

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^{er} 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), 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); 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). 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.

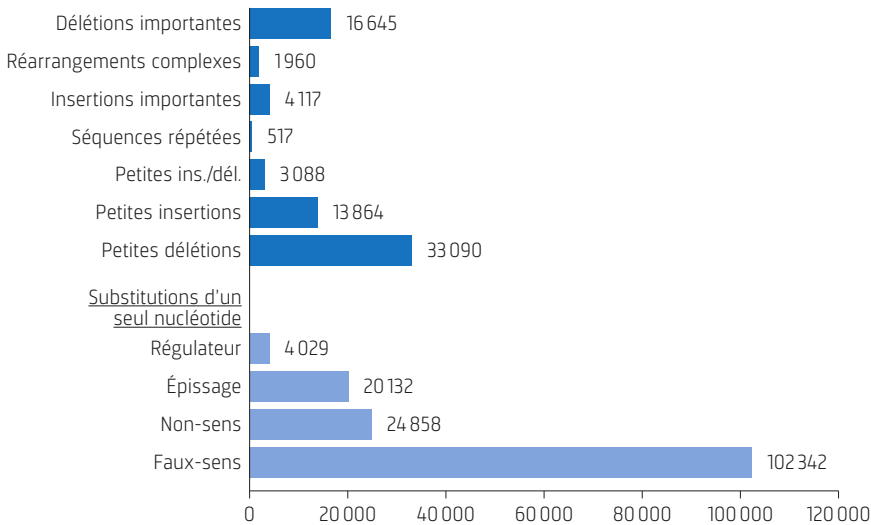


Figure 2: Variantes génétiques humaines pathogènes répertoriées dans la HGMD (version du 13 juillet 2018)

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 3×10^9 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.

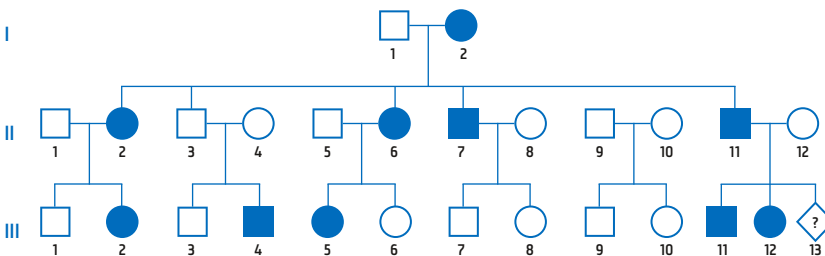


Figure 3: Arbre généalogique présentant un mode de transmission autosomique dominante

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.

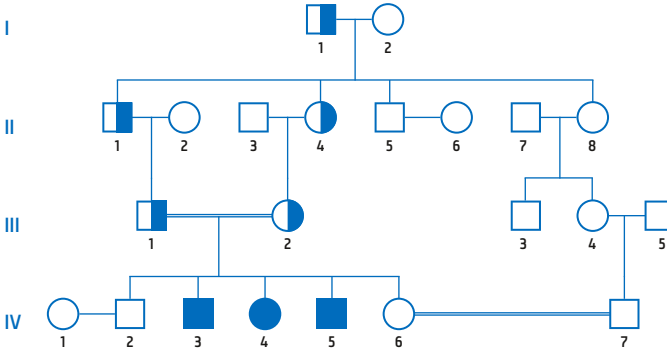


Figure 4: Arbre généalogique présentant un mode de transmission héréditaire autosomique récessif

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^{er} 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.

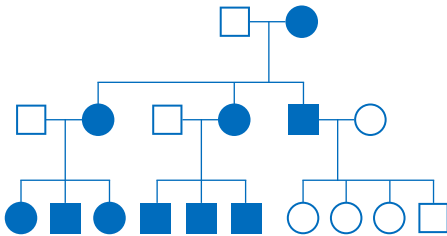


Figure 5: Arbre généalogique illustrant une transmission héréditaire mitochondriale

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).

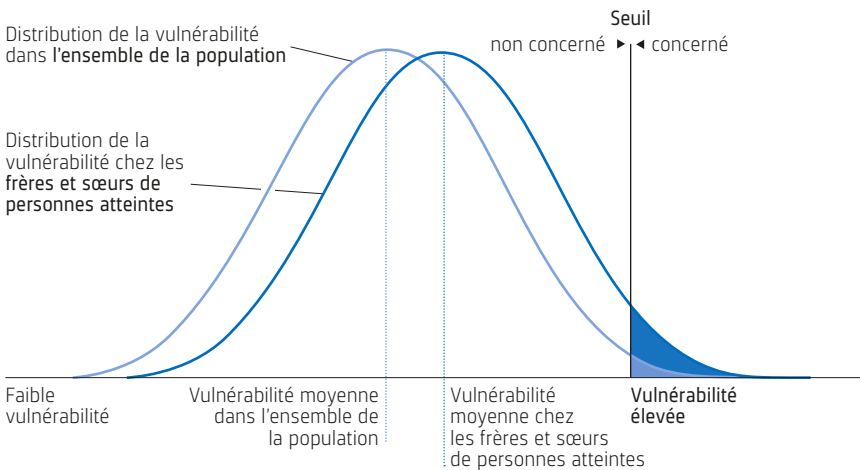


Figure 6: Distribution d'une caractéristique phénotypique dans la population totale et dans une population de personnes dont les frères et sœurs sont atteints.

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). 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.

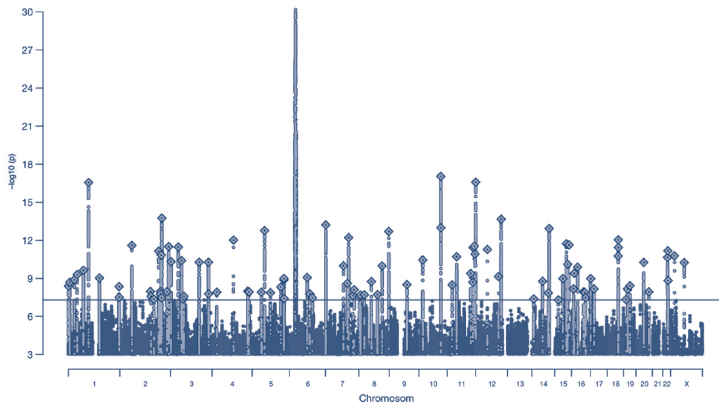


Figure 7: Exemple d'une étude d'association du génome concernant la schizophrénie. Cette étude porte sur 34'241 cas et 45'604 contrôles ainsi que sur 1'235 trios formés par les parents et les enfants concernés. L'axe x affiche la position chromosomique et l'axe y la signification statistique de l'association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

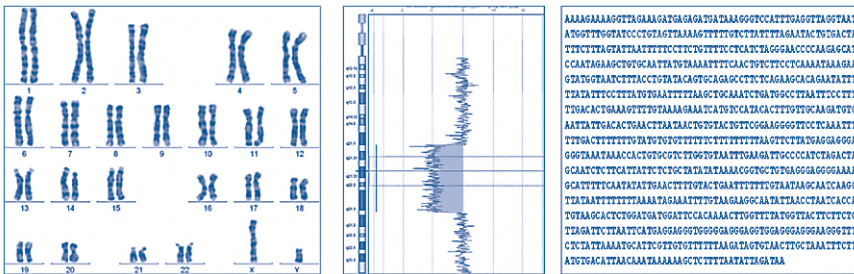


Figure 8: Trois méthodes de diagnostic de laboratoire fréquemment employées. À gauche: un cariotype cytogénétique avec une topographie de bandes dont la résolution de bande est de 400. Au centre: Array-CGH avec une délétion au niveau du chromosome 13. À droite: analyse de la séquence nucléotidique illustrant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

Base de données sur la littérature biomédicale:

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

Bases de données sur les gènes et protéines:

www.uniprot.org/
www.genecards.org/

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

www.omim.org/
www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/
<https://research.nhgri.nih.gov/CGD/>
www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php
www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/
<https://decipher.sanger.ac.uk/>
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/

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/
<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
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.

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-medecine-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
www.eda.admin.ch/agenda2030 → français → agenda 2030
→ 17 objectifs de développement durable