

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), 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.



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



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