 7.5.2. Maladies mitochondriales

Certaines variantes du petit génome mitochondrial peuvent être la cause de maladies dont le mode de transmission héréditaire est mitochondrial. La figure 5 illustre un arbre généalogique présentant cette forme de transmission héréditaire.

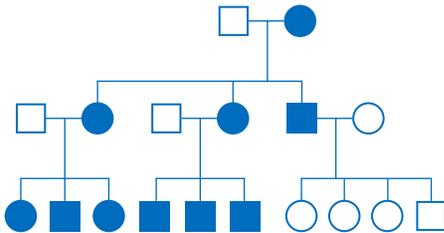


Figure 5: Arbre généalogique illustrant une transmission héréditaire mitochondriale

La transmission héréditaire mitochondriale possède les caractéristiques suivantes:

- Mode de transmission héréditaire vertical.
- Hérité matrilinéaire (maternelle): le phénotype de la maladie n'est transmis que par les femmes et non pas par les hommes. Cela s'explique par le fait que pratiquement la totalité des mitochondries dans le zygote proviennent de l'ovocyte: les spermatozoïdes en revanche ne transmettent que très peu de mitochondries au zygote.
- Les hommes et les femmes sont touchés dans la même proportion.
- Tous les enfants d'une femme atteinte peuvent être concernés, mais même au sein d'une famille, les maladies mitochondriales sont très variables. Ceci est dû à l'hétéroplasmie des mitochondries mutées.

La plupart des cellules humaines contiennent plus de 1000 molécules d'ADNmt. On désigne par homoplasmie un état dans lequel toutes les mitochondries présentent un ADN identique pour la variante donnée. En revanche, on parle d'hétéroplasmie lorsqu'une population mixte de mitochondries contient aussi bien de l'ADNmt normal que de l'ADNmt muté. En règle générale, le phénotype de la maladie est corrélé à la fraction d'ADNmt muté à l'intérieur des cellules. Il existe donc un effet de seuil pour la manifestation et la gravité du phénotype.

Les maladies causées par des variantes pathogènes de l'ADN mitochondrial comprennent par exemple la neuropathie optique héréditaire de Leber (OMIM 535000), le syndrome de MELAS (encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique, pseudo-épisodes vasculaires cérébraux, OMIM 540000) et la CPEO (l'ophtalmoplégie externe progressive chronique, OMIM 530000).

### 7.5.3. Maladies cytogénétiques

Les chromosomes humains sont des structures qui deviennent visibles pendant la division cellulaire. Ils se trouvent à l'intérieur du noyau cellulaire et sont composés d'ADN et de protéines formant la chromatine. Chaque chromosome peut être identifié grâce à sa longueur, à la position du centromère et au motif de bandes. Les cellules somatiques sont diploïdes, ce qui signifie qu'elles contiennent deux copies de chaque chromosome. Les gamètes en revanche sont haploïdes et ne contiennent qu'une seule copie de chaque chromosome. Les chromosomes sont impliqués dans différentes phases de la division cellulaire. Les cellules somatiques distribuent leur génome par mitose, tandis que les gamètes sont formés par méiose. Il existe plusieurs types d'anomalies chromosomiques que l'on désigne soit par le terme numérique (par rapport au nombre de chromosomes), soit par le terme structurel (par rapport à la structure des chromosomes). On peut d'ailleurs observer une transition progressive vers des variations du nombre de copies ou des microdélétions et des microduplications.

**Anomalies chromosomiques numériques.** Ce sont les anomalies chromosomiques les plus fréquentes. Elles causent entre autres les trisomies (3 copies d'un chromosome entier), les monosomies (1 copie d'un chromosome entier) ou les triploïdies (3 copies de chaque chromosome). Des exemples de trisomies compatibles avec une vie postnatale sont la trisomie 21 et les trisomies des chromosomes sexuels telles que XXX et XXY. Le syndrome de Turner, une monosomie du chromosome X, est l'unique monosomie humaine viable d'un chromosome entier. Toutes ces anomalies sont regroupées sous le terme d'aneuploïdies; ce terme peut également servir à décrire toute aberration chromosomique ou sous-chromosomique par rapport à la situation diploïde. Les anomalies chromosomiques numériques autosomiques causent un grand nombre de symptômes et elles sont la cause majeure de la mortalité prénatale. Cela est dû au fait que chaque chromosome contient des centaines de gènes et que beaucoup d'entre eux ne tolèrent aucune différence numérique. D'après des estimations, les anomalies chromosomiques numériques touchent 3.48 sur 1000 nouveau-nés (2.03 concernent les chromosomes sexuels et 1.45 concernent les autosomes). La trisomie 21 est la trisomie autosomique compatible avec la vie la plus fréquente. Elle touche 1.21 cas sur 1000 nouveau-nés. Le mécanisme le plus fréquent à l'origine d'une aneuploïdie est le défaut de ségrégation de chromosomes pendant la méiose. Une plus faible proportion de ces cas est due à des défauts mitotiques après le développement du zygote.

**Anomalies chromosomiques structurales.** Dans les anomalies chromosomiques structurales, le caryotype présente des chromosomes anormaux. Il s'agit notamment de translocations, d'insertions, de délétions, d'inversions et de duplications. Les anomalies structurales se classent en deux catégories principales: elles peuvent être qualifiées d'*équilibrées*, à savoir la quantité diploïde du génome n'est pas modifiée, et de *déséquilibrées*, ce qui signifie qu'une partie du génome est présente en plus de deux copies et/ou moins de deux copies (gain ou perte de matériel génomique). Les anomalies structurales équilibrées s'observent chez 2.12 sur 1000 nouveau-nés, les anomalies déséquilibrées chez 0.62 sur 1000 nouveau-nés. La plupart du temps, les anomalies numériques équilibrées n'ont pas de conséquences phénotypiques, sauf si les points de rupture détruisent un gène à insuffisance haploïde. Elles présentent cependant un important risque d'anomalies déséquilibrées pour les descendants. La plupart du temps, les anomalies chromosomiques numériques déséquilibrées entraînent des phénotypes sévères, parmi lesquels le handicap mental, le retard de développement, les malformations, les dysmorphies, l'infertilité et les fausses couches précoces.

Les réarrangements génomiques tels que les inversions, les délétions ou les duplications sont nombreux et divers et contribuent à un grand nombre de phénotypes. Les inversions sont certes équilibrées la plupart du temps, mais lorsqu'elles touchent le centromère, elles peuvent engendrer des chromosomes anormaux dérivés dans les gamètes. Les microdélétions et les microduplications de moins de 5–10 Mb, également appelées variations du nombre de copies (Copy Number Variants, CNV), ne sont habituellement pas décelables dans une caryotypie classique, mais elles représentent un groupe important de maladies génomiques.

Les anomalies chromosomiques sont une cause relativement fréquente de fausses couches, de malformations congénitales, de handicap mental et d'infertilité.

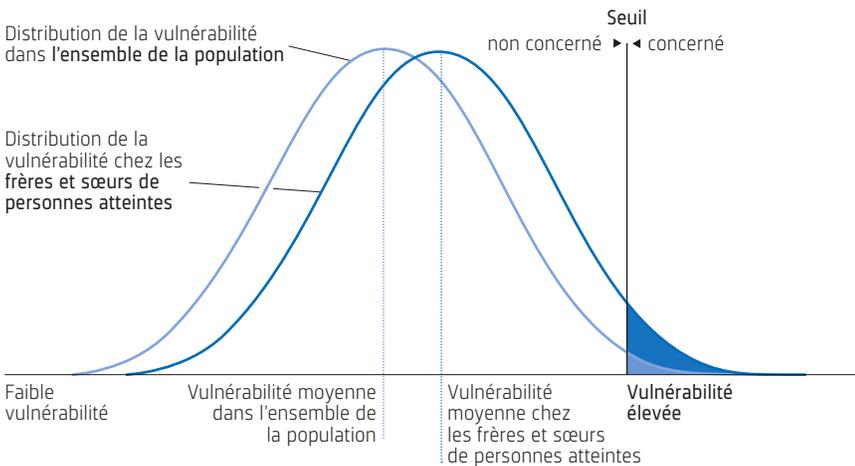
#### 7.5.4. Maladies multifactorielles polygéniques complexes

Le plus grand défi et espoir de la médecine personnalisée pour les années à venir est d'élucider les bases moléculaires des phénotypes polygéniques.

Les maladies multifactorielles polygéniques complexes se caractérisent par une accumulation familiale des cas, une incidence supérieure à la moyenne ainsi qu'un mode de transmission héréditaire non mendélien. Souvent, ces maladies concernent plutôt des caractéristiques quantitatives que dichotomes. L'hypothèse de travail est que ces maladies sont causées à la fois par des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux et que la manifestation du phénotype résulte d'une accumulation de quelques à plusieurs allèles avec un faible risque de pénétrance.

D'une façon générale, les maladies multifactorielles sont très fréquentes. Des exemples de telles maladies sont le diabète, l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde, la schizophrénie, le trouble bipolaire, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques, les cardiopathies congénitales, la fente labiale, l'autisme, l'asthme, le psoriasis, l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde.

Pour pouvoir comprendre les traits quantitatifs, il est nécessaire de considérer le fait d'être atteint selon un effet de seuil sur une courbe de Gauss pour une caractéristique déterminée dans la population. Chez les personnes au-delà d'un seuil défini, on peut supposer l'existence d'un certain phénotype. Pour les personnes dont le génome contient certains allèles à risque, la moyenne de la distribution gaussienne peut être décalée vers le seuil (voir figure 6).



**Figure 6:** Distribution d'une caractéristique phénotypique dans la population totale et dans une population de personnes dont les frères et sœurs sont atteints.

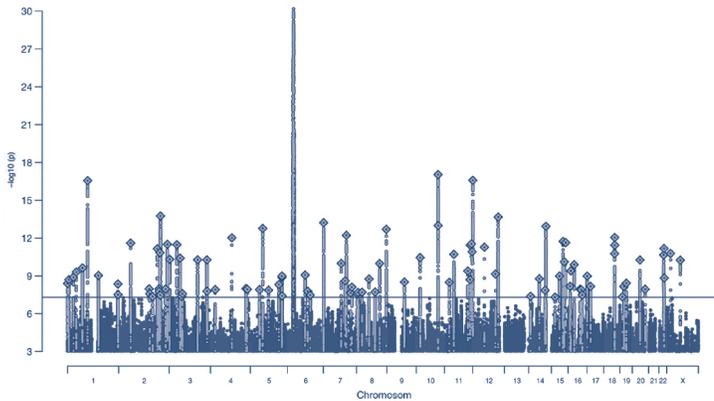
Comment peut-on savoir si une certaine maladie possède une composante génétique, à savoir si la variabilité génétique contribue à la variabilité phénotypique? Souvent, on se sert de la différence de concordance de la maladie chez des jumeaux monozygotes et dizygotes pour déceler la composante génétique d'un phénotype donné. La raison en est que les jumeaux monozygotes et dizygotes *in utero* et même après sont exposés aux mêmes facteurs environnementaux. Sur le plan génétique, en revanche, ils sont soit pratiquement identiques, soit ils ne partagent que 50 % des caractéristiques génétiques. On part donc du principe que les maladies génétiques chez des jumeaux monozygotes présentent une

concordance supérieure (similitude; les deux jumeaux sont concernés) que chez des jumeaux dizygotes. La schizophrénie par exemple présente une concordance de 53 % chez les jumeaux monozygotes, alors qu'elle est de 15 % chez les jumeaux dizygotes. Les taux de concordance de quelques autres phénotypes sont les suivants: fente labiale: 30 % chez les jumeaux monozygotes vs 5 % chez les jumeaux dizygotes; diabète de type 1: 40 % chez les jumeaux monozygotes vs 5 % chez les jumeaux dizygotes; sclérose en plaques: 18 % chez les jumeaux monozygotes vs 2 % chez les jumeaux dizygotes; épilepsie: 70 % chez les jumeaux monozygotes vs 6 % chez les jumeaux dizygotes.

Il existe différentes possibilités pour détecter des variantes génomiques associées à un risque modifié de développer un certain phénotype complexe. La plus importante parmi elles est l'étude d'association pangénomique (*GWAS*). Dans le cadre de ces études, on examine la différence de fréquence d'allèles entre individus atteints et non atteints au sein de la population. Dans le cadre d'études d'association, il convient de prendre en compte quelques points importants:

- définition phénotypique précise (importante pour toutes les analyses);
- sélection de contrôles et évitement de sous-structures de populations;
- taille des échantillons avec un pouvoir statistique suffisant pour mettre en évidence un signal génomique dans le cadre de tests multiples. Afin qu'une étude d'association sur la totalité du génome puisse être statistiquement significative pour des blocs de déséquilibre de liaison donnés, la valeur *p* de l'association doit être inférieure à  $10^{-7}$ –  $10^{-8}$ .

Ces dix dernières années, de nombreuses études d'association pangénomique ont été menées sur des nombres d'échantillons de plusieurs milliers d'êtres humains ([www.ebi.ac.uk/gwas/search](http://www.ebi.ac.uk/gwas/search)). Le catalogue actuel contient 1'987 caractéristiques et 78'236 associations caractéristique-SNP différentes contenues dans 3'644 publications. Concernant le diabète de type 2, il existe par exemple 123 associations caractéristique-SNP dont la valeur *p* est  $\leq 5 \times 10^{-8}$ , et pour la schizophrénie, il existe 170 telles associations. La figure 7 illustre les associations SNP significatives de la schizophrénie obtenues à partir d'une méta-analyse récente conduite sur des dizaines de milliers d'échantillons. Les SNP décelés dans le cadre d'études d'association du génome ne sont généralement pas la cause, mais seulement associés au phénotype en raison d'un déséquilibre de liaison par rapport à la variante causale. La découverte des variantes causales fait l'objet de travaux de recherche en cours.



**Figure 7:** Exemple d'une étude d'association du génome concernant la schizophrénie. Cette étude porte sur 34'241 cas et 45'604 contrôles ainsi que sur 1'235 trios formés par les parents et les enfants concernés. L'axe x affiche la position chromosomique et l'axe y la signification statistique de l'association ( $-\log_{10}(P)$ ). La ligne horizontale indique le niveau de signification génomique ( $5 \times 10^{-8}$ ). Source: Nature 511: 421-7, 2014.

Chaque SNP associé à une maladie de l'étude d'association pangénomique s'accompagne d'une légère modification du risque pour la maladie associée. Les chercheurs utilisent alors la somme pondérée des allèles de risque dans le génome et en dérivent une valeur prévisionnelle individuelle afin de pronostiquer le risque de maladie chez des personnes avec un patrimoine génétique correspondant. C'est ce que l'on appelle le *score de risque polygénique (PRS)*. Dans le cas de la schizophrénie, environ 20 % de la variabilité sont contenus dans le PRS dérivé de l'étude d'association du génome de 2016. Récemment, des chercheurs ont mis au point et validé le PRS pour cinq maladies fréquentes: la cardiopathie coronarienne, la fibrillation auriculaire, le diabète de type 2, la maladie inflammatoire de l'intestin et le cancer du sein. Le PRS identifie la proportion de la population qui présente un risque accru de développer l'une de ces maladies. Dans le cas de la cardiopathie coronarienne, ce sont 8 % de la population qui présentent un risque génétique trois fois plus élevé. Ce risque est comparable à celui des variantes avec une forte influence dans les maladies monogéniques. Les chercheurs de cette étude plaident pour que l'on envisage d'intégrer le pronostic de risque polygénique dans les soins cliniques. Cela peut entraîner une résurgence des tests génétiques DtC (Direct-to-Consumer Tests; voir chapitre 5) proposés par différents fournisseurs. Des études de validation à long terme sont en outre nécessaires pour évaluer les bénéfices cliniques de tels pronostics.

## 7.6. Analyses de diagnostic du génome en laboratoire

Il existe de nombreuses méthodes de laboratoire pour l'analyse de la variabilité génomique, et leur nombre ne cesse de croître. Ce paragraphe décrit les méthodes de laboratoire qui sont aujourd'hui largement utilisées (voir figure 8). D'autres méthodes, qui étaient utilisées dans le passé, ne seront cependant pas mentionnées ici.

Un aspect important des analyses diagnostiques de laboratoire concerne la résolution que la méthode envisagée est capable de fournir (de manière similaire à la résolution de l'image en photographie): la séquence nucléotidique présente une résolution de 1 nucléotide tandis qu'une bande d'un caryotype avec une résolution de 550 bandes présente une taille de génome d'environ 6 Mio. (6 millions de nucléotides). Les autres méthodes possèdent une résolution située entre ces deux valeurs.

### 7.6.1. Caryotypie

La caryotypie avec une résolution des bandes intermédiaires est actuellement la méthode cytogénétique de routine utilisée pour mettre en évidence les chromosomes au stade de la métaphase pendant la division cellulaire. Il s'agit en effet d'une présentation de la totalité du génome dans laquelle des anomalies peuvent être détectées à partir d'une taille de 6–10 Mb. Des translocations chromosomiques peuvent également être décelées.

### 7.6.2. Array-CGH (hybridation génomique comparative)

La caryotypie moléculaire ou Array-CGH (*Array Comparative Genomic Hybridization*) est basée sur l'hybridation du génome entier (ou de parties du génome) et elle permet une identification des variations du nombre de copies. Elle s'appuie sur l'hybridation de sondes moléculaires (fragments d'ADN humain) qui couvrent le génome entier et sur la comparaison du taux d'hybridation avec un ou plusieurs échantillons de référence cliniquement normaux. Les régions présentant une hybridation forte sont dupliquées, tandis que les régions présentant une hybridation plus faible sont délétées. Avec cette méthode, on obtient une résolution d'environ 50–100 Kb, ce qui est 100 fois plus performant que la caryotypie. Cette méthode permet certes de déceler des écarts de dosage, mais elle ne fournit aucune information sur la localisation structurale des gains et ne peut pas mettre en évidence des modifications équilibrées.

### 7.6.3. Séquençage d'ADN

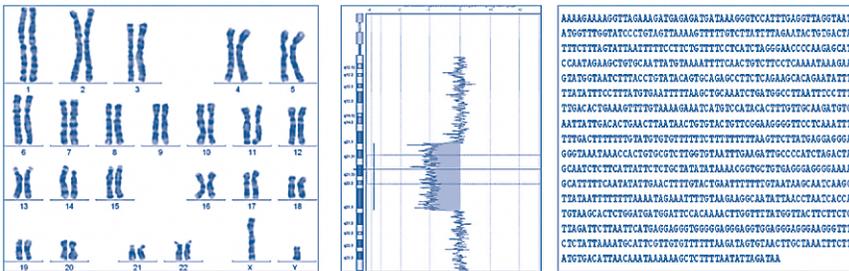
Le séquençage d'ADN permet une résolution de chaque nucléotide du génome entier ou d'une partie du génome. Il permet même d'identifier de petites indels à condition de disposer d'une longueur des fragments de séquences suffisante et d'outils analytiques bio-informatiques correspondants. Le séquençage de l'ensemble du génome permet également de déceler la plupart d'autres anomalies génomiques éventuelles (lors du séquençage de parties du génome seulement une partie des anomalies). Étant donné que la technique de séquençage a été appliquée jusque-là uniquement à des séquences d'ADN relativement courtes, on n'est pas en mesure, à l'heure actuelle, d'identifier toutes les variantes génomiques à l'aide d'un séquençage du génome entier.

### 7.6.4. D'autres méthodes

L'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) permet au moyen d'une sonde spécifique et d'une analyse chromosomique de détecter la présence d'un segment spécifique d'une région déterminée du génome dans le «paysage chromosomique». Cette technique permet d'obtenir une résolution de quelques centaines de kilobases (kb).

Les méthodes de détection de fragments polymorphes dans des régions spécifiques nécessitent une électrophorèse de fragments d'ADN. Une variante de cette méthode très répandue est la QF-PCR (réaction en chaîne par polymérase quantitative).

Le choix de la méthode diagnostique est déterminé par le diagnostic à obtenir, les directives internationales, le coût et la vitesse du test, le taux de résultats faux positifs et faux négatifs ainsi que l'état actuel de la technique.



**Figure 8:** Trois méthodes de diagnostic de laboratoire fréquemment employées. À gauche: un cariotype cytogénétique avec une topographie de bandes dont la résolution de bande est de 400. Au centre: Array-CGH avec une délétion au niveau du chromosome 13. À droite: analyse de la séquence nucléotidique illustrant un petit segment du génome.

## 7.7. Bases de données sur les gènes humains et ressources en ligne

La pratique actuelle de la médecine génétique repose sur l'exploitation de volumes importants de données. L'accès à des bases de données sans cesse actualisées est indispensable pour les services cliniques et la génétique de laboratoire. Les banques de données et les ressources en ligne pour la médecine génétique comprennent entre autres:

**Navigateurs génomiques pour séquences génomiques avec des annotations correspondantes:**

<https://genome.ucsc.edu/>  
[www.ensembl.org/index.html](http://www.ensembl.org/index.html)

**Base de données sur la littérature biomédicale:**

[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)

**Bases de données sur les gènes et protéines:**

[www.uniprot.org/](http://www.uniprot.org/)  
[www.genecards.org/](http://www.genecards.org/)

**Bases de données sur les maladies génomiques et les variantes pathogènes:**

[www.omim.org/](http://www.omim.org/)  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/)  
<https://research.nhgri.nih.gov/CGD/>  
[www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php](http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php)  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/)  
<https://decipher.sanger.ac.uk/>  
[www.lovd.nl/3.0/home](http://www.lovd.nl/3.0/home)

**Bases de données sur les variantes génétiques dans l'ensemble:**

<http://gnomad.broadinstitute.org/>  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/)

**Ressources en ligne sur la prédiction de la pathogénicité:**

<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>  
<http://sift.bii.a-star.edu.sg/>

**Bases de données sur les organismes modèles:**

[www.informatics.jax.org/](http://www.informatics.jax.org/)  
<https://zfin.org/>  
<http://flybase.org/>

**Compilation en ligne d'outils d'analyse du génome:**

<https://omictools.com/genomics2-category>  
[www.genome.jp/en/gn\\_tools.html](http://www.genome.jp/en/gn_tools.html)  
[www.broadinstitute.org/data-software-and-tools](http://www.broadinstitute.org/data-software-and-tools)

Cette liste ne saurait en aucun cas être exhaustive et, dans un contexte plus large, de nombreuses bases de données et ressources en ligne différentes ou alternatives sont également utilisées.

## Chapitre 8

# Technologies dites «omics»<sup>2</sup>

Depuis le début du 21<sup>e</sup> siècle, le domaine de la biomédecine connaît une révolution basée sur deux évolutions parallèles. D'une part, l'évolution des méthodes d'analyse moléculaire globales, toujours plus rapides et à haute résolution, qui, de surcroît, deviennent progressivement plus rentables. D'autre part, l'évolution de la bio-informatique, qui facilite l'interprétation d'importants volumes de données (voir chapitre 11).

Dans ce chapitre, nous décrirons en détail les technologies motrices essentielles pour la médecine personnalisée et les illustrerons par des exemples. En plus de la collecte de données génomiques (la génomique), on compte parmi celles-ci des méthodes d'analyse telles que l'épigénomique, la transcriptomique, la protéomique, la métabolomique et la microbiomique.

### 8.1. Analyse du génome par séquençage d'ADN

Le projet sur le génome humain a permis de créer les conditions préalables essentielles à l'analyse systématique de la relation entre génotype et phénotype. Grâce au séquençage d'ADN de nouvelle génération, il est aujourd'hui possible de séquencer parallèlement plusieurs centaines de millions de fragments d'ADN sur un seul instrument et en un seul passage, si bien que les méthodes à haut débit permettent à présent de déchiffrer une grande partie de la séquence du génome d'un individu en quelques jours et ce pour un montant de quelques milliers de dollars américains. Pour des raisons techniques, les réactions de séquençage engendrent des erreurs qui ne peuvent être minimisées que par un séquençage multiple (redondant) de la même séquence génomique. Dans ce contexte, on parle également de «profondeur du séquençage». Celle-ci a une influence sur le coût du séquençage. Les nouvelles techniques permettent un séquençage très profond (*deep sequencing*) en un seul passage et pour un coût acceptable. Certains chercheurs ont même suggéré une couverture en moyenne centuple pour une séquence afin d'obtenir une détermination fiable du génome humain, ce qui serait encore très onéreux à l'heure actuelle.

2 Nous remercions l'Académie allemande des sciences Leopoldina, qui nous a permis d'utiliser dans ce chapitre une forme abrégée et légèrement modifiée de sa prise de position publiée en 2014 sur la «Médecine individualisée».

Il est prévisible que dans un avenir très proche, chaque personne pourra faire séquencer son génome pour un prix abordable. On estime que par rapport à un génome de référence, tous les génomes de l'humanité contiennent naturellement environ 15 millions de modifications de composants de gènes individuels (ce que l'on appelle les SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*). Ils représentent environ 0.1 % d'un génome individuel. Les techniques de séquençage permettent également d'identifier de petites variantes génétiques et des variations du nombre de copies (par exemple des microdélétions et des microduplications, voir chapitre 7.3.). De plus, chaque génome contient également d'autres modifications génétiques (voir tableau 4), dont l'influence sur le développement de maladies et sur l'efficacité de médicaments n'est pas encore bien comprise.

La connaissance du génome personnel (constitutionnel) a une signification potentielle pour les domaines suivants:

- Prédiction, à savoir pronostic avec un certain degré de probabilité, d'un phénotype (par exemple d'une maladie) qui ne s'est pas encore manifesté au moment de l'examen.
- Prévention, à savoir évitement ou retardement de la manifestation d'une maladie.
- Diagnostic, à savoir classification d'une maladie et de son stade.
- Thérapie, à savoir retardement spécifique de l'apparition de la maladie, atténuation voire rémission ou guérison de la maladie avec aussi peu d'effets secondaires que possible.
- Pronostic, à savoir prédiction du déroulement d'une maladie existante.

**Tableau 4:** Écarts moyens de la séquence d'ADN d'un génome humain individuel par rapport au génome haploïde de référence (Meyer U.A. et al.: Omics and Drug Response. Annual Review of Pharmacology & Toxicology 2013).

Env. 3.5 millions de polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP)
Env. 1000 microdélétions, microduplications et microinsertions (>500 bp)
Env. 20'000 variantes dans des séquences génétiques codant pour des protéines, dont env. 10'000 qui modifient la séquence protéique
Env. 100 variantes qui provoquent l'abandon précoce de la synthèse de protéines, avec env. 20 gènes totalement inactivés
1-2 % de la séquence totale

## 8.2. Épigénétique

L'épigénétique étudie les processus moléculaires lors de la formation dynamique de la chromatine, du complexe moléculaire d'ADN génomique situé dans le noyau cellulaire et des protéines environnantes, qui forment la base de la régulation des gènes. Cette «programmation des gènes» détermine quels produits géniques sont formés quand, où et dans quelle proportion. Cela peut avoir lieu par des modifications enzymatiques de protéines se liant à l'ADN (par exemple des histones), par l'activité d'acides ribonucléiques (ARN) ou par la méthylation de l'ADN (le transfert de groupes méthyles sur la cytosine, un composant de l'ADN).

Des modifications épigénétiques peuvent se produire dans des tissus individuels ou être présentes de manière constitutionnelle dans toutes les cellules d'un individu. De manière similaire à un interrupteur, la méthylation de l'ADN peut par exemple entraîner le blocage d'un gène. Le motif de méthylation est également déterminant pour la fonction normale de cellules différenciées dans les tissus et organes. Dans ce cas, les motifs de méthylation primaires sont déterminés par des programmes génétiques, et un dysfonctionnement de ces programmes dû à des défauts génomiques peut entraîner de graves maladies. Les motifs de méthylation peuvent également être modifiés par des influences extérieures puis rester stables pendant un grand nombre de divisions cellulaires. On postule que ceux-ci peuvent également aboutir à des mécanismes de transmission héréditaire qui ne sont pas ancrés dans la séquence génomique proprement dite.

Il est intéressant de noter que des analyses d'échantillons sanguins ont permis de mettre en évidence que même des jumeaux monozygotes présentent différents motifs épigénétiques lorsqu'ils deviennent plus âgés. Cela signifie que l'épigénome peut se modifier sous l'effet de nombreux facteurs non héréditaires auxquels un être humain est exposé tout au long de sa vie. L'ensemble de ces facteurs est également désigné par le terme d'exposome. On considère les différences dans l'exposome comme une explication possible pour le fait que le même génotype puisse engendrer différents phénotypes. Les techniques de séquençage d'ADN de troisième génération, telles que le séquençage de molécules individuelles en temps réel (*Single-molecule Real-Time Sequencing*), permettent aujourd'hui de déterminer des motifs de méthylation entiers au sein du génome humain. La recherche sur les tumeurs a établi des liens entre les motifs de méthylation de nombreux gènes et la formation des tumeurs ainsi qu'avec l'efficacité de certains médicaments. On suppose également que des motifs épigénétiques dans le cerveau jouent un rôle dans le développement et la trans-

mission héréditaire de l'obésité. Il serait donc d'un grand intérêt scientifique de réaliser des études systématiques de l'association de l'épigénome de manière analogue aux études d'association du génome pour élucider la corrélation entre les phénotypes responsables de maladies et les variations épigénétiques. Étant donné que les motifs épigénétiques sont souvent spécifiques d'un tissu et que les organes concernés ne sont accessibles que par des techniques invasives, de telles études d'envergure sur l'être humain ne sont possibles à l'état actuel de la technique que dans une mesure très restreinte.

### 8.3. Analyse transcriptomique

Le transcriptome est l'image de l'activité de l'expression génétique, à savoir il reflète l'activité dynamique du génome, l'activation et la désactivation de gènes dans des cellules saines ou modifiées de manière pathologique. Il décrit l'ensemble des acides ribonucléiques (ARN) issus de la transcription de l'ADN en fonction du temps et des conditions. Les ARNm codants sont des médiateurs entre l'ADN génomique et la biosynthèse des protéines dans les cellules. Ils donnent des aperçus des segments silencieux et actifs du génome. De nombreux gènes ne sont pas transcrits de manière identique en ARN puis en protéines, car l'ARN est d'abord soumis à un traitement supplémentaire. Ce traitement consiste entre autres à supprimer certaines zones, les dénommés introns, et à en assembler d'autres, les dénommés exons. Souvent, les exons sont assemblés selon une combinaison différente pour correspondre à un tissu ou à un certain besoin. Dans ce cas, on parle d'un épissage alternatif (*alternative splicing*). Ceci permet à un gène d'engendrer des produits de fonction différente selon les besoins. D'autres ARN non codants (par exemple ARNr, ARNt, microARN ou lncARN) ne sont pas transcrits en protéines, mais ils participent à la régulation de l'expression génétique ou de processus catalytiques. Certaines parties non codantes et des mécanismes d'épissage alternatifs ont pu être associés à de nombreuses maladies ainsi qu'à l'efficacité de certains médicaments.

La technologie microarray ARN est une méthode pour l'analyse de l'expression génétique analogue aux études d'association du génome. Elle consiste à examiner parallèlement plusieurs milliers de molécules d'ARN quant à leurs différences d'expression génétique. Leur analyse présuppose la connaissance de séquences génétiques déchiffrées. Ainsi, les analyses du transcriptome permettent de déterminer quels gènes sont actifs dans quels types de cellules et sous quelles conditions. Cette possibilité a déjà permis de mettre au point des tests basés sur l'expression génétique. On espère ainsi pouvoir faciliter le dia-

gnostic, le pronostic et les décisions thérapeutiques pour les cas de tumeurs du sein et de l'intestin ou de leucémies, ainsi que pour le VIH et l'hépatite C. Étant donné que les transcripts d'ARN inconnus ne peuvent pas être détectés par des méthodes d'hybridation, on utilise de plus en plus souvent ce que l'on appelle l'ARNSeq pour étudier les transcriptomes. Pour cela, l'ARN est d'abord transcrit en ADNc, puis séquencé et quantifié. Environ 80 % de tous les SNP associés à des caractéristiques se trouvent dans des régions non codantes de l'ADN. C'est pourquoi les analyses de transcriptomes deviendront à l'avenir indispensables pour l'élucidation des relations génotype-phénotype et la détermination de signatures de biomarqueurs.

#### 8.4. Analyse protéomique

Les protéines sont les produits finaux de gènes codants et elles proviennent de la traduction de l'ARNm. Elles jouent le rôle de catalyseurs et d'agents structurants pour les processus moléculaires vitaux et elles sont déterminantes pour l'apparence d'un organisme, à savoir pour son phénotype. Ensemble, elles forment le protéome qui, de manière similaire au transcriptome, est très dynamique et modifie sans cesse sa composition en raison de changements des conditions (expression génétique, influences environnementales, processus métaboliques, etc.). Les profils protéomiques reflètent des états physiologiques ou bien des modifications de cellules et de tissus. Les profils spécifiques peuvent résulter de processus pathologiques, de traitements médicamenteux ou d'autres influences et ils permettent de mieux représenter un état biologique que les analyses du génome ou du transcriptome à elles seules. Ainsi, la protéomique permet par exemple d'identifier et d'élucider certaines voies de signaux erronées dans des réseaux de protéines, comme on en détecte fréquemment dans les cellules tumorales. Ces techniques nourrissent de grands espoirs d'arriver à corriger ces processus de signaux modifiés de manière ciblée par voie médicamenteuse et contrôler cela par l'analyse du protéome. Même si la recherche en protéomique a pris un tournant décisif au cours des dix dernières années en raison des innovations techniques, l'objectif de représenter le monde des protéines chez l'Homme de manière complète et précise n'a pas encore été atteint. Les recherches dans ce domaine se concentrent encore principalement sur des systèmes cellulaires simples. La détection de protéines souvent présentes en de très faibles quantités dans des échantillons humains beaucoup plus complexes nécessite le perfectionnement de procédés en spectroscopie de masse. La caractérisation du protéome constitue un défi bio-analytique majeur en raison de l'hétérogénéité biochimique et structurelle des protéines et des variations cau-

sées par des influences extérieures. Les environ 23'000 gènes codant pour des protéines humaines sont traduits en fonction des besoins à l'intérieur des cellules par épissage alternatif, par transformation et par modifications chimiques post-traductionnelles probablement en plus d'un million de protéines avec des fonctions différentes. En plus de la concentration, c'est également souvent la localisation cellulaire des protéines qui est décisive pour leur implication dans des processus pathologiques. Dans ce contexte, l'imagerie moléculaire pourrait contribuer à une meilleure compréhension, en particulier en biologie cellulaire fonctionnelle.

Parmi les procédés de détection du protéome, on compte des procédés à base d'anticorps (entre autres l'immunohistochimie, l'immunoprécipitation, ELISA, l'immunotransfert) et leurs évolutions technologiques visant à obtenir des débits supérieurs (par exemple des réseaux de tissus ou de protéines). Les procédés d'identification de protéines après séparation dans des gels bidimensionnels sont de plus en plus souvent remplacés par des procédés de séparation par chromatographie en phase liquide. Conjointement avec l'évolution de procédés de spectroscopie de masse automatisés, hautement sensibles, cela permet à présent d'identifier, de quantifier et même d'élucider des modifications post-traductionnelles de protéines à haut débit.

Chez l'être humain, les fluides corporels sont particulièrement appropriés à l'étude de profils protéomiques spécifiques de maladies. Ainsi, l'analyse de protéines et de leurs produits de décomposition dans l'urine est déjà très avancée. Il est possible de représenter les signatures peptidiques dans l'urine en séparant les peptides par électrophorèse capillaire puis en les soumettant à une analyse de masse (CEMS). Des travaux sont par exemple en cours pour pouvoir diagnostiquer des maladies rénales et des modifications malignes de la prostate par comparaison avec des échantillons de sujets sains. La recherche sur la démence s'appuie sur l'examen du liquide céphalo-rachidien (liquide cérébro-spinal), par exemple pour étudier les peptides associés à la maladie d'Alzheimer. Cela ouvre des pistes pour un diagnostic précoce de cette maladie et la différenciation par rapport à d'autres formes de démence. On espère que la possibilité de diagnostiquer de manière précoce et précise les causes moléculaires de maladies à évolution lente constitue le premier pas vers la mise au point de thérapies ciblées ou de mesures de prévention ciblées.

## 8.5. Analyse métabolomique

Les métabolites (produits métaboliques, par exemple des sucres, des acides aminés, des graisses) sont des produits finaux ou intermédiaires du métabolisme intermédiaire. Leur mesure permet d'obtenir des informations considérables sur la réaction de l'organisme par rapport à son alimentation, aux influences environnementales, aux maladies et aux thérapies. C'est pourquoi l'analyse de métabolites fait aujourd'hui partie intégrante du diagnostic médical, par exemple dans le cadre d'analyses de laboratoire d'échantillons de sang et d'urine. On utilise ces techniques également pour analyser des substances étrangères au corps telles que, par exemple, des médicaments, leurs produits de décomposition ainsi que des contaminants environnementaux, des stupéfiants et des substances addictives et pour obtenir des indications sur leurs effets toxiques. La collecte de métabolites toxiques s'appuie de préférence sur les procédés de RMN (voir plus loin), car ils ne nécessitent que de faibles volumes d'échantillon et la préparation des échantillons est comparativement simple.

On appelle métabolome la totalité des produits métaboliques synthétisés dans les cellules somatiques et absorbés par intermédiaire de l'alimentation. Comparé aux 3 milliards de bases d'ADN du génome humain et aux protéines et agrégats de protéines estimés à plus de 1 million, le métabolome est actuellement beaucoup plus petit en nombre avec environ 6500 substances de faible poids moléculaire identifiées.

Grâce aux procédés de séparation chromatographique couplés à une analyse de masse ainsi qu'à une analyse par résonance magnétique nucléaire (analyse RMN), il est possible de détecter même des traces de métabolites ainsi que des motifs de métabolites entiers (*metabolic fingerprinting/profiling*) dans les fluides corporels. Pour l'identification de biomarqueurs, les projets de recherche actuels s'intéressent en particulier aux motifs de métabolites. On a par exemple identifié des motifs de métabolites spécifiques qui indiquent des risques accrus de développer un diabète de type 2 ou qui soient caractéristiques d'un sous-groupe potentiel de la maladie.

Cette technique des «empreintes métaboliques» (*metabolic fingerprinting*) est cependant sujette à des limitations dues à sa sensibilité et sa résolution. De manière similaire aux profils protéomiques, les motifs de métabolites sont soumis à de fortes variations, par exemple en fonction de l'état des sujets ainsi que du traitement des échantillons, du moment du prélèvement de l'échantillon et de l'apport alimentaire.

Des études scientifiques sont en mesure d'identifier les influences génétiques sur les phénotypes métaboliques en couplant des études d'association du génome avec des analyses métabolomiques. Cela permet de donner un aperçu sur les maladies rénales, la goutte, le diabète de type 2 ou sur l'efficacité de médicaments. Les analyses métabolomiques qui indiquent une corrélation avec des données du génome tumoral pourraient à l'avenir être utilisées pour faire progresser les connaissances sur la formation des tumeurs. Les médicaments aussi peuvent avoir une influence notable sur les motifs de métabolites, comme c'est par exemple le cas des statines pour la réduction du taux de cholestérol. La détection précoce de la réponse individuelle à une thérapie médicamenteuse, avant même l'apparition d'effets secondaires, renferme un potentiel considérable de l'analyse métabolomique. Elle permettra une adaptation à court terme de la bonne combinaison ou du bon dosage de médicaments. Cela peut contribuer à réduire les effets secondaires ou à accélérer le remplacement de médicaments inefficaces. Il a ainsi été possible de prédire et de contrôler l'évolution de certains dommages du foie, induits par des médicaments, sur la base d'analyses métabolomiques d'échantillons de sang et d'urine du rat. Des motifs spécifiques de métabolites dans des échantillons d'urine de patientes peu de temps après l'administration d'antalgiques permettent la prédiction d'effets hépatotoxiques longtemps avant l'apparition de signes cliniques typiques d'une toxicité pour le foie.

En raison de la grande diversité moléculaire du métabolome, l'analyse métabolomique complète nécessite des dépenses considérables en appareillage et, comme l'analyse protéomique, elle est encore en phase de développement pour les applications de diagnostic.

## 8.6. Analyse du microbiome

Un grand nombre de maladies est causé par des micro-organismes pathogènes tels que, par exemple, *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Certaines souches des espèces de bactéries mentionnées font partie des redoutables germes nosocomiaux multirésistants. La détermination de la résistance aux antibiotiques pratiquée depuis un certain temps en cas d'infections bactériennes représente un type de stratification de certaines maladies infectieuses. Des tests rapides qui reposent sur une analyse génétique précise du germe concerné permettront de simplifier largement cette détermination de la résistance aux antibiotiques et, par conséquent, le traitement sur mesure d'infections bactériennes. Dans ce contexte, il

est capital que la recherche et le développement d'antibiotiques fournissent un arsenal suffisamment large d'agents antibactériens appropriés.

Le terme «microbiome» désigne l'ensemble des micro-organismes qui colonisent l'être humain. On part du principe que les cellules microbiennes, pour la plupart des bactéries qui colonisent l'être humain, sont 10 fois plus nombreuses que les cellules somatiques de l'individu. On a longtemps sous-estimé l'importance de ces colonisateurs microbiens, dont la majorité est inoffensive, souvent même utile, voire essentielle. Pour caractériser les biocénoses hautement complexes de niches anatomiques telles que, par exemple, la flore intestinale ou buccale, on détermine des métagénomomes, à savoir la totalité de l'ADN ou de l'ARN ribosomal, au moyen d'un séquençage à haut débit. Pour ce faire, les Instituts nationaux de la santé des États-Unis (*National Institutes of Health*) ont créé le «Projet sur le microbiome humain» (*Human Microbiome Project*), qui a pour but de séquencer tous les génomes de micro-organismes qui colonisent l'être humain. En 2012, on avait déjà étudié plus de 600 échantillons provenant de 15 régions du corps d'environ 300 personnes. Le but de ce projet et d'autres projets internationaux est de décrypter les interactions humain-microbiome et d'identifier la corrélation entre motifs métagénomiques et processus pathologiques.

Ainsi, on a déjà mis en évidence des relations entre la composition de la flore gastro-intestinale et l'apparition de l'obésité et de troubles inflammatoires chroniques de l'intestin ainsi que de tumeurs, du diabète et de l'athérosclérose. Il a été démontré que certains micro-organismes qui colonisent la peau et les poumons sont associés à des dysfonctionnements d'origine génétique du système immunitaire et qui ont pour effet de causer l'asthme et le psoriasis.

Des questions importantes abordées par la recherche sur le microbiome sont:

- Dans quelle mesure les microbiomes sont-ils adaptés au génome d'un être humain et à ses conditions de vie (par exemple l'alimentation) et dans quelle mesure sont-ils transmis des mères à leurs nouveau-nés?
- Dans quelle mesure le microbiome contribue-t-il au développement de maladies?
- Comment fonctionne l'interaction entre le microbiome et la prise de médicaments?
- Certains régimes ou les probiotiques et les antibiotiques sont-ils en mesure d'influencer des motifs microbiomiques individuels et, par conséquent, d'influer sur les maladies?

L'association de millions de séquences d'ADN individuelles issues d'analyses métagénomiques à des groupes taxonomiques ou des sous-types de micro-organismes impliqués constitue un défi particulier pour la recherche sur le microbiome. Pour cela, il faut recourir aux procédures de la bio-informatique. Le problème est qu'on ne dispose pas encore de génomes de référence pour de nombreuses séquences d'ADN. La définition de souches ou de sous-types joue un rôle important, car même de petites modifications génétiques peuvent transformer des germes commensaux (inoffensifs) en germes pathogènes. Ainsi, la présence de certaines variantes génétiques ou de gènes supplémentaires peut permettre au micro-organisme pathogène d'adhérer aux ou de pénétrer dans les cellules somatiques et/ou de tromper le système immunitaire humain individuel.

Les recherches sur la signification du microbiome pour la médecine personnalisée sont encore à leurs premiers balbutiements. Il existe cependant un certain nombre d'approches intéressantes. Dans le futur, des organismes indicateurs, voire des communautés d'organismes, pourraient servir de biomarqueurs pour la stratification de patients. Si on connaissait la composition de microbiomes bénéfiques et nocifs pour la santé, on pourrait les influencer de manière ciblée grâce à un régime correspondant, à des produits probiotiques ou des antibiotiques à action spécifique. En particulier les patients qui ont subi un traitement avec des antibiotiques à large spectre pourraient être recolonisés par des germes bénéfiques pour la santé, comme c'est d'ailleurs déjà le cas dans la pratique clinique. Des «cocktails de germes» individualisés pourraient également servir à contrecarrer l'accumulation de germes multirésistants aux antibiotiques. Le transfert de la flore intestinale, que l'on appelle également transplantation fécale, est une pratique thérapeutique utilisée depuis environ 50 ans pour lutter contre une infection à *Clostridium*. Ce procédé possède un potentiel considérable pour de nouveaux domaines d'application.

## 8.7. Biomarqueurs

La mise en œuvre de procédés bio-analytiques à haut débit (technologies dites «omics»), souvent combinés à des techniques histomorphologiques classiques, fait sans cesse progresser l'identification et la quantification de biomarqueurs. Différentes techniques de microscopie optique constituent des procédures standard pour localiser des biomarqueurs (par exemple des complexes immuns, des produits cellulaires, des bactéries ou des séquences nucléotidiques) à l'échelle tissulaire et cellulaire. En particulier le phénotypage à l'aide de procédés immunohistologiques et cytochimiques ou l'hybridation *in situ* sont largement utilisés

dans le diagnostic et la recherche. La localisation intracellulaire de quelques molécules ou de molécules individuelles nécessite l'emploi de la microscopie électronique complétée par d'autres méthodes fonctionnelles. Les cellules ou tissus examinés au moyen de ces procédés sont prélevés principalement à des fins de diagnostic par des techniques cytologiques (frottis cellulaires, ponction à l'aiguille fine) et des procédures de biopsie (biopsie à l'aiguille et biopsie à l'emporte-pièce) ou par des interventions chirurgicales (excision exploratrice ou opération). Ces prélèvements de cellules ou de tissus ont souvent lieu sous contrôle par imagerie. Ces techniques sont en permanence perfectionnées et elles permettent une mise en évidence de plus en plus sensible et spécifique des biomarqueurs.

Dans le diagnostic de nombreuses maladies, on fait largement appel à des techniques morphologiques, souvent combinées à un génotypage. Ces procédés sont particulièrement importants par exemple dans le diagnostic et la recherche oncologiques. Ils sont indispensables pour le typage de tumeurs, la détermination de la propagation d'une tumeur, l'identification de biomarqueurs et la détermination de la sensibilité d'agents chimiothérapeutiques.

## Chapitre 9

# Pharmacogénétique: les effets des gènes sur les médicaments

La thérapie avec un médicament à dose identique peut entraîner l'effet souhaité chez une patiente alors que l'effet médicamenteux souhaité ne se produit pas ou entraîne même des effets secondaires chez une autre patiente. En pharmacothérapie, ce phénomène est appelé différence interindividuelle. En réalité, l'effet qu'exerce un médicament sur l'organisme humain est influencé par différents facteurs. L'un parmi ceux-ci est la manière dont l'organisme absorbe le médicament et l'élimine ensuite. Après son administration (que ce soit par voie orale, locale ou directement dans le sang), un médicament subit un grand nombre de processus qui sont finalement déterminants pour la quantité de médicament disponible dans la structure cible. Ces processus sont désignés par le terme générique de *pharmacocinétique*. La *pharmacodynamique* décrit, quant à elle, les effets d'un médicament sur le corps.

Les processus de la pharmacocinétique sont commandés par de nombreuses protéines qui agissent en tant qu'enzymes, protéines de transport ou récepteurs. Leurs activités et interactions sont déterminantes pour la quantité de médicament à l'intérieur du corps et donc également pour ses effets. Une modification d'un ou de plusieurs des processus médiés par ces protéines peut modifier significativement la quantité du médicament à l'intérieur de l'organisme. La quantité dans l'organisme peut donc être nettement supérieure ou inférieure bien que l'individu ait absorbé la même dose, ce qui peut se traduire par un renforcement de l'effet allant jusqu'à des effets toxiques, ou par un manque d'efficacité.

Dans l'organisme humain, le schéma directeur pour les protéines (enzymes, protéines porteuses, récepteurs) est localisé dans les gènes. L'information génétique peut varier entre différents individus. Cette variabilité est basée sur différentes variantes d'un gène donné qui peut, par exemple, présenter des polymorphismes génétiques. Ceci peut entraîner différentes quantités ou une fonction modifiée de la protéine en question.

## 9.1. Définition

La pharmacogénétique décrit la relation entre l'information génétique d'un individu et la tolérance et l'efficacité des médicaments. Les considérations pharmacogénétiques sont focalisées sur les modifications dans les informations des gènes, dont les produits (enzymes, récepteurs, transporteurs) sont souvent directement impliqués dans la pharmacocinétique d'une substance active. Comme cela a déjà été mentionné plus haut, la pharmacocinétique regroupe tous les mécanismes qui influencent l'absorption, la répartition, la modification par des enzymes propres au corps et l'excrétion d'une substance hors du corps. Les modifications de l'information génétique (par exemple la substitution de bases individuelles) entraînent une modification de l'activité du produit génique et donc une modification de la cinétique du médicament chez l'individu concerné. En résumé, la pharmacogénétique cherche à identifier, au moyen d'un test génétique, les patientes pour qui un médicament spécifique serait particulièrement profitable ou bien à pouvoir détecter les patientes qui, en raison de leur patrimoine génétique, présentent un risque prévisible pour l'apparition d'effets secondaires non souhaitables ou même toxiques provoqués par ces médicaments.

## 9.2. Variabilité génétique

L'enzyme thiopurine méthyltransférase (TPMT) apporte une contribution significative à l'excrétion des analogues de thiopurine tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et la 6-thioguanine, qui, en tant qu'antimétabolites, couvrent un large spectre d'indications. Les antimétabolites sont des médicaments anticancéreux; ils sont intégrés comme de faux éléments constitutifs dans l'ADN, où ils empêchent l'intégration des éléments constitutifs corrects et perturbent ainsi la division cellulaire et le métabolisme. Environ 11 % des individus de la population européenne sont des porteurs de variantes génétiques du gène TPMT. Les individus concernés présentent une inactivation nettement réduite des 6-thioguanine nucléotides; pour un dosage identique du médicament, cela entraîne des concentrations nettement supérieures de la substance active à l'intérieur du corps. Les porteurs des variantes génétiques de la TPMT nécessitent donc des posologies nettement plus faibles pour atteindre les mêmes effets; ils peuvent même être victimes d'effets secondaires avec des posologies beaucoup plus faibles (dépression médullaire) que ce qui s'observe chez des individus dont l'information génétique par rapport à la TPMT n'est pas modifiée. Il est donc recommandé de déterminer le statut par rapport à la TPMT avant le début de la thérapie et d'adapter l'intervention thérapeutique en fonction de ce résultat. Une particularité de la détection du statut de TPMT est qu'elle peut être réalisée non seulement par un test génétique (à savoir le génotypage), mais également par une mesure directe de l'activité enzymatique du patient. Cette mesure de l'activité de la TPMT (ce que l'on appelle le phénotypage) ne peut toutefois avoir lieu que si l'individu n'a pas reçu de transfusions d'érythrocytes.

## 9.3. Companion Diagnostics

L'Abacavir est un inhibiteur de la transcriptase inverse utilisé dans le traitement d'une infection au VIH. Chez les individus porteurs d'un certain génotype HLA (HLA-B\*5701), la prise de cette substance entraîne très fréquemment des réactions d'hypersensibilité mettant en jeu le pronostic vital. C'est pourquoi il est recommandé de déterminer l'expression génétique de cette caractéristique avant le début de la thérapie et de ne pas traiter avec l'Abacavir les porteurs de cette isoforme d'HLA. Le produit génique (HLA) fait partie du système immunitaire humain et il n'est pas en relation directe avec le mécanisme d'action ou la pharmacocinétique du médicament. L'association entre le typage HLA et la substance entre cependant dans le domaine de la pharmacogénétique, car, comme il a déjà été mentionné, la pharmacogénétique se prononce sur la réus-

site ou l'échec de la thérapie avec une substance déterminée chez une patiente en se basant sur un test génétique.

Lorsqu'une intervention thérapeutique devrait être réalisée obligatoirement conjointement avec un test médical, comme c'est le cas pour l'Abacavir, on parle d'un test dénommé «*Companion Diagnostic*» (test de diagnostic compagnon). Le test du biomarqueur (dans ce cas d'une variante génétique) doit avoir été validé dans le cadre d'études cliniques et il sert à identifier les groupes de patients chez qui la prise du médicament concerné est particulièrement risquée ou particulièrement profitable. Un «*Companion Diagnostic*» peut être intégré dans la procédure d'autorisation d'un médicament ou être mis au point après son introduction sur le marché, puis être admis en cette qualité. La plupart des combinaisons médicament-test autorisées trouvent leur indication dans le traitement du cancer et la plupart des analyses pharmacogénétiques concernent des gènes de la pharmacodynamique. Un exemple est le Cetuximab (Erbitux®), qui a été autorisé en combinaison avec le procédé diagnostique pour l'identification de mutations KRAS. D'autres exemples de méthodes d'analyse de variantes génétiques essentielles sur le plan de la pharmacocinétique autorisées aux Etats-Unis sont récapitulées dans le tableau 5. Ces méthodes d'analyse sont appelées «*Complementary Diagnostics*», pour lesquels il n'existe certes aucune obligation à réaliser le test avant l'administration d'une thérapeutique, mais dont la réalisation peut être utile pour une évaluation individuelle du risque. Dans la plupart des associations gène-médicament décrites à ce jour pour la pharmacocinétique, le test génétique doit être considéré comme un diagnostic complémentaire. Les tests pharmacogénétiques récapitulés dans le tableau 6 sont ceux qui peuvent actuellement être prescrits en Suisse.

#### 9.4. Enzymes du cytochrome P450

Le système enzymatique «Cytochrome P450 2D6» (CYP2D6) a fait l'objet d'études particulièrement approfondies concernant l'influence des variantes génétiques. Ce système enzymatique catalyse la transformation d'environ 25 % des médicaments disponibles actuellement sur le marché et il présente une forte variabilité de son activité. L'activité du CYP2D6 va de absente (les dénommés «*Poor Metabolizer*» PM, 8 % de la population européenne) jusqu'à *fortement accrue* (les dénommés «*Ultrarapid Metabolizer*» UM, 1 % de la population européenne), des niveaux intermédiaires de l'activité («*Intermediate Metabolizer*» IM et «*Extensive Metabolizer*» EM) étant possibles. La majorité des individus sont des EM. L'expression individuelle de l'activité CYP2D6 peut être déterminée par l'iden-

tification de l'information génétique. Les PM portent l'information génétique du système CYP2D6 fonctionnel sur leurs deux chromosomes, tandis que les UM présentent une multiplication des copies du gène et produisent une quantité plus forte d'enzyme. L'influence du CYP2D6 sur la gestion par l'organisme a été mise en évidence pour certains substrats. Ces observations n'ont cependant pas encore abouti à des recommandations concrètes pour l'utilisation clinique, car souvent les études prospectives sur les effets à long terme font défaut.

L'un des exemples de substrats CYP2D6 est le tamoxifène. Ce modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM) est utilisé dans le traitement du cancer du sein à récepteurs d'œstrogènes positifs (ER+) et il est activé par le CYP2D6. Il a pu être mis en évidence que l'absence du mécanisme d'activation due à des variantes génétiques réduit la formation du métabolite actif, et on part du principe que cette circonstance puisse avoir une influence sur le succès de la thérapie au tamoxifène. Cette corrélation est également mentionnée sur la notice, mais il n'y a aucune obligation d'évaluation avant le début de la thérapie. Lorsque l'information sur le génotype d'une patiente est disponible, les recommandations internationales sur l'utilisation dans la pharmacothérapie peuvent être consultées, par exemple sur le site Internet <https://www.pharmgkb.org/>. Il s'agit d'une plateforme constamment enrichie qui ne résume pas seulement des résultats d'études en pharmacogénétique du monde entier, mais qui publie également les recommandations des agences réglementaires concernant les associations médicament-gène. On y trouve également des recommandations concernant l'intégration dans la pharmacothérapie et la pharmacovigilance publiées par des groupes d'experts internationaux.

## 9.5. Autres médicaments influencés par des effets pharmacogénétiques

Les informations professionnelles publiées par Swissmedic recèlent de nombreux exemples mentionnant une influence génétique sur l'effet du médicament et/ou sur la pharmacocinétique (voir à ce sujet également le tableau 7), même si la détermination du génotype n'est pas obligatoire. D'après l'information professionnelle sur le Resyl plus®, actuellement disponible sans ordonnance, la codéine est contre-indiquée chez les patients connus pour être des métaboliseurs ultra-rapides (UM) du CYP2D6; concernant le clopidogrel, on y trouve des recommandations explicites concernant une adaptation posologique, l'information professionnelle concernant les préparations de citalopram recommande également une adaptation posologique et décrit les effets sous le titre «Polymorphisme».

**Tableau 5:** Liste des méthodes d'analyse autorisées par la Food and Drug Administration (FDA) pour la détection de variantes génétiques dans les enzymes métabolisant des médicaments ([www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm330711.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm330711.htm)).

Nom du procédé de test	Société	Utilisation
xTAG CYP2D6 Kit v3	Luminex Molecular Diagnostics, Inc.	Détection de modifications d'acides nucléiques dans le locus génétique CYP2D6
xTAG CYP2C19 KIT v3	Luminex Molecular Diagnostics, Inc	Identification de patients avec CYP2C19*2,*3 et *17
Spartan RX CYP2C19 Test System	Spartan Bioscience, Inc	Identification de patients avec CYP2C19*2,*3 et *17
Verigene CYP2C19 Nucleic Acid Test	Nanosphere, Inc.	Identification de patients avec CYP2C19*2,*3 et *17
INFINITI CYP2C19 Assay	INFINITI CYP2C19 Assay	Identification de patients avec CYP2C19*2,*3 et *17
Invader UGT1A1 Molecular Assay	Third Wave Technologies Inc.	Détection du génotype UGT1A1*28
Roche AmpliChip CYP450 Test for CYP2C19	Roche Molecular Systems, Inc	Détection du génotype CYP2C19 et application comme guide de sélection de la posologie et de la stratégie thérapeutique
eSensor Warfarin Sensitivity Saliva Test	GenMark Diagnostics	Détection du génotype CYP2C9*2 et *3 et du polymorphisme du promoteur de la vitamine K époxyde réductase C1 (VKORC1); pour l'identification de patients à risque en cas de thérapie à la Warfarine
eQ-PCR LC Warfarin Genotyping kit	TrimGen Corporation	Détection du génotype CYP2C9*2 et *3 et du polymorphisme du promoteur de la vitamine K époxyde réductase C1 (VKORC1); pour l'identification de patients à risque en cas de thérapie à la Warfarine
Gentris Rapid Genotyping Assay – CYP2C9 & VKORC1	ParagonDx, LLC	Détection du génotype CYP2C9*2 et *3 et du polymorphisme du promoteur de la vitamine K époxyde réductase C1 (VKORC1); pour l'identification de patients à risque en cas de thérapie à la Warfarine
INFINITI 2C9 & VKORC1 Multiplex Assay for Warfarin	AutoGenomics, Inc.	Détection du génotype CYP2C9*2 et *3 et du polymorphisme du promoteur de la vitamine K époxyde réductase C1 (VKORC1); pour l'identification de patients à risque en cas de thérapie à la Warfarine
Verigene Warfarin Metabolism Nucleic Acid Test and Verigene System	Nanosphere, Inc.	Détection du génotype CYP2C9*2 et *3 et du polymorphisme du promoteur de la vitamine K époxyde réductase C1 (VKORC1); pour l'identification de patients à risque en cas de thérapie à la Warfarine

**Tableau 6:** Liste des tests pharmacogénétiques pouvant être prescrits par tout médecin quel que soit son titre de spécialiste. Sont mentionnés le médicament concerné et le gène associé caractérisé par génotypage.<sup>3</sup>

Médicament	Gène
Abacavir	HLA-B*5701
Carbamazépine	HLA-A*3101 et HLA-B*1502
6-mercaptopurine, azathioprine	Thiopurine méthyltransférase (TPMT)
5-fluorouracile, capécitabine	Dihydropyrimidine déhydrogénase (DPYD)
Irinotécan	UDP-glucuronyltransférase (UGT1A1)

**Tableau 7:** Médicaments avec des indications non oncologiques pour lesquels l'information professionnelle aux États-Unis et en Suisse (marqués d'un \*) mentionnent des effets génétiques sur l'efficacité et/ou la pharmacocinétique. Des exemples des noms commerciaux sont indiqués entre parenthèses (source: Taegtmeier et al.: Pharmakogenetik in der Praxis: warum, wie, wann? Teil 1. Schweiz Med Forum 2012; 12(42): 808-811).

Gène	Médicament (nom commercial)
CYP2C9	Celecoxib (Celebrex®)*
CYP2C19	Clopidogrel (Plavix®)*; Diazépam (Valium®); Esomeprazol (Nexium®)*; Omeprazol*; Rabéprazole (Pariet®)*; Voriconazole (Vfend®)*
CYP2D6	Aripiprazol (Abilify®)*; Atomoxétine (Strattera®)*; Carvédilol (Dilatrend®)*; Clozapine (Leponex®); Codéine*; Doxépine (Siquan®)*; Fluoxétine (Fluctine®)*; Métoprolol (Beloc Zok®)*; Propafénone (Rytmonorm®)*; Propranolol (Inderal®); Rispéridone (Risperdal®)*; Tétrabénazine (Xenazine®)*; Terbinafine (Lamisil®); Toltérodine (Detrusitol®)*; Tramadol (Tramal®)*; Venlafaxine (Efexor®)
HLA-A*3101	Carbamazépine (Tegretol®)*
HLA-B*1502 (exclusivement chez les personnes d'origine asiatique)	
HLA-B*5701	Abacavir (Ziagen®, contenu dans Kivexa® et Trizivir®)*
NAT2	Isoniazide*
TPMT	Azathioprine (Imurek®)*; 6-mercaptopurine (Puri-Nethol®)*
UGT1A1	Paracétamol

## Chapitre 10

# La médecine personnalisée en oncologie

Dans l'oncologie clinique actuelle, l'utilisation de la médecine personnalisée ou de la médecine de précision n'est possible que grâce aux progrès spectaculaires de la recherche fondamentale biologique et biomédicale. Une étape majeure dans l'histoire de la recherche sur le cancer a été le séquençage complet du génome humain achevé en 2003. La baisse des coûts consécutive au développement de technologies de prochaine génération lors du séquençage du génome a permis d'ouvrir la voie pour des projets de séquençage basés sur des populations entières, tels que The Cancer Genome Atlas (TCGA) et l'International Cancer Genome Consortium (ICGC). Enfin, le développement de technologies à haut débit a permis une analyse détaillée des mécanismes moléculaires à la base de la biologie du cancer, ce qui est réalisé dans le cadre des domaines appelés sciences «omics» (voir chapitre 8). Parmi celles-ci, on compte l'analyse des variantes génétiques (génomique), des modifications épigénétiques (épigénomique), de l'expression génétique (transcriptomique), de l'expression des protéines (protéomique) ainsi que des substances actives de faibles poids moléculaires (métabolomique). Ces progrès permettent d'identifier des mutations génétiques essentielles pour certaines fonctions cellulaires et utiles sur le plan thérapeutique et de développer les mécanismes d'action pertinents sur le plan clinique.

À l'heure actuelle, un tel profilage moléculaire fournit des informations complémentaires précieuses par rapport aux analyses histologiques classiques et à l'anamnèse et permet ainsi une nouvelle classification, qui aboutit à des décisions plus spécifiques quant au diagnostic, à la stratification du risque, au pronostic et au déroulement de la thérapie. La figure 9 est une vue d'ensemble des approches personnalisées appliquées en oncologie actuellement en cours de développement. La médecine de précision, qui se base sur des marqueurs génétiques et moléculaires, est déjà devenue une réalité en oncologie et son utilisation dans la pratique clinique actuelle ne cesse de croître et de se répandre. Cette évolution est favorisée par la collecte et l'analyse de plus en plus rapides de données biologiques, épidémiologiques et cliniques ainsi que d'informations sur le mode de vie et les valeurs empiriques que le patient fournit lui-même.

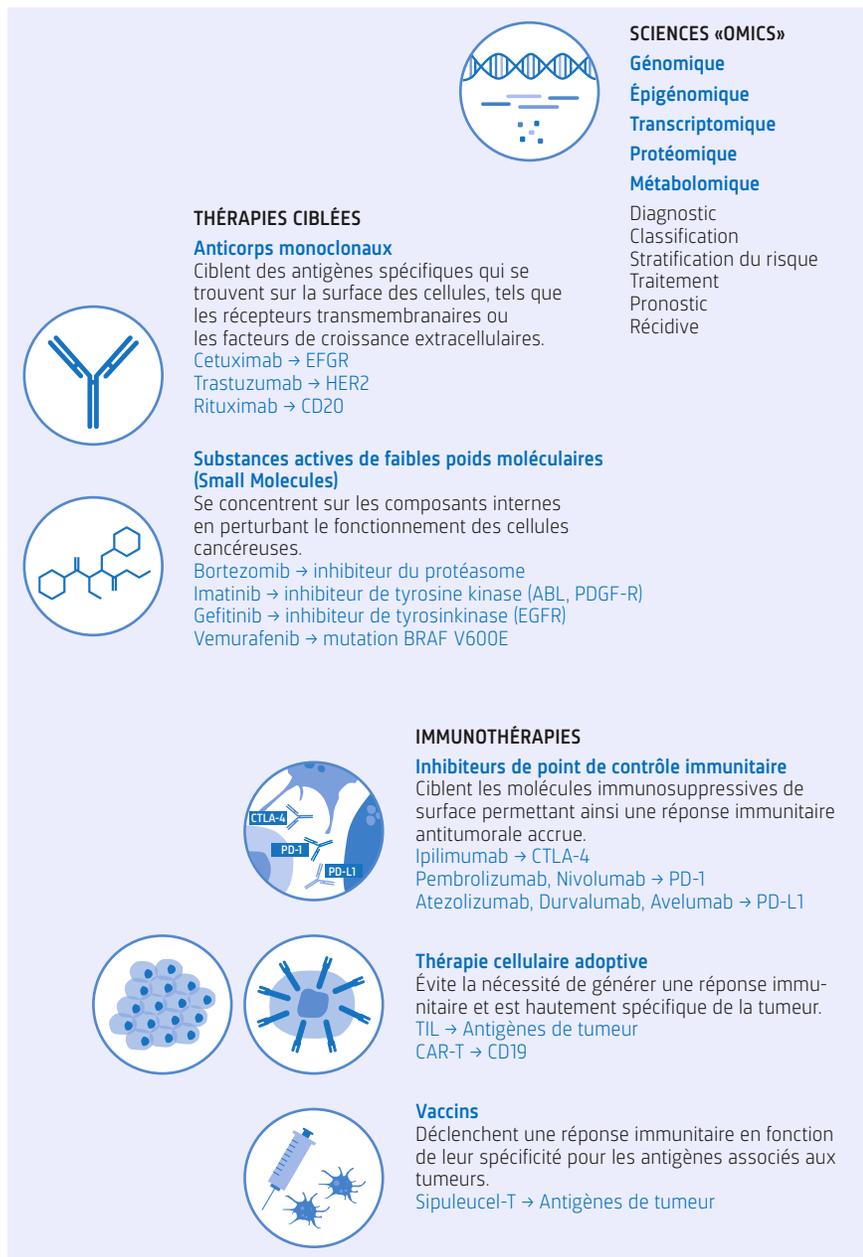


Figure 9: Vue d'ensemble des approches personnalisées en oncologie

## 10.1. Thérapies ciblées

Les connaissances génétiques et moléculaires des processus cancéreux entraînent actuellement un changement de paradigme dans la thérapie: l'évolution s'éloigne d'une approche générale pour se diriger vers une approche adaptée au processus pathologique individuel en fonction d'une mutation spécifique ou de motifs d'expression génétique. L'une des premières approches en oncologie vers la médecine personnalisée était l'utilisation de l'expression du récepteur de l'œstrogène et de la progestérone en tant que marqueurs pronostiques et prédictifs chez les patientes souffrant d'un cancer du sein. Le dénommé cancer du sein triple négatif constitue un sous-groupe caractérisé par l'absence d'expression du récepteur de l'œstrogène et de la progestérone ainsi que du récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains 2 (HER2). En raison de l'absence de ces structures cibles, les tumeurs de ce type ne répondent ni aux hormonothérapies ni aux thérapies visant HER2 et ils ont donc un pronostic défavorable. L'identification de mutations BRCA, qui sont associées en particulier à un risque accru de cancer du sein, des ovaires ou de la prostate, sert de marqueur prédictif avec des conséquences pour la surveillance et le traitement. L'adénocarcinome du poumon constitue un autre exemple. L'histopathologie classique permettait uniquement de classer les cancers des poumons comme des cancers pulmonaires à petites cellules ou non à petites cellules, des cancers pulmonaires squameux ou des adénocarcinomes. Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de détecter des modifications moléculaires spécifiques pertinentes sur le plan oncogénétique – entre autres les translocations ALK, ROS1 et RET, les mutations EGFR, BRAF, HER2 ainsi que d'autres. Cela a permis de créer les conditions pour une classification moléculaire et un choix thérapeutique plus précis. De manière correspondante, le criblage du génome a permis de déceler des mutations BRAF chez 66 % des mélanomes malins analysés, ce qui a abouti au développement de thérapies ciblées pour ces patients.

Le développement des résistances dues à des mutations somatiques secondaires limite cependant la durée totale de l'effet clinique, ce qui justifie un besoin urgent pour le développement de stratégies de traitement innovantes. L'exemple des progrès des immunothérapies en oncologie ci-dessous illustre la manière dont ces résultats de recherche et d'autres se traduisent effectivement dans la pratique de l'oncologie.

## 10.2. Immunothérapies en oncologie

L'immunothérapie est une approche thérapeutique alternative qui s'est imposée ces dernières années et qui compte au sens large du terme parmi les thérapies personnalisées. C'est en particulier la détermination des molécules inhibitrices de point de contrôle (*Immune Checkpoint*) situées sur les cellules immunitaires et/ou cancéreuses qui a permis de développer des inhibiteurs correspondants, dont le but est de (ré)activer la réponse immunitaire contre une tumeur en développement chez une patiente individuelle. Ces dernières années, des effets bénéfiques significatifs contre différents types de cancer ont été démontrés pour ces inhibiteurs de point de contrôle, qui interfèrent dans les voies de signaux de la CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4) ou de la PD-1 (Programmed Death Protein 1), voire du PD-L1 (Programmed Death Ligand 1). Ces thérapies présentent cependant un profil de toxicité particulier en ce qui concerne les réactions inflammatoires ou auto-immunes. On a observé des effets secondaires d'ordre immunologique (*immune-related Adverse Events, irAE*) de tous les degrés de gravité chez 60–85 % des patients traités avec l'inhibiteur CTLA-4, chez 74–85 % de ceux traités avec l'inhibiteur PD-1, chez 57–60 % de ceux traités avec l'inhibiteur PD-L1 et chez jusqu'à 95 % des patients traités avec une combinaison de ces substances actives. Bien que ces irAE ne se manifestent la plupart du temps que temporairement et/ou qu'ils puissent être traités avec des corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs, des situations présentant un risque vital et même des décès peuvent se produire dans de rares cas. Actuellement, on ne dispose que de peu de connaissances sur les irAE se manifestant tardivement, à long terme ou même durablement; des recherches à long terme sont nécessaires pour combler ce manque. De nouveaux biomarqueurs pour la personnalisation des immunothérapies sont actuellement recherchés. À titre d'exemple, l'expression PD-L1 a été identifiée comme un marqueur prédictif pour la réponse au traitement et la survie au cancer pulmonaire, la valeur prédictive étant cependant soumise à une certaine variabilité pour différents types de cancer. Il a été démontré en outre que la charge tumorale mutationnelle de certains types de tumeurs est corrélée avec le bénéfice clinique et la survie. Le développement de mesures de suivi destinées au dépistage et au traitement précoces ou même à la prédiction et prévention de ces événements non souhaitables fait actuellement l'objet d'études cliniques en Suisse.

Le transfert adoptif de cellules (*Adoptive Cell Transfer, ACT*) est une deuxième approche personnalisée de l'immunothérapie des cancers. Deux stratégies différentes peuvent être mises en œuvre à cet effet. La première stratégie, qui est actuellement en cours d'étude à Lausanne comme premier centre en Suisse,

consiste à sélectionner des lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) à partir d'un fragment de tissu réséqué en fonction de leur réactivité contre la tumeur, de les cultiver *ex vivo* puis de les réinjecter au patient. Avec de telles thérapies TIL, on a pu obtenir une régression objective chez jusqu'à 50 % des patients souffrant d'un mélanome métastasé. La deuxième stratégie est basée sur la modification génétique de lymphocytes T par des récepteurs antigéniques chimères (CAR). Pour cela, des cellules T normales sont «reprogrammées» par intégration de CAR en vue de les transformer en cellules avec une activité antitumorale accrue capables de reconnaître des antigènes tumoraux spécifiques. On peut obtenir des CAR en couplant des fragments d'anticorps capables de reconnaître des antigènes tumoraux à des voies intracellulaires acheminant des signaux, puis en les introduisant dans les cellules T. Récemment, deux agents thérapeutiques de cellules CAR-T autologues (Kymriah™ et Yescarta™) ont été autorisés par la FDA pour le traitement de tumeurs malignes à cellules B exprimant CD19 chez des patients pédiatriques et adultes. Pour le Kymriah™, le taux de réponse global était de 83 % et pour Yescarta™, il était de 72 %. Bien que les CAR soient manifestement utiles pour le traitement de maladies hématologiques malignes, ils ne peuvent être utilisés sur des tumeurs solides que de façon limitée, principalement en raison du manque d'antigènes spécifiques des tumeurs et des considérations de sécurité qui en découlent ainsi que de la faible pénétration des tissus.

Enfin, les progrès de la génomique et de la transcriptomique permettent une caractérisation plus précise des cellules cancéreuses et de leur micromilieu. L'identification d'antigènes tumoraux spécifiques a favorisé le développement de vaccins basé sur la présentation de ces antigènes par les cellules dendritiques des patients. Après un chargement *in vitro* avec des antigènes suivi d'une maturation, ces cellules sont injectées au patient avec ou sans cellules T stimulées afin de déclencher une réponse immunitaire. Le Provenge™ (Sipuleucel-T), le premier vaccin contre le cancer autorisé par la FDA en 2010, a été développé en appliquant ce principe. Concernant les vaccins contre le cancer, les deux principaux facteurs limitants résident cependant dans l'antigénicité généralement faible des antigènes cibles et dans la forte hétérogénéité des tumeurs. Des approches de séquençage de nouvelle génération ont contribué à l'identification de «néo-antigènes» tumoraux spécifiques émergents, qui présentent un intérêt croissant comme des structures cibles potentielles de l'immunothérapie des cancers. À l'avenir, il sera possible de réaliser une conception de vaccin contre le cancer plus précise grâce à la caractérisation détaillée du spectre de néo-antigènes tumoraux spécifiques au patient, associée à une prédiction reposant sur une formule algorithmique de l'immunogénicité de tels néo-antigènes. De telles approches font également l'objet des études suisses actuellement en cours.

### 10.3. Nouveaux domaines d'application de la médecine personnalisée en oncologie

Les progrès scientifiques dans la caractérisation des facteurs systémiques qui influencent le déroulement de la progression d'un cancer et de la réponse au traitement font émerger un nombre croissant de déterminants qu'il faut prendre en compte dans la médecine personnalisée en général et dans ce que l'on appelle l'oncologie de précision en particulier. Récemment, plusieurs études ont par exemple démontré l'existence d'une relation entre le microbiome intestinal et l'efficacité des immunothérapies des cancers. Une analyse du microbiome avant un traitement avec des inhibiteurs de point de contrôle pourrait ainsi fournir des indices permettant de savoir si le statut immunologique d'une patiente est propice à une réponse immunitaire antitumorale favorable. Il a également été mis en évidence, en se référant étroitement à ce concept, que les habitudes alimentaires ou une comorbidité associée, telle que l'obésité, peuvent avoir une influence déterminante sur la régulation de la réponse à des traitements contre le cancer. Il a été prouvé dans un deuxième temps que la comorbidité et les médicaments qui s'y rapportent – par exemple des stéroïdes ou des antibiotiques – peuvent affecter l'efficacité des immunothérapies chez de nombreuses patientes. De nouvelles études ont également fourni des informations fondamentales sur le développement temporel et spatial d'une tumeur proliférante et elles ont donc contribué à la compréhension de l'hétérogénéité inter- et intraindividuelle ainsi que du développement de résistances au traitement. Afin de toujours offrir «le bon traitement au bon moment à la bonne personne», une planification bien conçue et une évaluation minutieuse des thérapies combinées, de leur dosage et de leur chronologie sont donc indispensables.

Le fait que toutes ces approches ont déjà une certaine influence sur les soins cliniques de routine suggère que la complexité des décisions thérapeutiques devrait encore s'intensifier. Il convient donc de trouver une approche interdisciplinaire et interprofessionnelle qui fait le lien entre la recherche fondamentale et clinique et la pratique. Compte tenu de ces éléments, plusieurs centres oncologiques suisses ont déjà créé des «tumorboards»; de plus, des initiatives telles que le Swiss Personalized Health Network doivent favoriser le développement de projets de recherche dans cette spécialité. La complexité et le haut degré d'individualisation dans le contexte de l'oncologie personnalisée et de l'oncologie de précision rendent l'éducation et l'information des patients et la communication encore plus importantes. Par exemple, la procédure visant à recueillir le consentement éclairé peut nécessiter davantage d'attention et elle ne doit pas uniquement reposer sur des informations générales. De nombreux problèmes

de communication présentent cependant des similitudes avec les problèmes de communication généraux rencontrés en oncologie et en médecine de précision (voir également chapitre 16). Lorsque les professionnels de la santé annoncent de mauvaises nouvelles, ils doivent donner de l'espoir et s'assurer qu'une décision appropriée commune puisse être prise pour ou contre les traitements correspondants.

Pour tirer pleinement profit de la médecine personnalisée, on peut recourir aux «4 P» comme principes directeurs, auxquels s'ajoute un cinquième P spécifique à l'oncologie:

- **Prédictif**: détermination du risque de maladie, du pronostic ou de la réponse à un certain traitement;
- **Personnalisé**: adaptation des thérapies aux risques individuels ou à l'état de santé du patient individuel ou de populations de patients spécifiques;
- **Préventif**: orientation vers la santé/le bien-être; prévention/atténuation des conséquences de la maladie;
- **Participatif**: implication des patients, des fournisseurs de prestations ainsi que des financeurs et des décideurs;
- **Psycho-cognitif**: prise en compte des aspects psychologiques, cognitifs, émotionnels et sociaux chez les patients et leurs proches.

## Chapitre 11

# Sciences des données dans la médecine personnalisée

La médecine personnalisée cherche à augmenter la probabilité du succès thérapeutique individuel, de réduire le risque d'effets secondaires non souhaitables et de permettre des diagnostics plus précoces et précis ainsi que des mesures de prévention. L'élément clé pour ces améliorations est une stratification haute résolution (à savoir une classification selon des sous-groupes plus homogènes) des individus. Tandis que dans le passé, les indications de thérapie étaient souvent très larges («one drug for all»), la médecine personnalisée tâche d'identifier des groupes de patients plus petits et plus spécifiques qui seront ensuite traités de la même manière, ce qui peut aboutir au groupe d'une seule personne, à savoir à la thérapie individualisée. Cette démarche s'applique autant à la médecine somatique qu'à la médecine psychiatrique.

La stratification repose sur des biomarqueurs, à savoir des grandeurs mesurables pour chaque patiente et suffisamment reproductibles et qui permettent de séparer le groupe de patients initialement hétérogène en sous-groupes plus homogènes. De nombreux biomarqueurs sont issus de mesures moléculaires telles que la génomique, la transcriptomique, la protéomique, la métabolomique, etc. ainsi que de procédés d'imagerie tels que l'IRM, la CT, etc. De plus, les données sur le mode de vie, obtenues par exemple avec des ordinateurs vestimentaires («wearables») prennent de plus en plus d'importance. Dans ce contexte, les antécédents médicaux, idéalement compilés dans le dossier numérique du patient et par conséquent disponibles, revêtent aussi une importance particulière.

Comment fait-on concrètement pour détecter des sous-groupes de patients avec des réponses similaires au traitement? Pour cela, il faut identifier les biomarqueurs parmi l'immense variété des données mentionnées plus haut; il faut donc trouver les mesures qui permettent une classification en sous-groupes plus homogènes. Un tel biomarqueur est par exemple HER2. Les patientes souffrant d'un cancer du sein et dont les cellules tumorales surexpriment ce récepteur peuvent être traitées au trastuzumab (Herceptin®), étant donné que la substance active (un anticorps monoclonal) agit spécifiquement contre ce récepteur. Dans le cas où la tumeur ne surexprime pas HER2, le trastuzumab n'aurait pas d'effet positif, et entraînerait au contraire des dommages. Actuellement, la FDA recense environ 160 de tels biomarqueurs pharmacologiques autorisés pour la stratification en fonction de la réponse au traitement.

### 11.1. Signatures de biomarqueurs

Un seul biomarqueur n'est souvent pas suffisant pour obtenir une bonne stratification. De nombreuses maladies sont causées par des modifications moléculaires complexes qui ne peuvent être détectées qu'en combinant plusieurs biomarqueurs. Un exemple d'une telle signature de biomarqueur est le test MammaPrint™, autorisé par la FDA en 2007. Ce test pronostique du cancer du sein est composé de 70 gènes qui prédisent ensemble le développement de métastases et le succès d'une chimiothérapie. La stratification selon un groupe à faible risque et un groupe à haut risque a lieu à l'aide d'un score défini comme la somme pondérée des valeurs d'expression des 70 gènes. La description complète de la signature comprend donc, en plus des 70 gènes, également 70 pondérations et une valeur seuil qui sépare le groupe à faible risque du groupe à haut risque.

Seuls des programmes informatiques sont capables d'établir et d'exploiter les signatures de biomarqueurs complexes, car elles contiennent et combinent un grand nombre de paramètres. Les méthodes de la bio-informatique et de l'intelligence artificielle permettent de développer des algorithmes et des logiciels capables de faire des prédictions sur la base de grandes quantités de données, par exemple de profils moléculaires complets. Cette approche est par exemple utilisée dans les tumorboards moléculaires. De nos jours, l'utilisation de profils d'ADN et d'ARN du génome fait partie de la routine pour le diagnostic et le choix de la thérapie en oncologie. Avant de pouvoir exploiter ces données, il est nécessaire de procéder à une analyse statistique approfondie, car les données «omics» comportent souvent d'importantes erreurs suite à l'amplification et au séquençage. Les profils normalisés sont ensuite intégrés et interprétés ensemble quant aux options de thérapie. Le résultat est communiqué par un expert au tumorboard sous la forme d'un rapport bio-informatique clinique.

## 11.2. Dérivation de modèles prédictifs

Grâce à la bio-informatique et aux sciences des données, il est possible, à partir de volumes importants de données, de dériver des modèles prédictifs qui caractérisent avec une grande précision chaque patient individuel. Les méthodes de l'intelligence artificielle, en particulier celles de l'apprentissage automatique, du «Data Mining» (exploration de données) et celles des statistiques sont utilisées à cet effet. Pour diverses raisons, la découverte de signatures et de modèles de biomarqueurs complexes s'avère être un exercice statistique et arithmétique très difficile. D'une part, les données sous-jacentes sont presque toujours très incomplètes et regorgent d'erreurs à cause des imprécisions de mesure. D'autre part, chaque jeu de données typique contient un nombre de valeurs observées par patient largement supérieur au nombre total de patients. Tandis que le Big Data est généralement simplement associé à un grand volume de données, c'est la grande diversité des données en médecine (par exemple des mesures sur tout le génome, des images composées de nombreux pixels, de longues séries chronologiques fournies par les «wearables») qui complique la détection de schémas. Ainsi, il existe par exemple plus de  $10^{200}$  possibilités pour sélectionner 70 gènes parmi 20'000.

Les procédés d'apprentissage automatique sont des méthodes capables de détecter un ou plusieurs modèles prometteurs parmi ces immenses quantités de données. Dans ce que l'on appelle l'apprentissage automatique contrôlé, ce sont les relations fonctionnelles entre les prédicteurs qui sont apprises. Il s'agit donc des caractéristiques descriptives et d'une variable cible, à savoir de la dimension qui doit faire l'objet de la prédiction. Des variables cibles pertinentes sont des classifications, par exemple en fonction du niveau de risque, des valeurs continues, par exemple en fonction de la gravité de la maladie ou de la durée de survie. Le test MammaPrint™ est donc un modèle linéaire qui établit un classement binaire des tumeurs sur la base de 70 valeurs d'expression génétique. Dans l'apprentissage automatique non contrôlé en revanche, aucune variable cible n'est définie. Le regroupement (*clustering*) consiste par exemple à tenter de regrouper les observations en fonction de leurs caractéristiques afin de former des sous-groupes plus homogènes. Ces deux classes d'apprentissage automatique sont souvent utilisées par la médecine pour identifier des groupes de patients (stratification) et pour construire des modèles prédictifs de la réponse au traitement (prédiction).

### 11.3. Validation

L'exactitude et la précision des prédictions revêtent une grande importance lorsque des modèles d'apprentissage statistiques et automatiques sont utilisés à des fins de diagnostic et de prédiction du succès thérapeutique. Pour estimer la qualité de la prédiction ou de la stratification, il ne suffit pas de se baser simplement sur le même jeu de données qui a servi à construire le modèle. Il est bien connu que cet évaluateur possède une tendance à la surestimation. En d'autres termes, il va suggérer une plus petite erreur que celle à laquelle il faudrait s'attendre sur la base de nouvelles données non encore considérées. C'est pourquoi une telle validation de modèles cliniques comprend les étapes suivantes: (1) une validation interne du jeu de données initial sur la base d'une validation croisée dans le cadre de laquelle une partie des données sont filtrées successivement pour évaluer la précision de prédiction, puis le modèle est appris sur la base des données restantes; (2) une validation externe sur une cohorte indépendante afin d'éliminer le biais éventuel lié à la composition de la cohorte de découverte initiale; et (3) une validation dans le cadre d'une étude prospective clinique en comparaison avec les normes des soins (*Standard of Care*). Étant donné que l'entier processus est très long et onéreux, il n'y a rien d'étonnant à ce qu'il n'existe à ce jour que peu de modèles validés sur le plan clinique.

#### 11.4. Besoins infrastructurels

La bio-informatique et les sciences des données ne peuvent fournir des modèles utiles à la médecine que lorsque les données disponibles sont conformes aux exigences de quantité et de qualité requises. À cet égard, une harmonisation nationale et internationale des différents types de données et systèmes d'information est indispensable. Par ailleurs, des mesures importantes restent à mettre en œuvre pour l'organisation des données, à savoir la collecte et le traitement de données des patients, de données biologiques de base (y compris de bases de données biologiques) et de données «omics», ainsi que pour les processus structurés. Ceux-ci sont censés garantir une interopérabilité nationale de données cryptées venant des hôpitaux et des structures de recherche, et ce, en tenant compte des dispositions légales, de la sécurité des données et des conditions de protection des données toutes deux optimales.

En Suisse, ces défis ont incité la Confédération en 2016 à mandater l'ASSM avec la construction du «Swiss Personalized Health Network, SPHN». Le SPHN crée l'infrastructure qui permettra aux diverses données de santé d'être exploitées par la recherche et l'innovation.

Pour la période 2017–2020, l'action cible la création d'une infrastructure de données coordonnée sur le plan national. Cela permettra d'harmoniser les systèmes d'information locaux et régionaux et de garantir l'interopérabilité des données. Un autre accent est mis sur les systèmes de gestion de données cliniques qui sont censés assurer la sécurité de l'échange de données de patients (par exemple phénotypes des maladies). À long terme, on peut également envisager l'intégration de bases de données publiques, d'études de cohortes et de données de citoyens sains.

#### 11.5. Limites des sciences des données

Bien qu'il existe déjà de nombreux outils de sciences des données à la base de secteurs entiers de l'économie, il subsiste cependant de nombreuses questions, en particulier concernant les sciences des données biomédicales. Dans les applications médicales par exemple, c'est l'interprétabilité des modèles qui présente un intérêt considérable en plus de la qualité de la prédiction ou de la stratification, car elle contribue à améliorer l'acceptation de prédictions basées sur des modèles. Les méthodes de l'apprentissage automatique sont certes bien appropriées à détecter des motifs complexes dans de grands volumes de données et

à faire des prédictions aussi précises que possible, mais elles ne sont pas en mesure d'élucider des liens mécanistiques ou causaux. La plupart du temps, les procédés reposent sur la découverte de corrélations, mais les corrélations n'impliquent généralement aucune causalité. La recherche de signatures de biomarqueurs aboutit par exemple souvent au constat que de nombreuses signatures différentes atteignent le même niveau optimal de qualité de prédiction. Après la découverte du MammaPrint™, on a par exemple découvert 70 autres signatures génétiques de même qualité. Les modèles qui découvrent des procédés d'apprentissage automatique doivent donc toujours être considérés comme des hypothèses qu'il convient ensuite de vérifier à l'aide d'autres méthodes scientifiques (par exemple Randomized Controlled Trials, «essais comparatifs randomisés», Longitudinal Observational Studies, «études longitudinales»).

La médecine personnalisée ne serait pas concevable sans la bio-informatique et les sciences des données. D'importants jeux de données du génome, d'imagerie et du style de vie ainsi que les progrès de l'intelligence artificielle permettent d'espérer que des progrès médicaux puissent être générés à long terme et durablement et aboutir à de meilleures thérapies et à des coûts réduits. Toutefois, la liste des exemples de réussite dans ce domaine est encore relativement courte. Il est probable que cela est, du moins en partie, la conséquence de la complexité moléculaire de nombreuses maladies et également du fait que même les procédés modernes à haut débit ne permettent que des observations très restreintes de ces systèmes.

## Chapitre 12

# Médecine personnalisée et santé publique

Les maladies non transmissibles résultent souvent de l'interaction complexe et permanente entre le hasard et des facteurs exogènes et endogènes. Pour la recherche épidémiologique sur leurs causes et les approches qui peuvent en être déduites pour la prévention primaire, la prédiction du risque et le dépistage précoce, deux aspects sont essentiels: la disponibilité de données longitudinales en lien avec des échantillons biologiques prélevés dans un but prospectif ainsi que le grand nombre d'échantillons. Dans le monde entier, on compte ainsi actuellement de plus en plus d'études à long terme portant parfois sur largement plus de 100'000 participants.

## 12.1. Études d'association du génome illustrées par l'exemple du cancer du sein non familial

Des consortiums internationaux ont étudié le contexte génétique dans l'apparition du cancer du sein non familial dans le cadre d'études d'association pangénomique (GWAS) (voir chapitre 7.5.4.). Ces études cas-témoin faisaient le plus souvent partie d'études à long terme. Dans le cadre de ces études, on a comparé plus de 1 Mio. de variantes génétiques entre des femmes avec et sans cancer du sein. À ce jour, les analyses de plus de 100'000 femmes avec et sans cancer du sein ont permis d'identifier plus de 70 variantes génétiques de risque. Chaque variante individuelle n'augmente que légèrement le risque de maladie, sa pénétrance est donc faible. Les polymorphismes associés ne sont que très rarement directement causaux, mais ils servent d'indicateur de la présence, à proximité sur le même chromosome, d'une variante avec un effet biologique. Le principe sous-jacent, celui du déséquilibre de liaison (*Linkage Disequilibrium*, LD) (voir chapitre 7.2.), permet d'étudier l'influence des variantes génétiques fréquentes sur la santé en s'appuyant sur environ 300'000 mutations dites de substitution.

Le bénéfice clinique direct des variantes génétiques fréquentes (prévalence >5 %) à faible pénétrance identifiées pour le cancer du sein reste cependant encore limité. S'il est alors traduit en un score de risque, la connaissance du contexte génétique d'une femme pourrait à l'avenir permettre de personnaliser le conseil en matière de mammographie, par exemple en ce qui concerne le rapport risque-avantage d'un examen de dépistage et de l'âge optimal pour la mammographie de base. Les résultats de GWAS et la connaissance de la fonction des gènes associés à des maladies fournissent cependant surtout des indications importantes sur de nouveaux processus biologiques dans le développement de maladies. Les analyses des interactions gènes-environnement permettent également de mieux comprendre les mécanismes pathologiques (par exemple les interactions entre le travail de nuit et des polymorphismes des gènes de l'horloge circadienne; les interactions entre le score de cancer polygénique du sein et la consommation d'alcool). Enfin, dans le cadre de la randomisation mendélienne (MR; une étude randomisée contrôlée «fournie par la nature»), les variantes génétiques servent directement à une compréhension causale des facteurs de risque. Les variantes génétiques comme par exemple celles qui ont un effet sur l'indice de masse corporelle (IMC) sont distribuées de manière randomisée dans les gamètes pendant la méiose, puis transmises à la descendance après la fertilisation. Contrairement à la relation entre le cancer du sein et l'IMC mesuré, si certaines conditions sont remplies, la relation par rapport à l'IMC déterminé génétiquement n'est pas perturbée par des variables confusionnelles. Ainsi, des

approches de MR ont permis de mettre en évidence, qu'indépendamment du statut ménopausique, le surpoids protège contre le développement d'un cancer du sein, mais qu'il réduit également le délai de survie après un cancer du sein.

## 12.2. Études à long terme et recherche sur le concept de l'exposome en rapport avec les risques modifiables pour la santé

Du point de vue de la santé globale, la prévention primaire et le dépistage précoce des maladies revêtent une grande importance. Cela suppose une bonne compréhension, si possible causale, des risques modifiables concernant le style de vie ainsi que l'environnement physique et social.

Ce n'est que dans de très rares cas que des variantes génétiques fréquentes permettent d'expliquer une grande partie des différences au niveau de la distribution de la santé. Ainsi, deux variantes génétiques d'ApoL1 relativement fréquentes dans la population noire américaine augmentent le risque d'une maladie rénale terminale par un facteur de 7 à 10. À ce jour, les prédictions personnalisées du risque polygénique de développer des maladies liées à l'âge et des maladies chroniques ne sont en général pas meilleures que les algorithmes non génétiques comme on en utilise depuis des années également pour le cancer du sein.

En épidémiologie, la recherche sur les risques modifiables pose des défis encore plus grands que la recherche de gènes associés à des maladies, car elle doit rechercher un grand nombre de petits risques interagissant les uns avec les autres et elle est confrontée à de nombreux facteurs perturbateurs. La causalité des effets à long terme de contaminants environnementaux ne peut être étudiée ni par des études d'intervention randomisées ni par des randomisations mendéliennes. L'étude à long terme de grandes cohortes associée à un échantillonnage prospectif reste donc la technique de référence. Les participants à l'étude sont interrogés et mesurés de manière récurrente par rapport à différents risques endogènes et exogènes pendant de nombreuses années et avant la manifestation de maladies. Ce n'est que des années après, que l'on teste ces risques par rapport à leur association à l'apparition de nouvelles maladies que les participants développent en vieillissant. Une telle conception d'étude permet d'illustrer toute la complexité des facteurs liés au style de vie et à l'environnement, qui sont en permanente mutation. La longue durée d'observation tient au moins en partie compte du fait que les maladies chroniques et donc les modifications de molécules, de cellules et d'organes qui y sont liées ont souvent débuté longtemps avant, souvent même *in utero*. Pour revenir aux causes du cancer du sein: la grande étude de

cohorte sur des infirmières aux États-Unis (Nurses' Health Study, voir [www.nurseshealthstudy.org](http://www.nurseshealthstudy.org)), qui a consisté à examiner à plusieurs reprises sur une période de plus de 40 ans plus de 120'000 femmes (et ensuite également leurs descendantes), a permis de formuler d'importantes recommandations de santé visant à réduire le risque de cancer du sein.

L'interférence causale, à savoir la déduction de relations de cause à effet reste un grand défi de l'épidémiologie observatrice, et les nouvelles technologies contribuent à la perfectionner. À l'heure actuelle, des capteurs, des systèmes d'informations géographiques et des applications permettent de mesurer et d'évaluer avec précision l'exposome exogène, à savoir la diversité d'influences différentes auxquelles le corps est exposé. Il est ainsi possible aujourd'hui de porter des dispositifs de mesure de l'air ou du bruit, de détecter l'activité corporelle à l'aide d'accéléromètres, de mesurer le rythme du sommeil par la polysomnographie et de photographier la nourriture quotidienne. Les symptômes de maladies, les infections et les chutes peuvent être notées régulièrement dans des applications, puis transmises automatiquement à un centre d'études. L'exposome endogène composé de millions de molécules propres au corps ou de celles absorbées par le corps peut être mesuré avec précision dans des échantillons biologiques tels que le sang, l'urine, les selles ou l'air expiré (biomarqueurs spécifiques ou non comme le métabolome; le microbiome fécal; le méthylome d'ADN; le transcriptome; le protéome; le lipidome). Les procédés moléculaires ou les procédés d'imagerie permettent un diagnostic précoce et une classification plus précise du phénotype.

### 12.3. Cohortes de citoyens et médecine personnalisée

Dans les années à venir, la médecine personnalisée va découvrir de nouveaux biomarqueurs composés de molécules ou d'images qui seront prometteurs pour la prédiction du risque d'une maladie ou pour le dépistage précoce. Le bénéfice de ces biomarqueurs, qu'il soit clinique ou pour la santé publique, ne peut être étudié de manière non altérée que si le matériel biologique est prélevé dans un but prospectif longtemps avant le développement de la maladie. Cette nécessité n'existe pas pour les biomarqueurs génétiques, car ils ne sont, par principe, pas modifiés par la maladie et que le problème de causalité inverse (*Reverse Causation*) ne se pose pas.

Pour conclure, nous nous intéressons à un autre exemple concernant le cancer du sein: la sensibilité et la spécificité d'un nouvel algorithme pour le pronostic du risque de cancer du sein basé sur la densité en mammographie doivent d'abord être testées sur une grande cohorte avant que celui-ci ne puisse être admis pour la pratique clinique. Aux États-Unis, l'Initiative pour la médecine de précision (*Precision Medicine Initiative*) a reconnu l'importance de disposer d'une grande population de référence. Par conséquent, elle a fait de la création de la cohorte «All of Us» comptant un million de citoyens le pilier central et de loin le plus onéreux de la recherche (<https://allofus.nih.gov/>).

## Chapitre 13

# Conseil génétique

Dans l'espace germanophone, la notion de conseil génétique («*genetic counseling*» en anglais) désigne la consultation médicale dans le cadre d'une consultation génétique. Le but du conseil génétique est de détecter des maladies ou des risques de maladies génétiques et donc potentiellement héréditaires et de présenter aux personnes concernées, dans un langage compréhensible par des non-spécialistes, les questions et conséquences qui en découlent (y compris l'offre de tests génétiques ou génomiques et leurs résultats). La rapidité de l'évolution technologique dans le domaine de la médecine génomique a contribué à rendre les conseils génétiques plus complexes et plus chronophages. La qualification de la pathogénicité et des résultats peu clairs ainsi que l'identification des découvertes fortuites constituent un défi majeur. Le principal objectif de tout conseil génétique est la communication non directive, donc la transmission de l'information sur la génétique de telle manière que la personne concernée puisse prendre sa décision librement pour ou contre un test génétique quel que soit son niveau d'études et en conformité avec ses propres convictions philosophiques, religieuses et éthiques. Une autre caractéristique qui différencie le conseil génétique des autres consultations médicales est la prise en compte obligatoire et conséquente d'une approche visant l'ensemble de la famille au-delà de la patiente individuelle.

La Loi sur l'analyse génétique humaine (LAGH) exige de procéder à un conseil génétique avant et après chaque diagnostic génétique (voir chapitre 14.1.). En Suisse, le conseil génétique est une activité médicale à la charge de l'assurance de base au titre de prestation obligatoire.

### 13.1. Déroulement du conseil génétique

Le conseil génétique comprend les étapes suivantes, parmi lesquelles certaines peuvent demander plus ou moins de temps en fonction de la situation initiale:

- recueil et demande des attentes de la personne sollicitant un conseil;
- élaboration d'un arbre généalogique sur au moins trois générations;
- enregistrement de l'anamnèse personnelle de la personne et de ceux de tous les membres de la famille concernés (en fonction de la situation, des documents médicaux doivent être organisés à cet effet);
- évaluation clinique approfondie de la patiente (y compris des dysmorphies et malformations) devant le contexte de la problématique spécifique;
- délimitation par rapport à des causes non génétiques y compris aux effets d'influences extérieures;
- pose de l'indication et de l'information de la patiente sur les analyses génétiques/génomiques possibles y compris leurs pertinences, limites, possibilités de découvertes peu claires et/ou fortuites ainsi que sur les conséquences financières;
- assistance à la prise de décision individuelle en cas de consentement en faveur d'analyses génétiques;
- interprétation et discussion des résultats et de leur signification individuelle pour la personne sollicitant un conseil;
- information concernant les mesures de prévention et/ou les stratégies de traitement, souvent par une approche multidisciplinaire;
- perspectives de tests de diagnostic supplémentaires (comme par exemple un diagnostic prénatal et/ou préimplantatoire);
- calcul et informations concernant les risques de maladie pour d'autres membres de la famille;
- information sur les associations de patients et d'autres offres de soutien;
- information sur la nécessité d'une réévaluation génétique médicale.

### 13.2. Domaines d'application

Les maladies génétiques et les problématiques génétiques et médicales qui y sont liées s'observent dans pratiquement toutes les spécialités et elles peuvent être diagnostiquées chez toutes les classes d'âge. Les patientes sont orientées vers un conseil génétique en particulier pour les raisons suivantes:

- 1) Patientes souffrant d'un problème chronique, complexe, jusque-là non diagnostiqué, ou présentant des maladies syndromiques, des malformations et des

troubles du développement et chez qui il existe une suspicion de cause génétique. Les progrès du séquençage à haut débit moléculaire (HTS) permettent de multiplier et d'accélérer les réponses fournies à ce groupe de patients et à leurs familles. Le grand défi reste cependant l'interprétation de constatations peu claires qui nécessitent éventuellement des études de ségrégation familiale et l'attente de nouvelles découvertes scientifiques dans le but de réduire la marge d'incertitude. Les patients/familles individuels peuvent être amenés à vivre pendant plusieurs années dans une situation de doute diagnostique, ce qui peut être très pénible. De plus, il convient d'attirer l'attention sur la possibilité de découvertes fortuites. Il est tout à fait essentiel, dans le cadre du conseil génétique, d'attirer l'attention sur ces problématiques potentielles avant une analyse génétique, ce qui permet d'identifier les patientes ou les familles qui ne souhaitent pas connaître les constatations peu claires ou les découvertes fortuites.

- 2) Patientes juste avant et/ou après le diagnostic d'une maladie monogénique, souvent grave et rare. Dans ce cas, il est particulièrement important d'expliquer clairement le taux de détection de mutations, car il est fréquent pour les maladies monogéniques hétérogènes que tous les gènes pathologiques ne soient pas (encore) connus. Ici aussi, la possibilité de constatations peu claires existe.
- 3) Proches de patientes du groupe 1 ou 2 pour lesquels le risque de développer une maladie héréditaire familiale doit être clarifié, également recommandations en faveur d'examen préventifs (s'ils existent), mais aussi mise en garde contre les aléas en l'absence de thérapie curative.
- 4) Situations de conseil génétique prénatal dans lesquelles une maladie certaine ou potentielle du fœtus a été détectée qui nécessite un entretien approfondi concernant le tableau clinique attendu et les options thérapeutiques (y compris les possibilités d'une interruption de grossesse).

### 13.3. Health risk counseling

L'élargissement du conseil génétique à l'information sur la stratification du risque nécessite de nouveaux modèles d'information adaptés aux besoins des patients. Ici, l'accent se déplace des malades et des membres de leurs familles vers les sujets sains présentant des découvertes de génétique moléculaire fortuites et qui s'avèrent être des porteurs de maladies récessives. Concernant les

couples où les deux partenaires sont porteurs sains d'une mutation du même gène pathologique récessif, il s'agira principalement d'informations de planning familial, y compris sur le diagnostic prénatal et/ou préimplantatoire. Ces couples constituent un nouveau groupe de personnes sollicitant un conseil, car ils n'ont aucune expérience personnelle de la maladie en question. En ce qui concerne les découvertes fortuites, celles-ci portent typiquement sur des maladies monogéniques pertinentes sur le plan médical avec une pénétrance élevée (par exemple les mutations du gène BRCA1 ou 2), sur des informations pharmacogénétiques pertinentes concernant le métabolisme des médicaments ainsi que sur des prédispositions (SNP) à des maladies multifactorielles. L'existence ou non de mesures préventives et/ou thérapeutiques sera essentielle pour l'identification de maladies monogéniques. Le conseil génétique aura la tâche d'accompagner les personnes dans le cadre d'une collaboration multidisciplinaire vers une prise de décision cohérente pour elles-mêmes. Concernant l'identification de SNP responsables de maladies multifactorielles, il est nécessaire pour la plupart de ces maladies, que d'autres progrès scientifiques, en particulier dans le domaine des interactions gène-environnement et gène-gène, soient accomplis avant que l'utilisation d'une «évaluation des risques» pertinente puisse être envisagée sur le plan clinique.



### III Aspects légaux, éthiques et psychosociaux de la médecine personnalisée

## Chapitre 14

# Bases juridiques de la médecine personnalisée

L'objectif de la médecine personnalisée est de perfectionner et d'optimiser la prise en charge des patients en matière de prévention, de diagnostic et de décisions thérapeutiques. Pour ce faire, afin d'atteindre une augmentation conséquente des connaissances médicales avec un degré élevé de détails, il est nécessaire de collecter et de générer une multitude de données génétiques, biochimiques et cliniques, ce qui est facilité par les technologies disponibles aujourd'hui. Cela engendre en même temps une immense complexité et des défis (éventuellement même une surcharge) concernant le traitement et l'interprétation des données de la part des professionnels de santé ainsi que le traitement des informations et le processus décisionnel chez les patients. Il est nécessaire de prendre en compte ces évolutions, non seulement sur le plan médical, mais également sur le plan de la formation de base, du perfectionnement et de la formation continue ainsi que sur le plan juridique et éthique.

En Suisse, la réglementation juridique pour la collecte, la gestion et l'utilisation de données ainsi que la protection des données en vue de leur exploitation dans le domaine médical et aux fins de recherche est régie par plusieurs textes légaux; les quatre textes les plus pertinents sont présentés ci-après.

### 14.1. Loi sur l'analyse génétique humaine (LAGH)<sup>4</sup>

Les conditions pour la réalisation d'analyses génétiques, la manipulation des échantillons ainsi prélevés et des données qui en résultent relèvent en Suisse de la LAGH, qui est entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> avril 2007 et qui règle les conditions auxquelles des analyses génétiques peuvent être réalisées dans les domaines:

- de la médecine,
- du travail, de l'assurance et de la responsabilité civile ainsi que
- pour l'établissement de profils d'ADN visant à déterminer la filiation ou l'identité d'une personne.

La loi a pour but d'assurer la protection de la dignité humaine et la personnalité dans le cadre d'analyses génétiques et prénatales, de prévenir les analyses génétiques abusives et l'utilisation abusive des données génétiques ainsi que de garantir la qualité des analyses et de l'interprétation de leurs résultats.

Depuis l'entrée en vigueur de la loi, la situation de départ a fondamentalement changé si bien que la LAGH actuellement en vigueur ne répond plus à la situation actuelle. Le Parlement a donc chargé le Conseil fédéral de réviser la loi. Et, le 15 juin 2018, le Conseil national et le Conseil des États ont adopté la LAGH révisée<sup>5</sup>. Désormais, le champ d'application concerne également les analyses génétiques en dehors du domaine médical. Cette catégorie est en outre sous-divisée en un groupe d'analyses génétiques visant à déterminer des caractéristiques sensibles de la personnalité telles que, par exemple, des caractéristiques physiologiques dont la connaissance peut avoir une influence sur le mode de vie ou le caractère, ainsi qu'en un groupe d'autres analyses génétiques aux propriétés non particulièrement sensibles (par exemple la composition du cérumen, le comportement par rapport au tabagisme, l'assortiment de partenaires).

Les principaux contenus de la LAGH sont résumés ci-après:

**Règles et principes généraux qui sont valables pour toute la loi:** Afin de prévenir les abus et la discrimination (art. 1, art. 4) tout en exploitant les possibilités à disposition, le principe à l'autodétermination est appliqué qui contient aussi bien le Droit à l'information (art. 7) que le Droit de ne pas être informé (art. 8) et qui nécessite en amont des informations approfondies définies quant à leur contenu (art. 6). Un principe général valable pour tous les champs d'application et qui est nouveau est la demande de limiter autant que possible la production d'informations excédentaires accumulées dans le cadre d'analyses génétiques (art. 9). Ce chapitre règle également la protection des échantillons et des données génétiques (art. 10), leur conservation (art. 11) et leur utilisation à d'autres fins (art. 12), les autotests génétiques (art. 13) ainsi que l'admissibilité d'analyses génétiques dans des cas particuliers, à savoir chez des personnes incapables de discernement (en particulier chez des enfants), dans le cadre d'analyses prénatales et chez des personnes décédées (art. 16–18).

5 [www.bag.admin.ch/bag/fr/home/medizin-und-forschung/genetische-untersuchungen/aktuelle-rechtsetzungsprojekte1.html](http://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/medizin-und-forschung/genetische-untersuchungen/aktuelle-rechtsetzungsprojekte1.html)

**Règles pour les analyses génétiques dans le domaine médical:** Sont concernées les analyses génétiques diagnostiques, présymptomatiques et prénatales, les analyses prénatales visant à évaluer un risque, les analyses visant à établir un planning familial ainsi que les analyses réalisées dans le but de déterminer les effets d'une thérapie envisagée. Dans le domaine médical, le consentement (art. 5) pour une analyse génétique présymptomatique ou prénatale ainsi que celui pour un planning familial (art. 22) doit avoir lieu par écrit. En plus des principes généraux ci-dessus concernant l'information (art. 6), d'autres obligations de conseil et d'information sont mentionnées (art. 21–23). Avant la réalisation de toute analyse génétique, la personne concernée (ou la personne habilitée à la représenter) doit en outre être informée que des informations dépassant le but de l'analyse peuvent éventuellement être découvertes. Ce sont ce que l'on appelle des découvertes fortuites ou des informations excédentaires (art. 9, art. 27). La personne concernée décide quelles informations doivent lui être communiquées. Les analyses génétiques dans le domaine médical ne peuvent être prescrites que par un médecin qui est habilité à exercer son activité sous sa propre responsabilité professionnelle et qui possède un titre postgrade fédéral dans le domaine de spécialisation dont relève l'analyse concernée ou une qualification particulière dans le domaine de la génétique humaine; le Conseil fédéral peut limiter ou élargir ces exigences par ordonnance (art. 20).

**Réalisation d'analyses génétiques (art. 28, art. 29):** La LAGH prévoit différentes mesures afin d'atteindre les objectifs de la loi, de prévenir les abus et de garantir la qualité. Quiconque réalise des analyses cytogénétiques ou génétiques moléculaires doit obtenir une autorisation de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), qui doit être renouvelée tous les 5 ans. L'octroi de l'autorisation peut intervenir si les conditions suivantes sont remplies: le chef de laboratoire qui exerce la surveillance directe doit posséder un titre postgrade de la FAMH ou de pathologiste moléculaire, et la moitié du personnel de laboratoire mandaté pour réaliser les analyses génétiques doit posséder un diplôme reconnu sur le plan fédéral en tant que technicien/ne en analyses biomédicales ou laborantin/e en biologie CFC ou un titre de formation universitaire en biologie, biochimie, chimie, microbiologie ou médecine humaine, dentaire ou vétérinaire ou bien pharmacie. De plus, les espaces et installations de laboratoire doivent être conçus et équipés de sorte que les analyses génétiques puissent être réalisées conformément aux normes de qualité exigées et à un système de gestion de la qualité (QMS). Les laboratoires agréés sont inspectés régulièrement par les autorités compétentes, si nécessaire également de manière non annoncée, afin de vérifier le respect des obligations légales. Le laboratoire est tenu d'établir un rapport d'activité annuel à l'intention de l'OFSP dans lequel il précise le nombre et le type d'analyses

réalisées ainsi que les mesures garantissant le contrôle et l'assurance-qualité (y compris la participation à des essais circulaires externes).

**Règles concernant les analyses génétiques en dehors du domaine médical:** En plus des règles générales concernant l'information (art. 6), la loi exige ici que la personne concernée doit être informée de l'identité du laboratoire qui réalise l'analyse génétique et de celles des entreprises et des laboratoires à l'étranger qui participent à la réalisation de l'analyse ou traitent les données génétiques (art. 32). L'information (pas le consentement) doit être transmise par écrit et un spécialiste doit pouvoir être contacté pour répondre à la personne concernée en cas de questions. De plus, seuls les résultats pertinents au regard du but de l'analyse peuvent être communiqués à la personne (art. 33: Interdiction de communiquer des informations excédentaires). Certaines exigences supplémentaires s'appliquent aux analyses génétiques réalisées dans le but de déterminer des caractéristiques particulièrement sensibles: ces analyses ne peuvent être prescrites que par des professionnels de la santé, le prélèvement de l'échantillon doit avoir lieu en présence de la personne ayant prescrit l'analyse et le laboratoire mandaté pour la réalisation de l'analyse doit posséder une autorisation de l'OFSP selon l'article 28.

**Règles pour les analyses génétiques dans le cadre du travail, des assurances et de la responsabilité civile:** Les employeurs et les institutions d'assurance ne peuvent ni exiger la réalisation d'analyses génétiques en dehors du domaine médical, ni demander ou utiliser des données génétiques non pertinentes du point de vue médical (art. 37).

Les analyses génétiques prescrites en lien avec un rapport de travail ne peuvent être réalisées que dans le but de déterminer des caractéristiques ayant un rapport avec le poste concerné (art. 38). De plus, ni l'employeur ni son médecin-conseil ne peut exiger la réalisation d'analyses génétiques présymptomatiques ou demander ou utiliser de telles données provenant d'analyses réalisées antérieurement (art. 39), à l'exception d'analyses visant à prévenir les maladies professionnelles ou les accidents (art. 40).

Concernant les assurances, le principe s'applique selon lequel une institution d'assurance ne peut, en vue de l'établissement d'un rapport d'assurance, ni exiger la réalisation d'une analyse génétique présymptomatique ou prénatale, ni demander la divulgation de données provenant d'analyses génétiques réalisées antérieurement ou utiliser de tels résultats. Cela concerne toutes les assurances sociales (par exemple l'assurance maladie obligatoire), la prévoyance profes-

sionnelle, les assurances vie et invalidité privées jusqu'à une certaine somme d'assurance et les assurances indemnités journalières (art. 42, art. 43). À part cela, les assurances privées, en particulier les assurances maladie complémentaires, en vue de l'établissement d'un rapport d'assurance, sont autorisées sous certaines conditions à demander des données génétiques provenant d'analyses présymptomatiques réalisées antérieurement et d'utiliser de telles données; dans ce contexte, le médecin n'a le droit de communiquer à l'institution d'assurance que le groupe de risque dans lequel le preneur d'assurance doit être classé (art. 44).

**Commission fédérale pour l'analyse génétique humaine (CFAGH):** Conformément à l'article 35 de la loi encore en vigueur ou de l'article 54 de la loi révisée, le Conseil fédéral institue une Commission fédérale pour l'analyse génétique humaine (CFAGH). Elle a pour mission d'émettre des recommandations concernant les analyses génétiques et d'épauler à titre consultatif différentes instances, en particulier le Conseil fédéral ainsi que les autorités fédérales et cantonales. Elle établit les critères régissant le contrôle de la qualité d'analyses génétiques, sur demande de l'OFSP, elle donne son avis sur les demandes d'autorisation, elle participe aux mesures de surveillance, elle suit l'évolution scientifique et pratique dans le domaine des analyses génétiques, elle émet des recommandations et signale les lacunes de la législation dans ce domaine. La commission présente chaque année un rapport d'activité au Conseil fédéral.

## 14.2. Loi sur l'assurance-maladie (LAMal)<sup>6</sup>

La Loi fédérale sur l'assurance-maladie (LAMal) est entrée en vigueur en 1994, mais elle subit annuellement certaines adaptations et modifications (le lien en bas de la page correspond à la version de la loi en vigueur au 01.01.2018). La LAMal régit l'assurance maladie sociale qui comprend l'assurance obligatoire des soins (AOS) et une assurance indemnités journalières facultative et accorde des prestations en cas de maladie, d'accident et de maternité. La condition générale pour la prise en charge des coûts par l'AOS est la démonstration de l'efficacité, de l'adéquation et du caractère économique d'un examen ou d'un traitement (évaluation dite EAE), ce qui est censé garantir un droit des prestations raisonnable et efficace. Les analyses polygéniques et, par conséquent, la plus grande partie de la médecine personnalisée ne présentent que rarement une efficacité suffisante, si bien qu'elles échouent très souvent à l'épreuve de l'éva-

luation EAE. De plus, même des tests génétiques efficaces subissent souvent un refus malgré le caractère de prestation obligatoire au motif que des analyses prédictives ne seraient pas rentables tant que le défaut génétique ne peut pas être soigné. Cela signifie que la médecine personnalisée soulève d'importantes questions juridiques (consentement éclairé, risque de discrimination et d'abus, prise en charge des coûts par l'AOS) et qu'il est nécessaire de discuter et de vérifier dans quelle mesure la médecine personnalisée peut et doit être gérée par la LAMal. Il convient d'atteindre une gestion des prestations qui réponde à la fois aux besoins des assurés et des assurances.

### **14.3. Loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH)<sup>7</sup>**

La Loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH) est entrée en vigueur en 2014. Elle régit la réutilisation de données et d'échantillons de patients à des fins de recherche (utilisation secondaire). La loi a pour but de protéger la dignité, la personnalité et la santé de l'être humain dans le cadre de la recherche, de garantir la qualité de ces recherches et de garantir leur transparence. Une recherche sur l'être humain ne peut être réalisée que si la personne concernée a donné son consentement après avoir été suffisamment informée ou si elle n'a pas exercé son droit d'opposition après avoir été informée de manière correspondante. De plus, la personne concernée peut à tout moment refuser ou révoquer son consentement sans avoir à justifier sa décision. Les exigences concernant le consentement sont plus ou moins sévères selon qu'il s'agit de données génétiques ou non génétiques et si un lien avec des données personnelles peut être établi (données non cryptées, cryptées/réversibles ou anonymisées/irréversibles). Concernant les données non génétiques non cryptées ainsi que les données et échantillons génétiques cryptés, la LRH prévoit un consentement général permettant leur réutilisation dans des projets de recherche futurs encore indéterminés, si bien qu'il n'est pas nécessaire de recueillir à posteriori le consentement pour chaque projet de recherche individuel.

Aucune autorisation spécifique n'est requise pour l'exploitation de biobanques après qu'une proposition correspondante dans l'avant-projet de loi sur la recherche avec des êtres humains ait été évaluée négativement par les milieux de la recherche et de l'industrie; il a été avancé entre autres qu'étant donné la vitesse très élevée de l'évolution technique dans le domaine des biobanques, il serait souhaitable de mettre en place une autorégulation. Il convient de noter que

<sup>7</sup> [www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20061313/index.html](http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20061313/index.html)

sur le plan international, la Déclaration de Taïpeh a été adoptée par l'Association médicale mondiale en octobre 2016. En s'adressant principalement aux médecins ainsi qu'aux collaborateurs de biobanques, elle vise une autorégulation des biobanques. La déclaration contient des modalités concernant les droits des patients, l'organisation et le fonctionnement de biobanques.

#### 14.4. Loi sur la protection des données (LPD)<sup>8</sup>

Les informations et données collectées dans le cadre de la médecine personnalisée, voire toutes les données qui décrivent de près ou de loin l'état de santé d'une personne ou qui peuvent l'influencer, sont par définition des données très personnelles et sensibles. Il est donc essentiel de les protéger. En raison de la rapidité des évolutions technologiques, la Loi fédérale sur la protection des données (LPD) actuellement en vigueur n'est désormais plus adaptée. C'est pourquoi le Conseil fédéral souhaite adapter la LPD en fonction des modifications technologiques et sociétales et améliorer en particulier la transparence du traitement des données; il souhaite également renforcer l'autodétermination des personnes concernant leurs données en les informant de la collecte de tout type de données et que les principes de protection des données soient déjà respectés au stade de planification de projets. La révision a également pour but d'harmoniser la législation suisse en matière de protection des données par rapport aux exigences du règlement (UE) 2016/679 si bien que l'UE continue à reconnaître la Suisse comme un État tiers garantissant un niveau de protection des données adéquat et que les flux transfrontaliers de données restent possibles à l'avenir. Cette révision devrait être achevée d'ici fin 2019.

#### 14.5. Règles internationales

Le concept de la médecine personnalisée reflète une évolution globale qui nécessite une collaboration internationale et interprofessionnelle. Le nouveau règlement relatif à la protection des données de l'UE entré en vigueur le 25 mai 2018 dans toute l'Union Européenne doit également être compris en ce sens. Il sert à la protection des personnes physiques par rapport au traitement de données personnelles, au renforcement des droits individuels ainsi qu'à la libre circulation de ces données et doit permettre aux citoyens et citoyennes de l'UE d'exercer un meilleur contrôle sur leurs données personnelles sur Internet.

En décembre 2016, le Conseil de l'OCDE a adopté une recommandation concernant la «Health Data Governance» (gouvernance des données de santé), dans laquelle les pays membres sont invités à élaborer et à appliquer un concept de la «Health Data Governance» qui favorise la disponibilité et l'utilisation de données de santé dans l'intérêt public tout en garantissant la protection de la vie privée ainsi que la sécurité des données. L'OCDE recommande également que les États membres soutiennent la coopération transfrontalière dans ce domaine afin de faciliter l'échange de données.

## Chapitre 15

### Aspects éthiques de la médecine personnalisée

L'un des dangers de la médecine personnalisée est de ne plus s'orienter que sur les informations pouvant être standardisées et exprimées en données et en chiffres; la patiente serait alors réduite à ses particularités biologiques ou génétiques et ses valeurs et préférences personnelles ainsi que ses besoins psychosociaux et ses ressentis seraient négligés. Par ailleurs, pour la médecine personnalisée, la conservation à long terme de données et d'informations identifiées dans un contexte clinique est incontournable, afin que celles-ci soient disponibles pour tous les processus de traitement ultérieurs, mais aussi pour le diagnostic ciblé des membres de la famille en cas de maladies génétiques. Pour la science également, il est très important que les données une fois collectées soient accessibles en permanence et aussi facilement que possible pour le développement de nouveaux diagnostics et traitements, par exemple dans des banques de données nationales et internationales. Mais, dans le même temps, les informations génétiques, en particulier, comportent un risque de discrimination sociale ou ethnique, car elles sont immuables et liées à l'individu tout au long de sa vie et peuvent avoir de l'importance pour les personnes génétiquement proches.

L'information et les conseils doivent permettre à la patiente de prendre ses décisions de manière autonome, dans son propre intérêt, qu'il s'agisse de communiquer les résultats d'une analyse génétique à des proches dans leur intérêt, de choisir un traitement pour améliorer ou préserver sa qualité de vie telle qu'elle l'entend ou même de renoncer à une thérapie; dans bien des cas – sans espoirs –, le meilleur traitement peut effectivement être un traitement sans objectif curatif. Il peut s'agir dans un premier temps d'un avis du médecin traitant, qu'il présente sans jugement à la patiente comme une simple option. Ou peut-être d'un

pressentiment de la patiente elle-même, qui se concrétise au vu des résultats. Il importe, dans une telle situation, de progresser dans le respect mutuel jusqu'à ce que la patiente puisse décider de manière autodéterminée comment elle souhaite concevoir la dernière phase de sa vie.

De toute évidence, la médecine personnalisée est liée à de nombreuses situations qui exigent une réflexion éthique; celles-ci ne concernent pas uniquement le niveau individuel (chapitres 15.1.–15.5.), mais également le niveau social (chapitre 15.6.).

### 15.1. Discrimination

Une prédisposition à une certaine maladie peut être source de discrimination, autant pour la personne concernée que pour les personnes génétiquement proches. Dès lors, la protection de la personnalité et donc également la protection contre la discrimination revêtent une importance particulière dans le cadre de la médecine personnalisée. Selon le Tribunal fédéral, la discrimination est «un acte qualifié d'inégalité de traitement entre des personnes placées dans des situations comparables, qui a pour conséquence de désavantager une personne et que l'on doit considérer comme un dénigrement ou une exclusion». En conséquence, l'interdiction de discrimination fondée sur les risques de maladies génétiques ou non génétiques devrait être très stricte et les exigences de justification très élevées. Les interdictions de discrimination sont ancrées dans plusieurs lois fédérales (cf. par exemple l'art. 4 de la LAGH et l'art. 6 de la LRH) ainsi que dans certaines constitutions cantonales; elles n'excluent toutefois pas les inégalités de traitement lorsque celles-ci sont justifiées. Ainsi, par exemple, l'accès à une manifestation peut être interdite à des personnes en fauteuils roulants lorsqu'il n'existe pas d'issue de secours adaptée. Dans le contexte de la médecine personnalisée, cela peut signifier qu'un traitement peut être refusé à des personnes jugées inappropriées à ce traitement spécifique en raison de leurs résultats génétiques ou de leurs biomarqueurs.

### 15.2. Information et communication des résultats

Un test génétique ne doit jamais être pratiqué à l'insu ou contre la volonté d'une personne, c'est-à-dire qu'elle doit y avoir consenti librement et expressément après une information suffisante (Informed Consent); lorsqu'il s'agit d'une personne incapable de discernement, le consentement doit être donné par son re-

présentant légal (LAGH, art. 5). Le consentement éclairé signifie que la personne concernée est informée des répercussions médicales, psychologiques et au niveau des assurances ainsi que de l'importance et des limites d'une analyse génétique, qu'elle a eu le temps et l'occasion de poser des questions et qu'elle a bien compris l'information apportée. Toutefois, les nouvelles possibilités des tests fournissent un tel volume d'informations potentiellement importantes, qu'une information complète pose de plus en plus problème, ne serait-ce qu'en termes purement quantitatifs. Compte tenu des compétences de santé (Health Literacy) jugées modestes de la population suisse, on peut se demander combien de patients comprennent réellement ces informations; la même question se pose également pour un certain nombre de professionnels de la santé dont les connaissances ne sont plus à jour. Ces constatations ne concernent cependant pas uniquement les recherches génétiques, mais aussi d'autres méthodes d'analyse.

On dispose d'un grand nombre d'informations, dont la signification est encore imprécise et pourrait évoluer dans un avenir proche, compliquant ainsi encore plus les conseils. La question de savoir quelles exigences doivent être posées à une information éclairée valide dans le cadre de la médecine personnalisée exige une clarification éthique et juridique approfondie. Il est encore plus difficile de répondre à cette question lorsqu'il s'agit de personnes incapables de discernement, notamment des enfants et des nouveau-nés, ainsi que dans le cadre d'exams prénatals ou de tests de paternité. De même, les conditions générales pratiques dans lesquelles se déroulent les conseils génétiques – notamment le temps limité à disposition – sont problématiques.

Après le test, la personne examinée a le droit d'être informée des résultats. Ces résultats ainsi que tous les examens complémentaires, les possibilités thérapeutiques et les conséquences pour les membres de la famille doivent être expliqués d'une manière compréhensible à la personne concernée. La communication de découvertes fortuites est également une tâche difficile, pour autant que la personne qui demande le conseil souhaite en être informée.

### **15.3. Découvertes fortuites**

Les découvertes fortuites sont des résultats qui n'ont pas été recherchés lors de la clarification diagnostique. Plus on dispose de données, plus il est probable que l'on obtienne des résultats dépassant le cadre de la question initiale. Dès lors, il est probablement plus juste de parler de découvertes supplémentaires que de découvertes fortuites. Ces découvertes peuvent être importantes pour

les mesures de prévention et les traitements futurs, mais aussi en l'absence d'options thérapeutiques, pour la planification de la vie. La question de savoir si le patient souhaite être informé des découvertes supplémentaires et, dans l'affirmative, lesquelles, doit absolument être discutée et déterminée avec lui au moment de l'information, c'est-à-dire avant qu'un examen ne soit mis en œuvre. Compte tenu de la diversité des résultats avec une pénétrance et une pertinence très différente pour le patient et ses proches, ainsi que du nombre – à ne pas sous-estimer – de variantes de signification imprécise ou inconnue, il est recommandé de répartir les découvertes supplémentaires en différentes catégories. Le patient peut ainsi décider de manière plus nuancée quels résultats (predisposition à des maladies traitables, à des maladies non traitables, statut de porteur pour les maladies récessives) il souhaite connaître.

Les découvertes fortuites peuvent également se présenter dans le cadre de projets de recherche consacrés à des problématiques tout à fait différentes; toutefois les analyses génétiques dans le cadre de projets de recherche ne sont souvent pas évaluées dans les conditions standardisées d'un diagnostic médical et ne sont généralement pas individualisées. Début 2019, le groupe de travail des commissions d'éthique a publié une directive concernant le traitement des découvertes fortuites dans la recherche médicale. Lorsque l'on peut s'attendre à des découvertes fortuites dans le cadre d'un projet de recherche, le protocole de l'étude et les documents d'information devraient idéalement préciser le type de découvertes fortuites, leur probabilité, les conséquences médicales, et éventuellement professionnelles et sociales, qui leur sont associées. Le cas échéant, les participants à un projet de recherche doivent être informés du fait que seuls certains résultats leur seront communiqués. Ils ont non seulement un droit aux informations, mais également le droit de renoncer à ces informations (le «droit de ne pas être informé», cf. chapitre 15.5.). Mais les directives stipulent également qu'il importe de ne pas promettre aux participants à un projet de recherche des informations qu'il n'est pas possible de leur fournir pour des raisons d'organisation. Si les découvertes fortuites ne sont disponibles que longtemps après le prélèvement d'un échantillon, par exemple lors d'une réutilisation dans le cadre d'un consentement général, il peut être légitime de renoncer à les communiquer; il importe alors de l'indiquer dans l'information. Le groupe de travail ELSI du Swiss Personalized Health Network (cf. chapitre 15.6.) se consacre actuellement au thème des découvertes fortuites et de la mise en œuvre du droit à l'information respectivement du droit de renoncer à l'information.

#### 15.4. Autodétermination informationnelle

L'autodétermination informationnelle signifie que chaque personne a le droit de décider elle-même et de déterminer si des données et des informations concernant sa vie privée peuvent être collectées, traitées et conservées et, dans l'affirmative, à quelles fins. Les droits fondamentaux à la vie privée et à l'autodétermination informationnelle sont fondés sur le droit à la liberté individuelle et à la protection de la vie privée (Constitution fédérale) ainsi que sur les dispositions de la Convention européenne des droits humains (CEDH) sur le respect de la vie privée et la liberté d'expression. L'autodétermination informationnelle protège ainsi une partie des droits de la personnalité, garantis par la Constitution fédérale et la CEDH. Les échantillons prélevés dans le cadre de la médecine personnalisée ainsi que les données qu'ils permettent de recueillir sont couverts par le champ d'application de la protection de ces droits de la personnalité.

#### 15.5. Être informé ou ne pas être informé

En principe, tout individu a le droit d'exiger les informations relatives aux résultats de ses examens génétiques. Ces informations ne peuvent toutefois être communiquées à une tierce personne qu'avec le consentement de la personne concernée. Le fait de connaître ses propres risques de maladies peut être un soulagement et comporter certains avantages, mais peut également être un lourd fardeau. Par exemple, lorsqu'un examen préventif révèle une variante pathogène qui présente une pénétrance complète et est associée à une maladie héréditaire monogène grave ne pouvant pas encore être traitée, la personne concernée se retrouve soudain dans la position d'un «malade en bonne santé», ce qu'elle peut vivre comme une menace permanente. Également le fait de connaître ses propres risques de maladies, qui sont plus ou moins élevés, peut être source de stress psychique. C'est pourquoi la loi réserve à chaque individu le droit de ne pas être informé. Toutefois, dans le contexte de la médecine personnalisée, la mise en œuvre de ce droit pourrait être associée à certaines difficultés ou conflits: une personne qui persiste à faire valoir son droit de ne pas être informée peut ainsi priver les membres de sa famille d'un conseil génétique et, le cas échéant, de mesures préventives ou thérapeutiques efficaces. À l'inverse, la transmission volontaire de données et d'informations personnelles relatives à des risques de maladies peut également porter atteinte au droit des personnes apparentées à ne pas être informées. Enfin, les médecins traitants ou les généticiens seront de plus en plus souvent tiraillés entre le droit à l'information et le droit de renoncer à l'information, par exemple si l'examen génétique révèle une prédisposition à

une maladie traitable, mais que le patient ne souhaite pas recevoir d'informations sur des résultats supplémentaires. L'exercice et le respect de ce droit d'être informé ou de ne pas être informé sont donc loin d'être aussi simples que le stipule le texte de loi et exige une attention et une évaluation particulières.

## 15.6. Aspects d'équité

La médecine personnalisée éveille l'espoir de trouver des thérapies pour des maladies jusqu'alors impossibles ou difficiles à traiter. Le coût élevé de la médecine personnalisée (cf. également le chapitre 6) et l'augmentation incontrôlée des coûts du système de soins de santé soulèvent néanmoins des questions délicates:

- La médecine personnalisée sera-t-elle accessible à tous les patients ou certains groupes de patients, par exemple en raison de leur vulnérabilité ou de leur statut d'assurance, se heurteront-ils à des obstacles?
- La médecine personnalisée entraînera-t-elle une nouvelle augmentation des primes d'assurances maladies, alors qu'actuellement elles représentent déjà une lourde charge pour un grand nombre de personnes?
- La mise en œuvre de la médecine personnalisée peut-elle entraîner des restrictions au niveau d'autres prestations qui seraient toujours indiquées?
- Le nombre de «maladies rares», que les entreprises pharmaceutiques ont découvertes depuis peu comme un marché lucratif, augmentera-t-il à cause de la médecine personnalisée? Et qu'est-ce que cela impliquerait pour les autres groupes de patients atteints de maladies rares?

Ces questions concernant l'équité dans l'accès et la distribution des ressources peuvent avoir une influence sur l'acceptation de la médecine personnalisée dans la société. La question de savoir si la médecine personnalisée peut développer pleinement son potentiel est une question scientifique, mais également sociétale. Ces réflexions ont, entre autres, amené le Swiss Personalized Health Network (cf. chapitre 11) à instaurer un groupe de travail chargé d'étudier les répercussions éthiques, juridiques et sociales (Ethical, Legal and Social Implications, ELSI) de la médecine personnalisée.

## Chapitre 16

# Communication avec les patients

La médecine personnalisée, en tant qu'approche de la médecine adaptée à l'individu, est étroitement liée à la découverte de ce qui est spécifique à une personne. La spécificité se caractérise par le fait qu'elle n'est pas automatiquement révélée, par exemple à partir des caractéristiques extérieures d'une personne. Cela signifie aussi que l'on ne peut pas directement s'enquérir des particularités spécifiques à une personne, des valeurs et des espoirs qui lui sont propres, qu'il faut la laisser se raconter – et c'est là qu'intervient la communication professionnelle qui est l'objet de ce chapitre.

**Exemple:** Une mère se rend à la consultation d'une généticienne ou d'une pédiatre avec son enfant âgé de 16 mois. Le diagnostic de neurofibromatose de Recklinghausen vient d'être posé. Le médecin traitant est confronté aux questions suivantes:

- Comment puis-je expliquer cela à la mère de l'enfant?
- Que sait-elle, que souhaite-t-elle savoir?
- Qu'est-ce que cela signifie pour l'enfant?
- Qu'est-ce que cela signifie pour d'éventuels autres enfants respectivement pour une nouvelle grossesse?
- Qu'existe-t-il comme possibilités diagnostiques?
- Comment réagit la mère à ces informations?
- Comment peut-elle gérer l'incertitude?

### 16.1. Différence entre la communication privée et la communication professionnelle

La communication privée est moins clairement orientée vers un objectif précis. Cela signifie, entre autres, qu'en règle générale, les personnes impliquées ne cherchent pas à atteindre un but précis dans la conversation. Dans la communication professionnelle, au contraire, le partenaire non professionnel a une demande précise qui l'a motivé à consulter un partenaire professionnel. Cette différence s'applique aussi bien pour un entretien auprès d'un conseiller fiscal ou d'une administration que pour une consultation médicale. Le partenaire professionnel d'une interaction a souvent ses propres objectifs, par exemple maximiser son propre avantage en vendant un certain service ou minimiser son propre effort en dissimulant des alternatives qui demanderaient un investisse-

ment personnel plus important. Dans une consultation médicale, le partenaire professionnel cherche souvent à informer le patient, par exemple des avantages et des inconvénients d'une intervention ou de la nature d'une maladie et de son traitement optimal.

La communication privée se déroule rarement dans un espace temporel limité; une gestion rigide du temps pendant une discussion privée, par exemple après le travail, est déconcertante, car celle-ci est supposée finir spontanément, sans que sa durée soit définie au préalable. La communication professionnelle est – du moins dans le quotidien médical – soumise à une cadence temporelle qui définit le temps imparti à chaque entretien dans le secteur ambulatoire et prévoit des créneaux horaires approximatifs dans le secteur stationnaire, dans lesquels, par exemple, la visite du service ou la présentation d'un patient au tumor board doivent être conclues.

Le contenu de tous les entretiens est soumis à des conventions précises qui sont orientées, par exemple, selon les stéréotypes de genre ou la position hiérarchique des personnes impliquées. Le plus souvent, les marges de manœuvre sont larges et très variables, alors que dans le contexte médical elles obéissent à un rituel particulier: A a un problème et espère que B a la solution. B s'attend à ce que A ait un problème; il veut en connaître la nature et savoir si ses compétences lui permettent de trouver une solution. Dans la communication entre le spécialiste et la patiente, la réciprocité, qui suppose que le choix des sujets et l'intimité de ce qui est dit sont répartis entre les intervenants, est exclue. Le spécialiste peut proposer des sujets et, le cas échéant, poser des questions intimes sans donner à la patiente le droit d'en faire autant.

## 16.2. Communication ouverte et communication fermée

Ce chapitre est consacré aux deux principales formes de communication entre le spécialiste et le patient. Les deux formes sont nécessaires pour atteindre les objectifs d'une communication professionnelle: identification d'un problème, proposition de solutions, discussion des solutions proposées avec le patient, accompagnement du patient et soutien lors de la mise en œuvre des propositions.

### **Pose de l'indication: les problèmes sont-ils évidents ou définis de manière imprécise?**

Lorsque la communication est ouverte, la patiente fournit des informations complémentaires qui peuvent aider à définir le problème ou l'éventail des solutions possibles. En cas de problème manifeste, une communication ouverte n'est pas

nécessaire, mais peut être perçue comme une invitation amicale à un échange. Mais il peut tout aussi bien arriver que la patiente soit irritée et quitte la consultation parce que le spécialiste, croyant qu'une communication ouverte dans le but d'enregistrer la situation globale de la patiente était préférable dans tous les cas, n'a pas perçu son souhait d'exposer brièvement et de manière succincte sa préoccupation concrète. La recherche ciblée d'informations n'a de sens que s'il y a un but, c'est-à-dire si le spécialiste dispose de suffisamment d'indices pour envisager une hypothèse de diagnostic, qu'il peut ensuite clarifier en posant une série de questions fermées qui exigent des réponses sans ambiguïté. Il est inutile de poser des questions orientées vers un but en l'absence de but – c'est là qu'intervient la communication ouverte.

**Techniques concrètes de la communication ouverte.** L'acronyme ARRR, *Attendre, Répéter, Reformuler, Résumer*, désigne quatre techniques de communication qui renvoient l'initiative de l'entretien au patient.

Si la patiente poursuit la conversation de sa propre initiative, *Attendre* est une stratégie judicieuse qui permet de ne pas perdre trop de temps, puisque même lors d'une première rencontre, 80 % des patientes mettent un terme à leurs réponses après 2 minutes. La durée pertinente d'une attente se lit dans le regard de la patiente: si elle réfléchit à une question ou souhaite poursuivre le fil de sa conversation, elle détourne souvent le regard – elle interrompt ainsi le contact visuel avec le spécialiste et «se tourne vers son intérieur» à la recherche de ce qui mériterait d'être raconté.

Le fait de *Répéter* des mots isolés de la dernière phrase de la patiente l'invite à continuer à s'exprimer; le choix des mots répétés dirige en même temps le focus des déclarations suivantes (le patient: «Voilà trois semaines que j'ai de la fièvre tous les soirs!»; le médecin: «...de la fièvre?» – fournit des informations sur la hauteur de la température, par exemple; le médecin: «...trois semaines?» – fournit des informations sur le déroulement temporel).

La spécialiste paraphrase ce qu'elle a perçu chez la patiente. *Reformuler* avec ses propres mots ce qui a été perçu peut se référer au contenu des déclarations («En vous écoutant, j'ai l'impression que ces deux derniers mois vous avez subi à peu près toutes les complications possibles de votre diabète»), aux ressentis («Lorsque vous parlez de cette époque, je vous sens plutôt décidé et énergique») ou à des particularités frappantes au niveau des mimiques et de la gestuelle («Je constate que vous ponctuez votre récit de mouvements de mains très énergiques!»).

La spécialiste résume avec ses propres mots ce qu'elle a compris des propos de la patiente. Si, à la fin du résumé, elle ne pose plus de questions, mais attend une réaction de la patiente, le résumé tient lieu de communication ouverte, car la spécialiste invite la patiente à compléter son récit par des détails ou à corriger les éventuelles mauvaises interprétations.

La formulation explicite («ça me fait peur») ou l'expression ouverte de ses sentiments (larmes, nervosité, etc.) sont plutôt rares en-dehors de la médecine psychothérapeutique. Encore trop rarement prises en compte, elles permettent pourtant de comprendre la vie intérieure des patients. Le fait de *nommer des sentiments supposés* donne l'occasion à la patiente de dire pourquoi elle est bouleversée, permettant ainsi à la spécialiste d'adapter son comportement à la situation spécifique de la patiente. Le fait de manifester de la compassion pour les ressentis de la patiente est bienfaisant dans la mesure où celle-ci est fondée et perçue comme sincère et empathique. Exprimée comme un cliché, elle est blessante.

La notion de «*Reflecting Back*», qui provient du répertoire comportemental de la conversation motivationnelle, regroupe toutes les techniques d'entretien avec lesquelles le spécialiste rapporte d'une manière ou d'une autre ce qu'il pense avoir perçu, sans apporter d'éléments nouveaux sous forme de questions ou de suggestions.

Les *questions ouvertes* sont probablement la technique d'entretien la plus fréquente pour acquérir des informations que l'on ne souhaite ou ne peut pas spécifiquement demander. Une consultation est introduite de manière typique par une question ouverte («Quel est le motif de votre visite?»), car elle ne détermine pas concrètement la suite; néanmoins, elle n'est pas tout à fait ouverte, dans la mesure où elle limite le domaine thématique qui sera ensuite abordé.

**Techniques de la communication fermée.** Ces techniques sont à l'opposé de la communication ouverte, elles limitent l'espace dont disposent le spécialiste et le patient pour leur entretien. Elles sont, d'une part, nécessaires, car – comme nous l'avons présenté ci-dessus – la communication entre le patient et le spécialiste obéit à des exigences et à des règles précises, établies par Tarmed, par exemple. D'autre part, elles sont utiles, car elles permettent notamment aux patients de s'orienter dans un espace qui leur est peu familier.

Les consultations typiques ont presque toujours une structure précise, car elles suivent un déroulement précis. Le patient n'est cependant pas familiarisé avec

ce déroulement, il ne connaît donc pas à l'avance l'étape suivante et ne sait pas ce que l'on attend de lui. Les éléments d'une structure explicite sont le cadre temporel d'un entretien («Nous disposons maintenant d'environ 20 minutes pour notre consultation, essayons d'utiliser ce temps aussi judicieusement que possible») et les thèmes prioritaires qui définissent le contenu de l'entretien («...C'est pourquoi nous devrions fixer dès le début l'objectif de notre entretien d'aujourd'hui. J'aimerais discuter avec vous de..., qu'y a-t-il de votre côté?») Une telle introduction permet de définir un agenda commun et de prévenir, dans une large mesure, les attentes que le patient pourrait encore exprimer en dernière minute, avec pour ainsi dire la main sur la poignée de porte.

En posant des *questions fermées*, c'est clairement le spécialiste qui a l'initiative de la parole; cela a du sens s'il sait ce qu'il cherche ou quel objectif thérapeutique il veut atteindre. Avec des questions fermées, le patient risque de ne pas apporter des informations potentiellement intéressantes, qu'il aurait peut-être exprimées dans une communication ouverte.

Le *résumé*, tel que nous l'avons mentionné plus haut, peut également être utilisé pour la structure explicite, lorsque la fin du résumé n'est pas suivie d'une pause qui invite le patient à fournir d'autres informations, mais d'une transition vers le prochain thème («Je résume brièvement ce que j'ai compris:» [.....] Dans la prochaine étape, j'aimerais vous poser quelques questions tout à fait concrètes concernant vos fonctions corporelles»).

### 16.3. Communication monologique et dialogique

Ce qui précède indique clairement que, même si les conditions cadres sont clairement définies par le spécialiste, la communication professionnelle dans le système de santé devrait impliquer la patiente dans le déroulement et le contenu d'un entretien. L'énoncé pur et simple des conditions d'une conversation est monologique si la patiente n'a pas la possibilité de réagir aux informations du spécialiste; on attend de la patiente qu'elle accepte les conditions. Le fait d'expliquer ce dont il est question et de fixer le cadre temporel devient un dialogue lorsque la patiente a l'occasion de réagir aux explications concernant la structure de l'entretien. Après avoir communiqué une durée prévue, le spécialiste peut, par exemple, attendre jusqu'à ce que la patiente «accuse réception» et signale par un hochement de tête qu'elle a compris. La brève attente lui permet d'assimiler l'information; elle peut aussi exprimer sa surprise («Oh, 20 minutes, c'est bien») ou sa déception («Ah, dommage, je pensais que vous auriez plus de

temps pour moi»). Dans ce cas, il serait approprié de prendre en compte ce que la personne espérait en répétant («Plus de temps?», la patiente: «Je pensais que vous pourriez m'accorder une demi-heure») et d'exprimer de la compréhension pour sa déception («Oui, je suis désolé, je comprends bien que vous soyez déçue si vous avez espéré une consultation plus longue»).

#### 16.4. Exigences particulières

**Exemple:** Dans le cas d'un patient qui a un parent atteint de la maladie d'Alzheimer, la question est de savoir si le génotypage de l'apolipoprotéine E doit être effectué. Les médecins se posent alors les questions suivantes:

- Le patient comprend-il ce que j'aimerais lui communiquer?
- Est-il capable de le résumer avec ses propres mots?
- Comment mon patient peut-il gérer le résultat de l'examen du point de vue émotionnel?

**Breaking Bad News.** L'annonce de mauvaises nouvelles est, pour la plupart des médecins, particulièrement pesante. De nombreuses publications formulent des recommandations sur la meilleure façon d'accomplir cette tâche; selon des études plus récentes, les participants à des formations en communication communiquent mieux dans le sens des recommandations, toutefois sans que l'on puisse constater des effets positifs sur les patients et leurs proches. Lors de l'annonce de mauvaises nouvelles, le défi majeur est probablement l'attention portée aux signaux émis par un patient, avec lesquels il signale qu'il souhaite plus ou moins d'informations ou qu'il souhaite à un moment précis parler de ses ressentis avec le spécialiste ou, avant tout, retrouver son calme. Comme nous l'avons présenté dans le chapitre concernant l'attente, le regard du patient est un bon indicateur pour savoir s'il «digère» l'annonce ou est prêt à poursuivre l'entretien avec le spécialiste. Pour que le patient puisse s'exprimer, de manière verbale ou non verbale, il est essentiel que le spécialiste attende jusqu'à ce qu'il reprenne le dialogue de son propre gré.

**Entretiens difficiles.** On entend par «difficult patients» les rencontres avec des patients ou des proches qui, du point de vue du médecin, ne se sont pas déroulées de manière satisfaisante. La cause en est généralement l'insatisfaction des attentes de l'une des parties envers l'autre: les patients n'obtiennent pas ce qu'ils attendent et les médecins constatent que les patients ont un avis différent ou se comportent autrement qu'ils l'auraient souhaité. Ce que les médecins devraient faire dans de tels cas correspond principalement à ce qui a déjà été dit: dès le

début de l'entretien, les deux parties devraient définir l'objectif de cet entretien. Cela permet d'éviter des déceptions après une discussion vaine et offre la possibilité de clarifier les incompatibilités dès le début. Si le patient vient consulter son médecin généraliste pour obtenir un arrêt de maladie et que ce dernier sait, compte tenu de l'histoire du patient, qu'il ne répondra pas à ce souhait, soit la conversation se termine dès le début de la consultation parce que les objectifs sont incompatibles, soit les deux parties se mettent d'accord pour rechercher des alternatives pour soutenir le patient. A l'inverse, si le médecin signale que sa priorité est de parler du problème d'adhérence du patient, ce dernier peut immédiatement rejeter ce sujet et le médecin a alors la possibilité de décider comment il souhaite poursuivre. Également lorsque le patient n'a pas (correctement) compris les informations, son comportement peut ne pas répondre aux attentes du spécialiste. Les stratégies de communication utiles dans ce cas sont traitées au chapitre suivant.

**Problème au niveau de la communication d'informations.** Les médecins expliquent une quantité incroyable d'informations; il leur est difficile de renoncer à donner des informations lorsqu'ils savent qu'ils aimeraient transmettre plus de données que ce qui est possible. Seule une infime partie de ce qui a été communiqué sera retenue. Les concepts de la théorie de l'apprentissage suggèrent, d'une part, que le contenu à transmettre devrait être lié aux connaissances existantes et, d'autre part, que l'information devrait être subdivisée en segments individuels à l'aide d'informations explicites. Pour ce faire, on peut utiliser la métaphore du livre et transposer la structure des livres (avec une table des matières et des titres de chapitres) à l'information orale. A l'évidence, les médecins sont déçus lorsqu'ils supposent à tort que les patients ont compris ce qui leur a été expliqué – ce qui est plutôt l'exception que la règle. En fin de compte, le seul moyen de savoir ce que le patient a compris est de lui demander de répéter (par exemple en lui posant la question: «Que direz-vous à votre mari ce soir, s'il vous demande ce que nous avons discuté aujourd'hui?»). Cette stratégie, désignée par les termes de «boucler la boucle» (closing the loop) ou «ré-explique-moi!» (Teach-back), s'est avérée extrêmement efficace pour améliorer la compréhension des informations et finalement l'observation des prescriptions. L'information des proches exposés à un risque de maladie précis, par exemple sur une base génétique, obéit aux mêmes principes: l'information doit être structurée et, dans un premier temps, aussi brève que possible; la compréhension des informations doit être vérifiée à l'aide de la stratégie Teach-back.

Comme présenté dans le chapitre 5, par exemple, les informations résultant d'examen génétiques, obtenues sans passer par un spécialiste, ne sont généralement pas claires et donc difficiles à interpréter. Même si dans ces cas, il ne s'agit pas de problèmes médicaux préoccupants, les résultats peuvent créer de la confusion, principalement en raison de l'incertitude quant à leur signification pour l'individu. Dans la consultation génétique au sens strict (cf. chapitre 13), l'évaluation de la pertinence et de la signification des résultats pour l'individu ou pour sa famille est encore plus difficile, car ceux-ci peuvent avoir une influence considérable sur le mode de vie de la personne qui demande conseil. Le setting minutieux du conseil génétique comprend à lui seul 13 points, chacun d'eux devant être traité individuellement. Les informations transmises sur chacun de ces points sont complexes et exigent une approche mûrement réfléchie, selon laquelle l'étendue de l'information sur chaque point devrait être déterminée en concertation avec les personnes qui demandent conseil. Ce n'est qu'ainsi qu'il est possible d'éviter que les conseils ne créent plus de chaos que d'ordre.

#### **Connaissances de base en matière d'éducation des patients et d'autogestion de la santé.**

«Patient education» est le terme technique désignant l'effort déployé pour informer les patients de manière à ce qu'ils puissent assumer eux-mêmes, dans une certaine mesure, la responsabilité du traitement de leur maladie. Ces concepts laissent supposer que les patients qui comprennent de quoi ils souffrent et comment fonctionne le traitement, sont plus susceptibles de se comporter raisonnablement. Il existe, à cet égard, des exemples positifs dans des cas de maladies chroniques et dans la phase de transition entre le secteur des soins stationnaires et celui des soins ambulatoires. Les entretiens concernant la gestion des maladies chroniques deviennent difficiles lorsque la spécialiste et le patient se parlent à des niveaux différents. Cela concerne notamment l'écart entre les expressions émotionnelles du patient et les arguments rationnels de la spécialiste. Dans ce cas, le recours à la communication ouverte en parlant des émotions pourrait s'avérer utile, car elle inviterait le patient à parler, par exemple, d'attentes déçues qui le font douter de la pertinence d'une intervention.

## Chapitre 17

# Collaboration interprofessionnelle dans le cadre de la médecine personnalisée

La médecine personnalisée, mais également de nombreux autres facteurs modifient la manière dont les patients sont pris en charge et traités. L'évolution démographique entraîne une augmentation significative du nombre de patients âgés et souvent multimorbides; de ce fait, la complexité des problématiques et des exigences, mais aussi les besoins de soins, augmentent constamment. Parallèlement toutes les personnes concernées – professionnels de la santé et patients – sont confrontées à un flux croissant d'informations provenant de tous les canaux. La formation des professionnels de la santé devient de plus en plus exigeante, la patiente «informée» exige à juste titre d'être reconnue comme experte des questions concernant sa santé ou sa maladie et de participer à toutes les décisions («shared decision making»). Enfin et surtout, on constate une pénurie croissante de personnel qualifié à tous les niveaux et dans toutes les professions de la santé, alors que de nouvelles professions sont constamment créées et que les profils professionnels évoluent en permanence.

Ces nouveaux défis ne peuvent être maîtrisés qu'avec une collaboration optimale de tous les participants – experts et patients; cette forme de collaboration – qui n'est pas nouvelle, mais élargie – ne peut toutefois pas être simplement «ordonnée», elle doit être apprise.

Le présent chapitre donne un bref aperçu des principaux aspects de la collaboration interprofessionnelle; ceux-ci doivent, à l'avenir, être intégrés à tous les niveaux de la formation des professionnels de la santé et également enseignés – de manière adéquate – aux patients.

### 17.1. Shared decision making

**Exemple:** La probabilité qu'un test génétique révèle des découvertes fortuites ou supplémentaires est élevée. Qu'est-ce que cela signifie pour la patiente testée et pour ses enfants? Qui souhaite être informé et qui souhaite ne pas être informé? Comment une décision est-elle finalement prise?

La prise de décision partagée n'est pas un nouveau concept. 80–90 % des contacts quotidiens avec les patientes ont toujours consisté en un entretien entre un professionnel de la santé et une patiente, au terme duquel la patiente – plus ou moins convaincue – a accepté les décisions prises et les procédures envisagées.

Pour les 10–20 % des cas restants, dans lesquels divers groupes de spécialistes sont impliqués, de nouvelles règles de collaboration et de concertation doivent être fixées. Il s'agit de situations comportant des problématiques complexes, des processus chroniques et un besoin élevé de soins. Également les patients, de mieux en mieux informés, souhaitent – en tant qu'experts de leur propre maladie – être de plus en plus intégrés dans les processus décisionnels.

À cet égard, il ne s'agit pas, en premier lieu, de clarifier les questions médicales (les itinéraires thérapeutiques – le «quoi?»), mais bien plus de clarifier les processus de soins (le «comment?» – Qui peut faire quoi le mieux possible? Comment s'assure-t-on que chacun peut contribuer de manière optimale à ce processus? Comment le leadership est-il réglé?). Pour toutes ces questions, la patiente demande à juste titre de choisir elle-même ses principaux interlocuteurs et de participer au choix de son itinéraire dans le système de santé en étant informée le mieux possible. Cela peut, le cas échéant, mener à une nouvelle définition des traditionnels rôles de direction (leadership).

## 17.2. Formation de l'équipe

Le système de santé se caractérise par une fragmentation de plus en plus complexe. Les formations prégraduée, postgraduée et continue se déroulent dans des «silos» clairement définis et spécifiques à chaque profession; les règles de déontologie et l'orgueil professionnel incitent plus à la séparation qu'au renforcement des équipes. Tout particulièrement les professions susceptibles d'être en concurrence (par exemple médecins de famille et pharmaciens dans les domaines où le médecin délivre directement les médicaments) nourrissent des craintes et des préjugés qui font obstacle à une collaboration efficace pour le bien des patients. Ces «stéréotypes» se développent très tôt dans notre formation professionnelle. Les schémas comportementaux tels que la façon dont un autre groupe professionnel «tend à se comporter» envers son propre groupe et la façon dont on «doit se comporter» envers d'autres groupes sont inconsciemment intériorisés dès le début de la vie professionnelle. Dès lors, une collaboration fructueuse ne peut pas être ordonnée et mise en place «depuis le haut», elle doit être enseignée («modèles de rôle») et apprise, et se manifester ensuite naturellement au sein de chaque équipe.

### 17.3. Collaboration interprofessionnelle

La prise en charge uniprofessionnelle des patientes exige une évaluation permanente de la patiente et une concertation continue avec elle. La plupart du temps, la communication avec la patiente est simple; le plan thérapeutique peut être adapté continuellement et sans complications administratives (exemple: relation médecin de famille / patiente, Spitex (aide à domicile) / patiente). Également les soins multiprofessionnels prodigués par des professionnels individuels sont généralement dispensés tout au long des itinéraires thérapeutiques professionnels (exemple: médecin de famille → chirurgien → Spitex → médecin de famille).

En cas de problématiques plus complexes, des équipes de soins entières interviennent en même temps. Pour ce faire, il importe de clarifier les rôles et le leadership, de coordonner l'évaluation, de conclure des accords clairs, de planifier les soins centrés sur le patient et de vérifier régulièrement les objectifs. En cas de besoin, les processus doivent pouvoir être rapidement adaptés.

Pour que ces équipes fonctionnent de manière optimale, il faut être prêt à apprendre les uns des autres, les uns avec les autres et les uns sur les autres à tout moment. Chaque membre de l'équipe tente d'apporter ses compétences pour le bien du patient et est expert dans sa profession d'origine. Collaborer signifie avant tout communiquer de manière optimale à tout moment. Compte tenu des filières d'enseignement qui jusqu'alors se sont principalement déroulés au sein des groupes professionnels traditionnels, il importe de trouver un langage commun; les valeurs doivent également être synchronisées. Ce n'est qu'ainsi qu'un échange permanent sans malentendus peut être possible.

Et là encore, la règle suivante s'applique: les processus doivent constamment être observés, contrôlés et adaptés (mission du «facilitator»). Cela exige un degré élevé de confiance mutuelle. Dans le domaine de l'aviation, on sait qu'environ 70 % des situations critiques ou des accidents surviennent en raison d'une mauvaise communication. Par conséquent, ce système d'apprentissage exige une culture de feed-back explicite, la volonté de réfléchir aux actions individuelles et le bon fonctionnement de l'équipe entière. Les processus doivent être évalués dès le début afin de générer le plus grand bénéfice possible pour les patients.



## ANNEXES

### Groupe rédactionnel

Prof. Anita Rauch, Zürich (Présidente)  
 lic. iur. Simone Abt, Basel  
 Dr Samuel Allemann, Bern  
 Dr Hermann Amstad, Basel  
 Aline Descloux, Villars-sur-Glâne  
 Prof. Manuela Eicher, Lausanne  
 PD Dr Siv Fokstuen, Genève  
 Prof. Sabina Gallati, Bern  
 Prof. Andreas Gerber-Grote, Winterthur  
 Andrea Kern, MSc, Bern  
 Dr Marc Müller, Grindelwald  
 Prof. Birgit Vosseler, St. Gallen

### Reviewers

Prof. Nikola Biller-Andorno, Zürich  
 Prof. Klaus Bally, Basel  
 Prof. Urs Brügger, Bern  
 Prof. Urs Frey, Basel  
 Prof. Paul Hoff, Zürich  
 Prof. Bernhard Rüttsche, Luzern  
 Prof. Effy Vayena, Zürich

### Auteurs

Prof. Anita Rauch, Zürich (chap. 1)  
 lic. iur. Simone Abt, Basel (chap. 4)  
 Dr Samuel Allemann, Bern (chap. 5)  
 Dr Hermann Amstad, Basel (chap. 4)  
 Prof. Stylianos Antonarakis, Genève (chap. 7)  
 Prof. Niko Beerenwinkel, Basel (chap. 11)  
 Dr Christian Britschgi, Zürich (chap. 1)  
 Dr Sara Colomer-Lahiguera, Lausanne (chap. 10)  
 Prof. George Coukos, Lausanne (chap. 10)  
 Prof. Manuela Eicher, Lausanne (chap. 10)  
 PD Dr Siv Fokstuen, Genève (chap. 13)  
 Prof. Sabina Gallati, Bern (chap. 14 et 15)  
 Prof. Andreas Gerber-Grote, Winterthur (chap. 3 et 6)  
 PD Dr Lars Hemkens, Basel (chap. 2)  
 Prof. Kurt E. Hersberger, Basel (chap. 9)  
 Prof. Sabina Hunziker, Basel (chap. 16)  
 Prof. Lana Kandalajt, Lausanne (chap. 10)  
 Prof. Wolf Langewitz, Basel (chap. 16)  
 Prof. Henriette E. Meyer zu Schwabedissen, Basel (chap. 9)  
 Prof. Olivier Michielin, Lausanne (chap. 10)  
 Dr Marc Müller, Grindelwald (chap. 17)  
 Prof. Solange Peters, Lausanne (chap. 10)  
 Prof. Nicole Probst-Hensch, Basel (chap. 12)  
 Prof. Thomas D. Szucs, Basel (chap. 6)

## Littérature

Le portail thématique «Santé personnalisée» de l'Académie suisse des sciences naturelles (cf. [https://sciencesnaturelles.ch/sante\\_personnalisee](https://sciencesnaturelles.ch/sante_personnalisee)) fournit des informations de bases compréhensibles, présente les possibles domaines d'application et les travaux de recherche actuels et est régulièrement complété.

## Glossaire

### Acides aminés

Classe de composés chimiques (acides aminocarboxyliques) qui sont les éléments constitutifs des protéines.

### ADN (acide désoxyribonucléique)

Support de l'information génétique des organismes vivants. Les longues molécules en chaîne sont organisées sous la forme de doubles hélices composées de quatre éléments constitutifs (nucléotides) agencés selon une séquence spécifique. Chaque nucléotide contient l'une des quatre bases organiques (adénine, thymine, guanine et cytosine) en plus d'un résidu de phosphate et de sucre.

### Allèle

Variante d'un gène ou, au sens large, d'une séquence d'ADN. Bien qu'il puisse y avoir de nombreux allèles différents dans la population, chaque être humain normal possède au plus deux allèles: l'un hérité de la mère, l'autre du père.

### Anamnèse

Interrogatoire systématique du patient concernant toute son histoire personnelle liée à la santé.

### Aneuploïdie

Anomalie du nombre normal de chromosomes, utilisée également comme notion générique pour désigner les anomalies de segments de chromosomes.

### Anticorps (immunoglobulines)

Protéines synthétisées par les globules blancs (lymphocytes B et plasmocytes) en réponse à un antigène. Les anticorps sont également utilisés dans le diagnostic et la recherche pour la détection

spécifique de composants de tissus et de fluides corporels (par exemple immunohistochimie ou immunocytochimie).

### Antigène

Groupements caractérisés chimiquement (déterminants) d'une substance qui sont reconnus par l'organisme comme étrangers et qui sont capables de déclencher une réponse immunitaire.

### ARN (acide ribonucléique)

Macromolécule similaire à l'ADN issue de la transcription de l'ADN. Les ARN messagers (ARNm) sont traduits en protéines à l'intérieur de la cellule. D'autres ARN non codants sont impliqués dans la régulation de l'expression génétique ou dans les processus catalytiques.

### Autosomal

On appelle autosomal un mécanisme d'hérédité dans lequel le gène concerné se trouve sur un autosome.

### Autosome

L'un des 22 chromosomes non-sexuels (voir «gonosome»).

### Biobanque

Collection ordonnée d'échantillons biologiques (par exemple de fluides corporels ou d'échantillons de tissus) comprenant des données associées qui sont gérées par des banques de données aux fins de recherche, de diagnostic et de thérapie.

### Biomarqueur

Grandeur de mesure objective (par exemple séquence nucléotidique, protéine ou métabolite, paramètre morphologique) utilisée pour décrire des processus biologiques normaux ou dus à une maladie.

**Carcinome**

Tumeur maligne se développant à partir de cellules de phénotype épithélial (par exemple des cellules cutanées ou des muqueuses). Les carcinomes représentent la majorité de toutes les tumeurs malignes.

**Chromosomes**

Éléments du noyau cellulaire composés de chromatine (protéines et ADN) qui contiennent le matériel génétique. On fait une distinction entre autosomes et gonosomes (chromosomes sexuels).

**Classificateur**

Règle de décision générale basée sur la modélisation qui propose un protocole clinique pour un patient en se basant sur des données (par exemple les issues d'une détermination par biomarqueur).

**Code génétique**

Système de codage d'acides aminés au moyen d'une séquence de 3 nucléotides (triplets) chacun.

**Codon**

Séquence de trois nucléotides qui contiennent l'information pour un acide aminé ou un signal traductionnel (start/stop).

**Cohorte**

Groupe constitué avec méthode comprenant des personnes saines ou des patients qui sont examinés à des intervalles réguliers quant à l'apparition d'une caractéristique ou d'une maladie, éventuellement en fonction d'influences externes.

**Companion Diagnostics**

Test diagnostique dont le but est de démontrer si, dans une situation spécifique, la thérapie prévue est susceptible de réussir. Souvent, ces tests accompagnant une thérapie sont mis au point en même temps qu'un médicament ou pour accompagner une thérapie déjà existante.

**Criblage («screening»)**

Dépistage systématique d'un phénotype chez toutes les personnes d'un âge ou d'un sexe déterminé d'une maladie ou d'un risque de maladie, par exemple dépistage par mammographie ou dépistage néonatal de maladies métaboliques.

**Cytogénétique**

Science et technologie de l'analyse chromosomique.

**Diagnostic in-vitro**

Dispositif médical pour l'analyse médicale en laboratoire d'échantillons provenant du corps.

**Diploïdie**

Double jeu de chromosomes (23 paires de chromosomes chez l'être humain), état génétique normal des cellules somatiques.

**Dominant**

Expression phénotypique d'un allèle (muté), également sous forme hétérozygote, c'est-à-dire en présence d'un allèle encore intact (voir «récessif»).

**Enzyme**

Biomolécule – généralement une protéine – qui est capable de catalyser une ou plusieurs réactions biochimiques (à savoir qui accélère la vitesse de la réaction). Les enzymes ont des fonctions essentielles pour certains processus métaboliques.

**Épigénétique**

Domaine scientifique qui étudie les mécanismes moléculaires qui entraînent une lecture plus forte ou plus faible de certains gènes sans que l'information stockée dans l'ADN ne soit modifiée.

**Épigénome**

Niveau d'information supérieur au génome qui commande l'expression différentielle de gènes dans différents types de cellules. Dans un premier temps, l'épigénome est déterminé par la différenciation génétique des cellules souches, mais il reste flexible et peut réagir aux influences environnementales.

**Épissage (Splicing)**

Transformation ultérieure (maturation) de l'ARN immature à l'intérieur du noyau cellulaire. L'ARNm initialement formé lors de la transcription contient généralement encore des introns et des exons. Les introns sont supprimés et les exons adjacents sont reliés pour former l'ARNm fini.

**Études d'association pangénomique (GWAS)**

Procédé statistique mené sur de grands collectifs de personnes concernées et de contrôles pour identifier les associations d'une maladie complexe ou multifactorielle ou d'une caractéristique possédant des variantes d'ADN fréquentes dans tout le génome.

**Exome**

Totalité des segments de génome codant pour des protéines (environ 1.5 % du génome).

**Exon**

Séquence d'un gène eucaryote présent dans l'ARN mature après épissage qui est traduite en une protéine ou intégrée dans un ARN (voir «intron, épissage»).

**Exposome**

Totalité des facteurs endogènes et exogènes non génétiques auxquels un individu est exposé au cours de sa vie.

**Expression**

Type ou degré des manifestations d'une mutation génétique ou d'une maladie.

**Expression génétique**

Processus pendant lequel l'information d'un gène est transformée en un produit. Le produit génique peut être un ARN ou une protéine.

**Gène**

Habituellement défini comme la plus petite unité d'information génétique biologique qui code pour un produit génique (ARN ou protéine). Le génome humain contient environ 21'000-23'000 gènes qui codent pour une protéine. Ils ne représentent qu'environ 1.5 % de la séquence totale.

**Gènes suppresseurs de tumeurs**

Gènes codant pour des protéines qui agissent comme des régulateurs négatifs sur la transmission de signaux dans les cellules ou sur le cycle cellulaire et qui préviennent un emballement de la division cellulaire, qui compte parmi les causes de la formation de tumeurs.

**Génome (patrimoine héréditaire)**

Ensemble des informations héréditaires d'un organisme généralement présentes dans la totalité de ses cellules (génome constitutionnel).

**Génotype**

Totalité de l'information génétique d'un individu ou d'une cellule.

**Gonosome**

Chromosomes sexuels X et Y (voir «autosome»).

**Haploïdie**

Simple jeu de chromosomes (23 chromosomes différents), condition génétique normale des gamètes.

**Hétérogénéité**

Deux ou plusieurs génotypes différents engendrant un phénotype d'apparence homogène.

**Hétérozygote**

Présence de deux allèles différents sur les deux chromosomes homologues. Des allèles comprenant différentes mutations responsables de maladies (hétérozygotie composite) peuvent être à l'origine de maladies transmises sur le mode autosomique récessif.

**Histones**

Protéines fortement basiques associées étroitement à l'ADN dans le noyau cellulaire et servant d'enveloppe pour le patrimoine héréditaire. Les histones jouent souvent un rôle particulier lors de l'expression génétique différentielle.

**Homozygotie**

Présence d'allèles identiques sur un même locus.

**Hybridation**

Technique de génétique moléculaire qui consiste à appairer de simples brins d'ADN ou d'ARN complémentaires (sondes) marqués par liaisons hydrogène entre des bases organiques complémentaires.

**Hybridation in situ**

Technique de biologie moléculaire pour la mise en évidence spécifique d'un ADN ou d'un ARN déterminé présent dans des tissus ou des cellules intacts. Pour cela, on utilise un ADN ou ARN de synthèse comme une sonde spécifique (voir «hybridation»).

**Indication**

Motif ou circonstance précédant la prise d'une certaine mesure médicale qui a du sens après avoir estimé le bénéfice et le risque possibles pour le patient, en tenant compte de sa situation globale.

**Intron**

Segment d'un gène intercalé entre des exons qui ne contient aucune information codant pour le produit génique. Cette séquence nucléotidique est transcrite, mais découpée avant la traduction du gène.

**Lois de Mendel**

Règles sur l'hérédité de caractéristiques transmises par un seul gène (monogénique) nommées d'après leur découvreur Gregor Mendel.

**Maladie monogénique**

Maladie provoquée par la mutation d'un seul gène.

**Maladie multifactorielle**

Phénotype causé par une combinaison de facteurs génétiques et d'influences environnementales.

**Marqueur génétique**

Polymorphisme dont la position chromosomique exacte est connue et dont les différents allèles sont si fréquents qu'ils sont appropriés pour les analyses de populations.

**Médecine factuelle**

La médecine factuelle (de l'anglais EBM pour Evidence-Based Medicine) correspond à l'utilisation des meilleures preuves scientifiques actuelles existantes pour la prise de décision concernant les soins de santé d'un patient individuel.

**Médecine translationnelle**

Transfert de connaissances issues de la recherche fondamentale vers la recherche clinique et la pratique.

**Métabolisme**

Ensemble des processus métaboliques dans l'organisme. Les produits intermédiaires et finaux du métabolisme sont appelés métabolites. Ils dépendent de l'absorption, des transformations enzymatiques ou du rejet dans l'environnement par l'organisme.

**Méthylation**

Transmission de groupes méthyle. Le plus souvent se référant à la méthylation de la cytosine, élément constitutif de l'ADN, ou d'acides aminés individuels d'histones dans le cadre de l'inactivation épigénétique d'un gène.

**Microaneusomie**

Petite aberration chromosomique non décelable au microscope optique.

**Microarray**

Technique de détection d'un nombre souvent très élevé de variantes génétiques (ADN ou ARN) selon le principe de l'hybridation. Également utilisée pour détecter des microdélétions et des microduplications.

**Microbiome**

Ensemble des micro-organismes colonisant l'être humain ou l'une de ses niches anatomiques (cavité buccale, peau, intestin, etc.).

**Microdélétion**

Petite perte d'un segment au sein d'un chromosome.

**Morphologie**

En biologie, ce terme désigne la science qui étudie l'apparence et la structure de l'être humain, des animaux et des plantes.

**Mosaïcisme**

Coexistence chez un individu d'au moins deux lignées de cellules toutes issues du même zygote présentant des différences génétiques.

**Multimorbidité**

Existence simultanée de plusieurs maladies chez un même individu.

**Mutation**

Modification de la séquence d'ADN dans le génome d'une cellule ou de toutes les cellules d'un individu, soit au niveau de l'ADN (par exemple substitution de bases, insertion, délétion, réarrangement, modification du nombre de copies) soit au niveau chromosomique (par exemple une aberration chromosomique numérique telle qu'une trisomie libre ou une aberration chromosomique structurelle telle qu'une trisomie de translocation).

**Nucléotide**

Élément constitutif de l'ADN qui contient l'une des quatre bases organiques (adénine, thymine, guanine et cytosine) en plus d'un résidu de phosphate et de sucre (voir «ADN»).

**Oncogène**

Allèle muté ou dérégulé d'un gène normal (proto-oncogène) lequel, par l'intermédiaire de son produit génique (protéine), induit la croissance tumorale. Agit généralement par transmission dominante (voir «proto-oncogène»).

**Orphan disease (maladie orpheline)**

Maladie rare, le plus souvent génétique, dont la prévalence cumulative (fréquence au sein de la population générale) est inférieure à 1 pour 2000 personnes.

**Orphan drug (médicament orphelin)**

Médicament destiné au traitement de maladie rare.

**Paire de bases (pb)**

Deux bases purines ou pyrimidines se trouvant face à face dans l'ADN. La taille d'une séquence d'ADN est exprimée en pb (kb = kilobase = 1000 pb).

**Panel de gènes**

Ensemble d'un groupement de gènes dont les mutations peuvent être responsables d'une maladie génétique hétérogène (exemple la rétinite pigmentaire). Souvent utilisé dans le cadre du séquençage diagnostique à haut débit.

**Pénétrance**

Proportion de porteurs d'une mutation (dans le cas d'une transmission héréditaire dominante) chez lesquels une mutation s'exprime sur le plan du phénotype.

**Peptide**

Petite protéine ou fragment de protéine composé de moins de 100 acides aminés.

**Pharmacogénétique**

Domaine scientifique qui étudie l'influence du patrimoine génétique sur l'efficacité de médicaments.

**Phénotypage**

1. Détermination du phénotype par analyse histologique et/ou immunocytochimique et biomoléculaire, par exemple dans des prélèvements de tissus en cas de tumeurs. 2. Détermination du phénotype de l'individu entier au moyen d'un examen médical complet.

**Phénotype**

Expression décelable d'un génotype à la place de l'expression d'un autre génotype.

**Polygénique**

Plusieurs gènes qui déterminent le phénotype.

**Polymorphisme**

Variation génétique fréquente. Position au sein de la séquence d'ADN où existe deux allèles ou plus; utilisé le plus souvent pour des variantes sans signification fonctionnelle.

**Prédiction**

Prédiction de la manifestation d'un phénotype (maladie) qui n'est pas encore décelable au moment de l'examen.

**Prévention**

Mesures préventives destinées à éviter une maladie. Selon le moment, on distingue entre prévention primaire (élimination / évitement de facteurs de risque), prévention secondaire (détection et traitement aussi précoce que possible de précurseurs d'une maladie) et prévention tertiaire (évitement de troubles consécutifs à des maladies existantes).

**Pronostic**

Estimation de la future évolution d'une maladie basée sur un examen approfondi des symptômes déjà présents d'une maladie.

**Protéine**

Enchaînement d'acides aminés.

**Proto-oncogène**

Gène normal qui peut devenir tumorigène sous l'effet d'une mutation (voir «oncogène»).

**Récessif**

Expression phénotypique qui ne se manifeste qu'en cas de mutation des deux allèles d'un locus autosomal, à savoir le phénotype n'est décelable qu'en cas d'une homozygotie ou d'une hétérozygotie composite (voir «dominant»). Dans le cas d'une transmission héréditaire récessive d'un allèle codé par un chromosome X, le phénotype n'est décelable que chez les sujets masculins.

**Séquençage**

Détermination de l'ordre des acides nucléiques (ADN ou ARN) au sein d'un échantillon.

**Séquençage de l'ADN de nouvelle génération**

Procédé à haut débit qui permet de déchiffrer simultanément des milliers, voire des millions de fragments d'ADN.

**SNP**

Polymorphisme d'un seul nucléotide (en anglais: Single Nucleotide Polymorphism). Variation d'une seule paire de bases au sein d'un brin d'ADN.

**Sonde ADN**

ADN simple brin, radioactif ou marqué avec un colorant fluorescent qui se fixe sur un ADN complémentaire et le rend ainsi visible (mise en évidence de segments de gènes ou de segments de chromosomes).

**Stratification**

Classement de personnes saines ou de patients en groupes (à risque) définis comme base pour une prévention ciblée ou une intervention médicale.

**Taxonomie**

Théorie et pratique de la classification. En biologie, il s'agit d'une classification hiérarchique des êtres vivants basée sur des relations de parenté.

**Technique d'hybridation fluorescente in situ (FISH)**

Technique permettant l'identification de chromosomes ou de segments de chromosomes pendant la division cellulaire ou pendant l'interphase au moyen de sondes marquées avec un colorant fluorescent.

**Technologies dites «omics»**

Procédés bioanalytiques à haut débit utilisés pour la détermination de la structure de l'ADN, de l'ARN, de protéines, de glucides, de lipides, de produits métaboliques ou de micro-organismes.

**Télomère**

Extrémité d'un chromosome.

**Traduction (en biologie moléculaire)**

Synthèse enzymatique des protéines basée sur l'information génétique contenue dans la matrice d'un ARNm.

**Transcription**

Synthèse enzymatique d'ARN basée sur une matrice d'ADN à l'aide de laquelle l'information génétique est transcrite en une séquence de bases complémentaire.

**Trisomie**

Présence en trois exemplaires d'un chromosome particulier dans chacune ou une partie des cellules d'un individu.

**Variabilité**

Distribution de fréquence de certains génotypes dans la population.

