

# La médecine de précision: au carrefour de la biologie moléculaire, des sciences de l'information et des humanités

Drs ROMAIN-DANIEL GOSSELIN<sup>a</sup>, CLAIRE REDIN<sup>a</sup>, ÉLODIE RISTORCELLI<sup>a</sup>, JEAN LOUIS RAISARO<sup>a</sup> et JACQUES FELLAY<sup>a,b</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 1574-8

La médecine de précision a pour but d'ajuster la prévention et les traitements aux données individuelles. La génomique en est un moteur du fait du coût désormais raisonnable des analyses ADN, malgré l'utilisation possible d'autres marqueurs (transcriptome, protéome etc.). Les données massives ainsi générées peuvent être analysées grâce aux progrès de la bioinformatique et des sciences de l'information. La médecine de précision ne se résume pas à une aventure technologique: les sciences humaines et sociales y jouent un rôle central car elles promettent une redéfinition du rapport à la santé et à la maladie. L'Unité de médecine de précision du CHUV réunit les acteurs de ces différents domaines afin de démontrer l'utilité de la médecine de précision et d'accélérer son incorporation dans le parcours de soins, au bénéfice du patient.

## Precision medicine: at the crossroad of molecular biology, information sciences and humanities

*Precision medicine aims to tailor prevention and treatment to individual data. Although different markers can be used (e.g. transcriptome or proteome), its rise is closely linked to that of genomics, owing to the henceforth reasonable cost of DNA sequencing. The enormous datasets thus generated can be exploited due to remarkable advances in bioinformatics and information sciences. However, beyond the technological endeavor, humanities and social sciences also play a central role to redefine health and illness. The precision medicine unit at CHUV gathers stakeholders from these various domains in order to demonstrate the utility of precision medicine and catalyze its integration into healthcare, to the benefit of the patient.*

## INTRODUCTION: MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE GÉNOMIQUE

La médecine de précision est une approche émergente de la médecine qui propose d'utiliser l'ensemble des données individuelles (biologiques, phénotypiques, environnementales, sociales) pour optimiser la prise en charge des patients, en leur offrant des stratégies de prévention, de diagnostic ou de thérapie plus précoces et ciblées.<sup>1</sup> L'idée d'adapter la prise en charge médicale aux données personnelles du patient n'est évidemment pas nouvelle. Par exemple, une transfusion

sanguine n'est réalisée qu'après avoir déterminé la compatibilité des groupes sanguins du donneur et du receveur. Cependant, la majorité des interventions réalisées dans le cadre de maladies chroniques se fonde encore sur une approche peu stratifiée: une démarche de soin similaire est proposée à tous les patients souffrant d'une même pathologie.

La transition vers une médecine de précision est rendue possible par la collecte de données individuelles à une échelle inédite, combinée à des outils informatiques et analytiques de pointe. De nombreux éléments font du génome le moteur de ce tournant vers une médecine plus ciblée. Depuis l'achèvement du *Human Genome Project*,<sup>2,3</sup> les techniques de séquençage de l'ADN ont rapidement progressé, ce qui a conduit à une diminution drastique des coûts, ainsi qu'à une augmentation de la vitesse d'obtention et de la qualité des données génétiques. L'analyse du génome humain est désormais possible pour environ 1000 francs, avec des résultats interprétables en quelques jours.<sup>4</sup> Le même génome est présent dans chaque cellule nucléée, copié à l'identique tout au long de l'existence: ces propriétés d'ubiquité et de stabilité font de l'ADN un biomarqueur exceptionnel, à la fois prédictif et diagnostique. Il est néanmoins important de souligner que d'autres types d'analyses à large échelle sont de plus en plus souvent associés à la génomique. Les données provenant de l'analyse du transcriptome (profil ARN), du protéome, du métabolome ou du microbiome permettent par exemple d'ajouter une dimension longitudinale (variation au cours du temps) ou spatiale (variation entre cellules, tissus ou organes) aux résultats obtenus.<sup>5</sup>

## LES BIOBANQUES COMME PILIERS DE LA MÉDECINE DE PRÉCISION

L'un des paradoxes de la médecine de précision réside dans la nécessité de l'analyse d'un très grand nombre de personnes pour qu'une prise en charge individualisée soit ensuite possible. En effet, une grande puissance statistique est nécessaire pour comprendre dans quelle mesure les gènes, les habitudes de vie ou l'environnement ont un impact sur la santé. De nombreuses biobanques se sont développées au cours des dernières années pour répondre à ce besoin. Une biobanque est une infrastructure qui collecte, héberge et met à disposition des chercheurs des échantillons biologiques associés à des données personnelles liées à la santé. La majorité des biobanques actuelles comprend une dimension génétique, c'est-à-dire la collection d'échantillons d'ADN d'individus

<sup>a</sup> Unité de médecine de précision, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>b</sup> Faculté des sciences de la vie, EPFL, 1015 Lausanne  
romain-daniel.gosselin@chuv.ch | claire.redin@chuv.ch  
elodie.ristorcelli@chuv.ch | jean.raisaro@chuv.ch | jacques.fellay@chuv.ch

bien caractérisés cliniquement (figure 1).<sup>6</sup> La qualité des processus préanalytiques, la gestion irréprochable des échantillons et des données stockés et l'harmonisation des données cliniques sont autant d'éléments nécessaires à la réussite d'une biobanque. Une réussite exemplaire est celle de la biobanque de Grande-Bretagne ([www.ukbiobank.ac.uk](http://www.ukbiobank.ac.uk)),<sup>7</sup> qui met à disposition des chercheurs du monde entier les données de plus de 500 000 individus, et qui a déjà conduit à de nombreuses découvertes décrites dans des centaines de publications scientifiques.

### BIG DATA, BIOINFORMATIQUE ET SCIENCES DE L'INFORMATION

Le besoin en données des chercheurs ne cesse de croître, exigeant la collecte et la gestion de vastes collections d'échantillons et de données associées, souvent issues de sources multiples. En conséquence, les biobanques modernes se doivent aussi d'être des structures digitales, stockant leurs données sous forme informatique. En parallèle, les données de santé des individus sont de plus en plus souvent enregistrées dans des dossiers électroniques, une autre source potentielle d'informations utiles à la recherche. L'essor de la médecine de précision coïncide ainsi avec l'ère du *Big Data*,<sup>8,9</sup> nécessitant l'utilisation de nouvelles ressources informatiques (par exemple, *cloud computing*) pour permettre le stockage, le

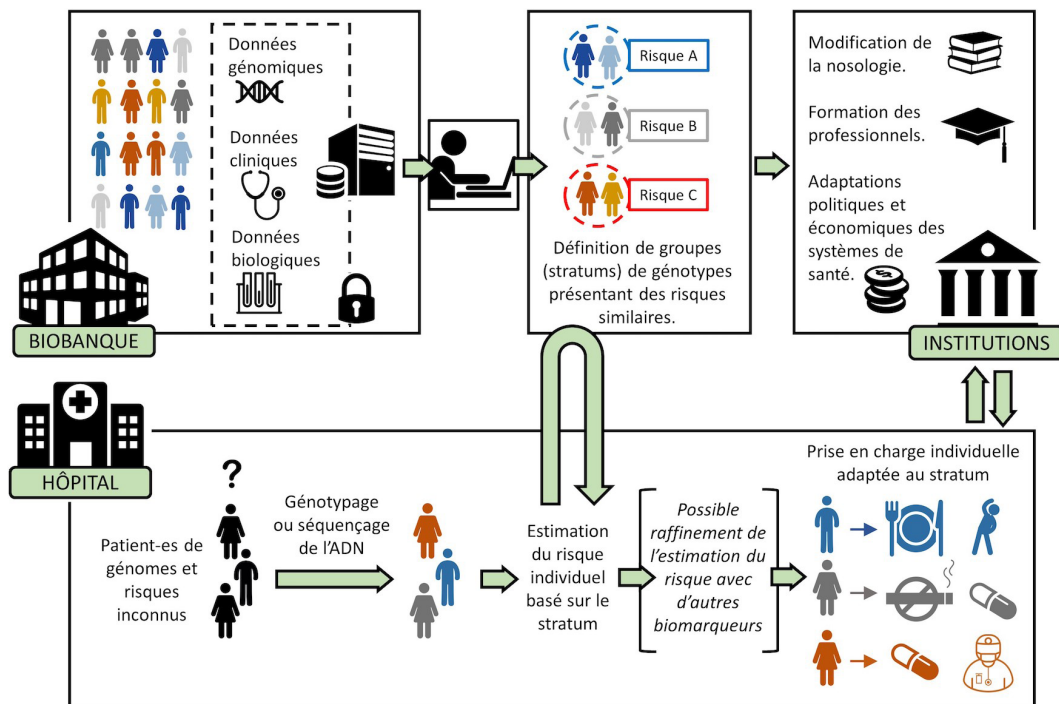
transfert et l'analyse de toutes ces données.<sup>10</sup> Toutefois, la disponibilité croissante de données médicales numériques soulève également d'importantes préoccupations en matière de protection de la vie privée, notamment en raison du nombre croissant de cyberattaques qui touchent le secteur médical. C'est pourquoi, des techniques sophistiquées de protection des données basées sur la cryptographie appliquée se développent pour la gestion des données des patients afin d'assurer la confiance nécessaire.<sup>11,12</sup>

### LA MÉDECINE DE PRÉCISION SOUS L'ŒIL DES SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES

La médecine de précision génère des questions fondamentales qui vont au-delà des aspects techniques ou biologiques. Il convient par exemple de comprendre les changements dans la multidisciplinarité professionnelle associée à une approche à la fois plus quantitative et plus personnelle de la médecine. Plus fondamentalement, la définition des maladies pourrait changer avec la possibilité extrême (entrevue dans le terme «personnalisé») qu'il y aurait autant de formes de maladies que de patients;<sup>13-15</sup> ceci pourrait avoir un impact important sur les coûts du système de santé ou sur l'organisation des études cliniques, dont la structure actuelle ne serait plus du tout adaptée.<sup>13,16,17</sup> De plus, la détermination anticipée du risque génétique de maladies contre lesquelles des actions

**FIG 1** Organisation simplifiée du fonctionnement de la médecine de précision génomique

Les biobanques génomiques permettent le stockage sécurisé d'échantillons d'ADN d'un grand nombre de patients ainsi que leurs données cliniques et biologiques. L'analyse statistique de ces données permet l'établissement de groupes (stratums) de patients ayant des génotypes (ou séquences) similaires et présentant des risques comparables de développer le phénotype d'intérêt. Le génotypage ou séquençage à haut débit de l'ADN de nouveaux patients permet d'identifier leur appartenance à un stratum précédemment défini, afin d'adapter leur prise en charge médicale. Il existe ainsi un besoin institutionnel d'adaptation de l'ensemble du monde médical à cette nouvelle discipline. En particulier : les définitions des maladies pourraient être révisées à la lumière des définitions des stratums ; la formation des professionnels devrait s'adapter à ces évolutions technologiques ; et une réflexion devrait être engagée pour ajuster les politiques de santé, en particulier en matière de remboursement des soins.



préventives sont possibles implique la diminution de la frontière entre santé et maladie. Les implications sont multiples, qu'elles soient individuelles (autonomie, gestion de la notion de risque), familiales (partage de risque avec des apparentés, choix de procréation) ou collectives (solidarité, modèles d'assurances). Elles doivent être évaluées avec soin, notamment grâce aux outils et aux approches de la sociologie, de l'anthropologie, de la psychologie ou de la philosophie.

## DÉMONSTRATION DE L'UTILITÉ CLINIQUE

L'intégration systématique de la génomique et d'autres types de données massives dans le parcours de soins nécessite d'en étudier les détails de fonctionnement via des études pilotes (figure 2).<sup>18,19</sup> En pratique, ces études doivent permettre d'évaluer la validité analytique et clinique, l'utilité clinique et enfin la rentabilité de ce type d'approche dans le contexte d'un système de santé donné, aux ressources forcément limitées. In fine, ces études seront indispensables pour convaincre les parties prenantes, législateurs et dirigeants institutionnels du bien-fondé de cette évolution.

La validité et l'utilité cliniques du séquençage de panels de gènes, de l'exome ou du génome complet ont déjà été démontrées dans certains secteurs médicaux de pointe comme l'oncologie moléculaire<sup>20-22</sup> ou les soins intensifs pédiatriques et néonataux.<sup>23,24</sup> Pour d'autres analyses ADN telles que le dépistage préconceptionnel ou néonatal, certains tests préventifs à l'échelle de la population, ou encore la pharmacogénétique, des études pilotes d'utilité clinique et de rentabilité sont en cours, notamment dans le contexte du système de santé suisse. Enfin, certains outils récents tels que les scores de risques polygéniques<sup>25</sup> nécessitent en premier lieu une standardisation de leur architecture statistique et une validation clinique, en intégration avec les facteurs de risque classiques.

## VERS UNE PRÉVENTION PERSONNALISÉE

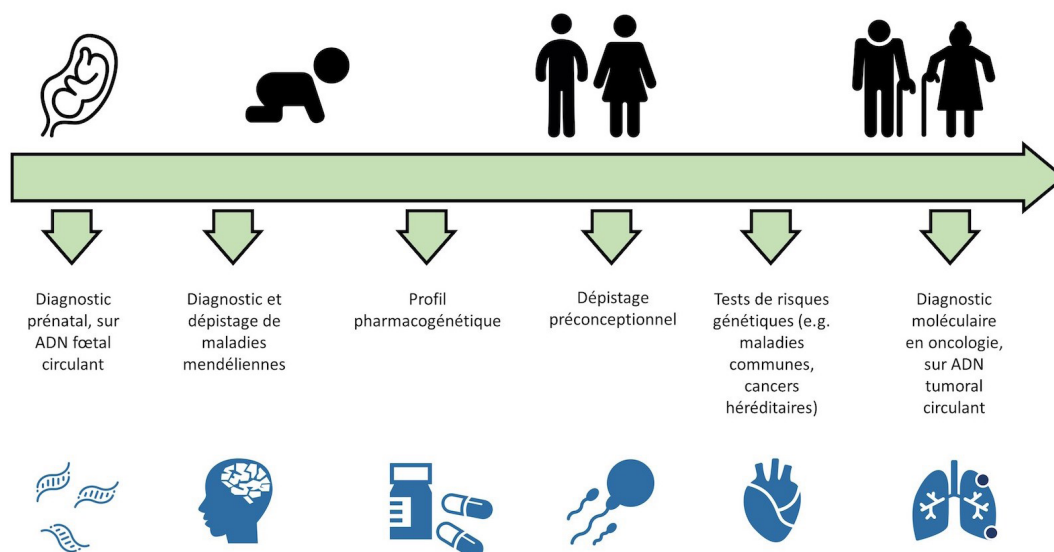
La démocratisation controversée des tests génomiques sur internet (*Direct-to-consumer genomic testing*), le nombre croissant de participants aux biobanques ou encore le développement des objets connectés relatifs à la santé sont autant de sources d'exposition à des informations potentiellement utiles cliniquement. Toutefois, les individus sont pour l'heure le plus souvent livrés à eux-mêmes face à ces données que même les professionnels peinent à interpréter. Il existe donc un besoin insatisfait de plateformes qui puissent offrir aux personnes qui le souhaitent l'accompagnement indispensable à l'utilisation éclairée de ces informations. Plusieurs projets pionniers tels que l'initiative *MyCode Community Health* menée par Geisinger Health aux Etats-Unis et la biobanque estonienne EGCUT ont démarré le rendu systématique de tout ou partie des informations du génome aux participants, indépendamment de leur condition médicale initiale.<sup>26,27</sup>

## UN BESOIN D'ÉDUCATION ET DE FORMATION

L'émergence d'une nouvelle discipline s'accompagne d'un besoin de formation des professionnels concernés, un besoin d'autant plus évident dans le cas de la médecine de précision, qui a le potentiel d'affecter transversalement de nombreuses spécialités médicales et paramédicales.<sup>28-30</sup> En premier lieu, il est essentiel que la génomique et la bioinformatique fassent partie de la formation médicale de base.<sup>31,32</sup> Par ailleurs, des formations post-graduées et continues devront être offertes aux diverses catégories de professionnels de la santé pour créer un écosystème global de spécialistes en médecine de précision. De multiples compétences seront requises, par exemple, la collecte et le stockage d'échantillons, l'analyse et l'interprétation de données, la gestion et communication du risque ou encore le développement de nouveaux modèles en

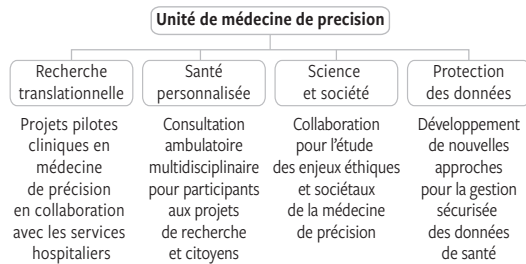
**FIG 2** Exemples d'applications de la médecine génomique à différentes périodes de la vie

Les applications de la médecine génomique sont nombreuses et peuvent se décliner entre autres en fonction de l'origine de l'ADN analysé (germinal constitutif, ou somatique d'une tumeur), du type de variation explorée (variants rares associés à des maladies mendéliennes ou variants communs de maladies multifactorielles).



**FIG 3** Axes de développement de l'Unité de médecine de précision au CHUV

L'Unité de médecine de précision au CHUV se développe autour de quatre axes : une recherche translationnelle, qui permet d'établir un portefeuille de projets pilotes en collaboration avec les services hospitaliers ; une consultation ambulatoire de santé personnalisée qui permettra la prise en charge de patients qui pourraient bénéficier de la connaissance de leur génome, mais aussi de citoyens en bonne santé soucieux de le rester ; une recherche en science humaine et sociale en collaboration avec des chercheurs de l'UNIL ; et le développement de technologies informatiques permettant la gestion sécurisée des données, en partenariat avec l'EPFL.



économie de la santé. Enfin, au vu des prévisions de développement de la médecine génomique, il est indispensable qu'une formation de conseiller en génétique soit offerte en Suisse.<sup>33</sup>

## LA MÉDECINE DE PRÉCISION AU CHUV

La direction du CHUV a décidé en 2017 de créer une Unité de médecine de précision pour anticiper les développements décrits ci-dessus ([www.chuv.ch/fr/medecine-precision/accueil/](http://www.chuv.ch/fr/medecine-precision/accueil/)). Dans le même temps, le démarrage d'initiatives nationales comme le *Swiss Personalized Health Network* ([www.sphn.ch/fr.html](http://www.sphn.ch/fr.html)) et l'axe stratégique «Santé personnalisée et technologies associées» du domaine des écoles polytechniques fédérales (EPF) ([www.ethrat.ch/fr/domaine-des-epf/grands-axes-strategiques/santé-personnalisée-et-technologies-associées](http://www.ethrat.ch/fr/domaine-des-epf/grands-axes-strategiques/santé-personnalisée-et-technologies-associées)) témoignent d'une prise de conscience plus générale du besoin de développer les ressources et infrastructures nécessaires à la médecine de précision.

Pour favoriser l'intégration harmonieuse des données du génome dans la prise en charge médicale, l'Unité de médecine de précision du CHUV se focalise sur les quatre domaines suivants (figure 3) :

**La recherche translationnelle:** en collaboration étroite avec les services cliniques intéressés, nous conduisons des projets pilotes qui ont pour objectif de démontrer la faisabilité et l'utilité clinique de l'analyse du génome. L'Unité héberge d'ailleurs la Biobanque génomique du CHUV (BGC), qui regroupe les échantillons et données d'environ 25 000 patients, et représente un atout important dans la construction de ces études.<sup>34</sup>

**La santé personnalisée:** nous prévoyons de mettre sur pied une consultation ambulatoire dédiée à la santé personnalisée. Ce lieu de rencontre multidisciplinaire permettra notamment aux participants à des projets de recherche et aux individus qui le souhaitent de recevoir les résultats d'analyse de leur génome et de les interpréter à la lumière de leur histoire médicale.

Les échanges entre science et société: nous travaillons à l'émergence d'un carrefour entre sciences biomédicales et société pour répondre aux nombreuses questions que se posent les citoyens, les associations de patients et les différents acteurs du milieu de la santé sur la médecine de précision. Les enjeux éthiques et sociaux de nos projets de médecine de précision sont étudiés en partenariat avec nos collègues de la Faculté des sciences sociales et politiques et du ColLaboratoire de l'UNIL.

La protection des données: en collaboration étroite avec l'École polytechnique fédérale de Lausanne, nous conduisons des projets de recherche en informatique médicale qui visent à développer de nouvelles technologies informatiques pour la gestion sécurisée des données génétiques et médicales.

## CONCLUSION

Le développement de la médecine de précision, en particulier son axe génomique, est associé à une redéfinition de l'interdisciplinarité au service du patient. Des études pilotes sont indispensables pour en définir la structure, la dynamique et les détails logistiques. L'Unité de médecine de précision du CHUV veut servir de point d'ancrage pour les multiples acteurs de cette nouvelle approche de la médecine afin de faciliter son adoption et de permettre aux citoyens de ce pays d'en bénéficier dans les meilleurs délais.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

**Remerciements:** Les auteurs remercient la Professeure Béatrice Desvergne et le Professeur Jean-Daniel Tissot pour leurs conseils lors de la préparation du manuscrit.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- La médecine de précision est une discipline transverse qui permet d'adapter la prévention et la prise en charge des patients à leurs biomarqueurs; la médecine génomique est sa première branche à se développer
- La mise en place de la médecine génomique nécessite l'établissement d'une interdisciplinarité forte entre cliniciens, bio-banques, analystes, informaticiens, conseillers en génétique et spécialistes en sciences sociales dont les modes exacts de fonctionnement seront définis grâce à des études pilotes
- Il est indispensable d'améliorer la formation médicale, tant au niveau prégradué que postgradué, pour préparer les médecins et autres professionnels de la santé à l'arrivée de la génomique dans leur pratique
- Au CHUV, l'unité de médecine de précision a pour objectif l'intégration de cette nouvelle discipline dans la pratique médicale locale, en particulier via la création d'un pôle d'excellence et de formation comprenant une consultation de santé personnalisée

- 1 \*\*Shendure J, Findlay GM, Snyder MW. Genomic medicine-progress, pitfalls, and promise. *Cell* 2019;177:45-57.
- 2 Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
- 3 Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-51.
- 4 Farnaes L, Hildreth A, Sweeney NM, et al. Rapid whole-genome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization. *NPJ Genom Med* 2018;3:10.
- 5 Sonawane AR, Weiss ST, Glass K, Sharma A. Network medicine in the age of biomedical Big Data. *Front Genet* 2019;10:294.
- 6 Kinkorova J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation: Overview. *EPMA J* 2015;7:4.
- 7 Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature* 2018;562:203-9.
- 8 \*Hulsen T, Jamuar SS, Moody AR, et al. From Big Data to precision medicine. *Frontiers Med* 2019;6.
- 9 Suwinski P, Ong C, Ling MHT, et al. Advancing personalized medicine through the application of whole exome sequencing and Big Data analytics. *Frontiers Genetic* 2019;10.
- 10 Langmead B, Nellore A. Cloud computing for genomic data analysis and collaboration. *Nat Rev Genet* 2018;19:208-19.
- 11 Raisaro JL, McLaren PJ, Fellay J, et al. Are privacy-enhancing technologies for genomic data ready for the clinic? A survey of medical experts of the Swiss HIV Cohort Study. *J Biomed Inform* 2018;79:1-6.
- 12 McLaren PJ, Raisaro JL, Aouri M, et al. Privacy-preserving genomic testing in the clinic: a model using HIV treatment. *Genet Med* 2016;18:814-22.
- 13 Goldman M. Education in medicine: moving the boundaries to foster interdisciplinarity. *Frontiers Med* 2016;3:1-3.
- 14 Pai S, Bader GD. Patient similarity networks for precision medicine. *J Mol Biol* 2018;430:2924-38.
- 15 Parimbelli E, Marini S, Sacchi L, Bellazzi R. Patient similarity for precision medicine: A systematic review. *J Biomed Inf* 2018;83:87-96.
- 16 Schork NJ. Time for one-person trials. *Nature* 2015;520:609-11.
- 17 Bilkey GA, Burns BL, Coles EP, et al. Genomic testing for human health and disease across the life cycle: applications and ethical, legal, and social challenges. *Frontiers Public Health* 2019;7.
- 18 \*Manolio TA, Chisholm RL, Ozenberger B, et al. Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genet Med* 2013;15:258-67.
- 19 Taylor N, Best S, Martyn M, et al. A transformative translational change programme to introduce genomics into healthcare: a complexity and implementation science study protocol. *BMJ Open* 2019;9:e024681.
- 20 Roychowdhury S, Iyer MK, Robinson DR, et al. Personalized oncology through integrative high-throughput sequencing: a pilot study. *Sci Transl Med* 2011;3:111ra21.
- 21 Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014;311:1998-2006.
- 22 Mody RJ, Wu YM, Lonigro RJ, et al. Integrative clinical sequencing in the management of refractory or relapsed cancer in youth. *JAMA* 2015;314:913-25.
- 23 Stark Z, Lunke S, Brett GR, et al. Meeting the challenges of implementing rapid genomic testing in acute pediatric care. *Genet Med* 2018;20:1554-63.
- 24 Clark MM, Hildreth A, Batalov S, et al. Diagnosis of genetic diseases in seriously ill children by rapid whole-genome sequencing and automated phenotyping and interpretation. *Sci Transl Med* 2019;11.
- 25 \*\*Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet* 2018;19:581-90.
- 26 Schwartz MLB, McCormick CZ, Lazzeri AL, et al. A model for genome-first care: returning secondary genomic findings to participants and their healthcare providers in a large research cohort. *Am J Hum Genet* 2018;103:328-37.
- 27 Alver M, Palover M, Saar A, et al. Recall by genotype and cascade screening for familial hypercholesterolemia in a population-based biobank from Estonia. *Genet Med* 2019;21:1173-80.
- 28 Guttmacher AE, Porteous ME, McLinerney JD. Educating health-care professionals about genetics and genomics. *Nat Rev Genet* 2007;8:151-U6.
- 29 Salari K. The dawning era of personalized medicine exposes a gap in medical education. *PLoS Med* 2009;6:e1000138.
- 30 Green ED, Guyer MS, National Human Genome Research I. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature* 2011;470:204-13.
- 31 Korf BR, Berry AB, Limson M, et al. Framework for development of physician competencies in genomic medicine: report of the Competencies Working Group of the Inter-Society Coordinating Committee for Physician Education in Genomics. *Genet Med* 2014;16:804-9.
- 32 McGrath S, Ghersi D. Building towards precision medicine: empowering medical professionals for the next revolution. *Bmc Med Genomics* 2016;9.
- 33 Cina V, Met-Domestici M, Davoine E, et al. La profession de conseiller en génétique en Suisse. *Rev Med Suisse* 2019;15:1291-3.
- 34 Mooser V, Currat C. The Lausanne Institutional Biobank: A new resource to catalyse research in personalised medicine and pharmaceutical sciences. *Swiss Medical Weekly* 2014;144.

\* à lire  
 \*\* à lire absolument