

ROYAUME DU MAROC



Académie Hassan II des Sciences et Techniques

Génomique humaine et médecine de précision

Avancées scientifiques, impact sur les soins de santé
et considérations socio-économiques

Abdelaziz SEFIANI

Professeur de génétique médicale
Membre résident à l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques

Conférence donnée le 26 Juillet 2024
à Rabat

Académie Hassan II des Sciences et Techniques
Km 4, Avenue Mohammed VI (ex Route des Zaers)
Rabat, Royaume du Maroc

© Hassan II Academy Press

Réalisation : **AGRI-BYS S.A.R.L.**

Achevé d'imprimer : mai 2025



**Sa Majesté le Roi Mohammed VI, que Dieu Le garde,
Protecteur de l'Académie Hassan II
des Sciences et Techniques**

Génomique humaine et médecine de précision

Avancées scientifiques, impact sur les soins de santé et considérations socio-économiques

Abdelaziz SEFIANI, MD, PhD

Professeur de génétique médicale

Membre résident à l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques

La médecine de précision représente un nouveau paradigme dans les soins de santé, reposant sur l'analyse et l'interprétation d'un ensemble de données issues du patient, de son environnement et de son mode de vie. L'objectif fondamental de cette approche est d'adapter les interventions préventives, diagnostiques ou thérapeutiques aux groupes de patients les plus susceptibles d'en bénéficier, selon le principe : «le bon médicament, au bon patient et à la bonne dose».

Les fondements de cette approche personnalisée de la médecine remontent au début du XX^e siècle avec **Sir William Osler**, considéré comme le père de la médecine moderne. Et dont une de ses citations illustre particulièrement cette philosophie : «**Il est bien plus important de savoir quel type de patient a une maladie que de savoir quel type de maladie un patient a**» (William Osler, 1892).

Alertés par leurs conseillers scientifiques sur les enjeux médicaux, scientifiques et socio économiques de la médecine de précision, différents gouvernements ont rapidement mis en place des initiatives nationales pour une médecine génomique et ont défini des stratégies publiques visant à favoriser l'implantation de cette nouvelle révolution biomédicale dans leurs systèmes de santé. En exemple, et afin de comprendre le rôle des variations interindividuelles dans la survenue, l'évolution et le traitement des maladies, le président **Barack Obama** a lancé en 2015 l'Initiative Médecine de Précision. Ce programme, porté par la Maison Blanche, vise à promouvoir le développement de traitements personnalisés basés sur les caractéristiques génétiques des individus, en particulier dans le domaine l'oncologie. Le déploiement de cette nouvelle médecine génomique révolutionne aujourd'hui pratiquement toutes les spécialités médicales (Terry SF et al. 2015).

La médecine à l'ère de la génomique

La médecine génomique est une discipline médicale émergente qui vise à établir, dans le cadre des soins cliniques, les liens entre les variations génétiques propres à un individu et les manifestations cliniques qu'il présente. Cette approche permet notamment d'affiner le diagnostic, de prédire le pronostic et de guider la prescription et le suivi des thérapies. Le séquençage du génome humain et son intégration progressive dans la pratique clinique constituent une avancée majeure en médecine avec des progrès significatifs en oncologie, en pharmacogénomique, et dans le diagnostic des maladies rares monogéniques.

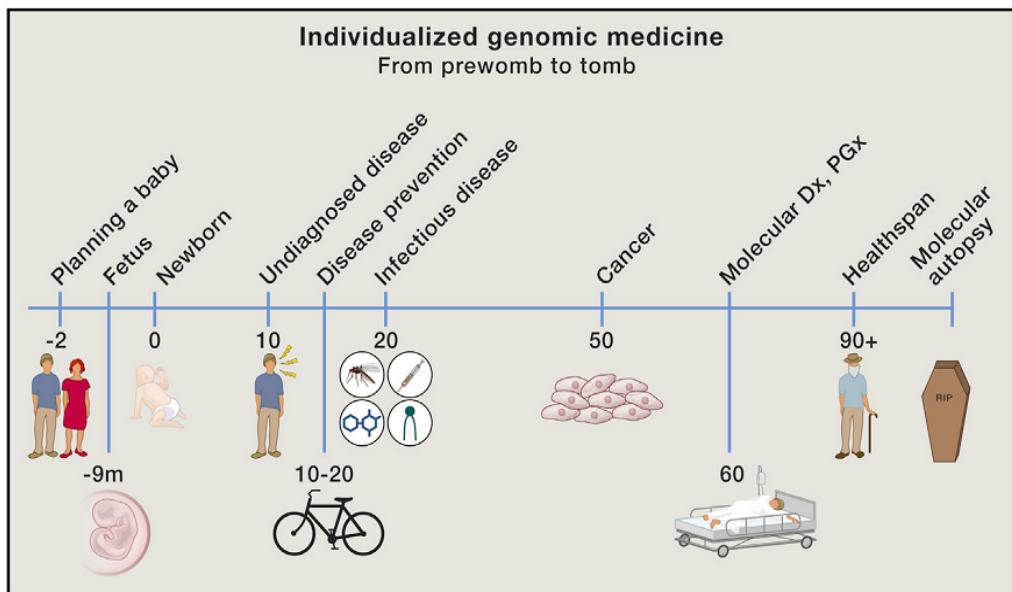


Figure 1 : Chronologie des applications du séquençage du génome humain en médecine, de la période pré-utérine au post-mortem (Avec l'accord de Eric J. Topol, 2014)

Le séquençage du génome humain

Le séquençage de la totalité du génome humain est certainement l'une des plus grandes avancées biomédicales de l'histoire. Le Projet Génome Humain, mené par un consortium international constitué de chercheurs des Etats-Unis, d'Angleterre, de France et du Japon, a été lancé en octobre 1990 et 92% de la séquence totale de l'ADN publiées en avril 2003. Les 8% restant, n'ont été finalisées qu'en 2022 grâce à de nouvelles technologies de séquençage. Le Projet Génome Humain a donc demandé 13 ans d'effort et a coûté environ 3 milliards de dollars. Aujourd'hui, grâce aux technologies de séquençage nouvelles générations (NGS) et grâce à l'automatisation, la bio-informatique, l'IA et également à l'amélioration des capacités de stockage des données, il est devenu possible de séquencer un génome humain en quelques jours et à moins de 1000 dollars, un coût qui s'approche rapidement de celui des examens biologiques spécialisés habituels en médecine. Au total, le génome humain compte environ 3,2 milliards de paires de bases d'ADN par cellule haploïde (le double dans une cellule somatique). Il contient entre 20000 et 22000 gènes. La partie réellement codante (Exome codant) ne représente que 1,5 à 2% du génome humain, mais 85% des mutations à l'origine des maladies génétiques sont portées par cet Exome. Le libre accès à la séquence référence du génome humain et le partage en lignes des bases de données génétiques de différentes populations, ont largement contribué à l'essor de la médecine génomique.

Polymorphisme génétique et différences interindividuelles

Malgré la diversité apparente entre individus, tous les êtres humains sont presque identiques génétiquement. Les études de ré-séquençage de différents génomes humains ont révélé qu'environ 99,6% du matériel génétique est le même chez tous les humains. Les infimes 0,4% de différences restantes suffisent cependant à faire de chaque individu une œuvre unique de la nature. Ces variations, bien que minimes en pourcentage, représentent par individu près de six millions de modifications ponctuelles ou SNV (Single Nucléotide Variations). Chaque personne porte environ 150 000 variants qui ne figurent dans aucune base de données génomique connue, et une soixantaine sont des changements de novo qui n'ont pas été héritées des parents. Des réarrangements structurels et des délétions/insertions de dizaines, voire de milliers de bases nommées CNV (Copy Number Variations), contribuent encore davantage aux différences qui distinguent chaque être humain de ses semblables.

Les variations génomiques et maladies humaine

Les progrès de la médecine génomique résultent des avancées dans l'identification et l'interprétation des variations du génome humain. Ces avancées visent à affiner le diagnostic, à adapter les traitements et à développer des stratégies de prévention des maladies. À ce jour, plusieurs milliers de maladies monogéniques ont été associées à des mutations affectant une ou les deux copies d'un gène (Karki R et al. 2015).

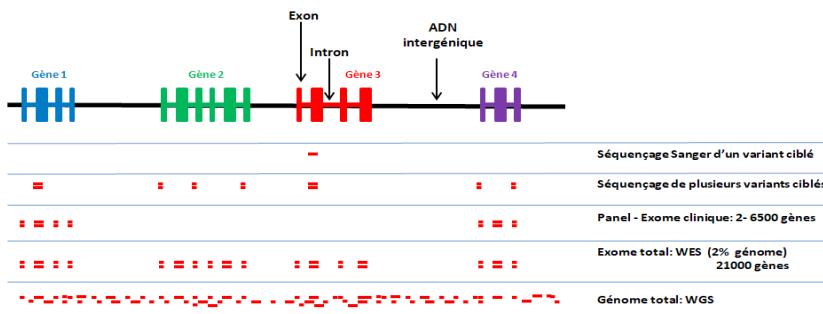
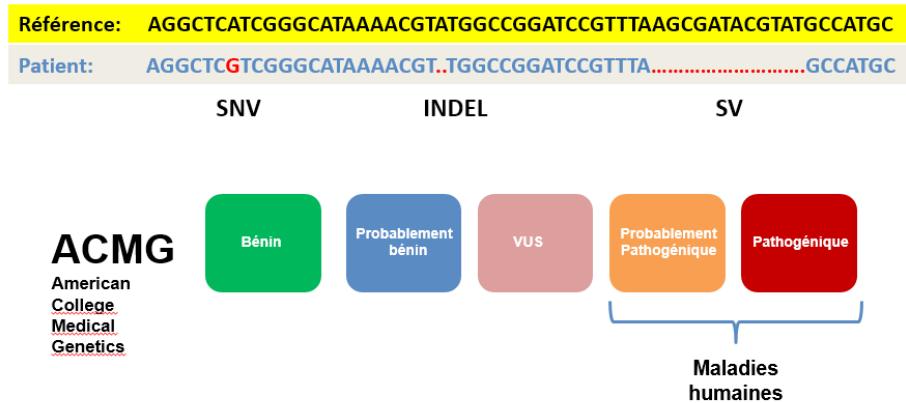


Figure 2 : Couverture du séquençage de l'ADN, du séquençage Sanger d'un court fragment au séquençage NGS du génome entier. Les exons des gènes, de couleurs différentes, sont représentés par les rectangles larges séparés par les introns de même couleur. Le trait noir représente ADN non codant inter génique. Les régions couvertes par le séquençage sont indiquées par les petits tirets rouges (Sefiani A, DGM-INH- Rabat).

Afin de répondre aux nouvelles exigences diagnostiques de la génomique humaine, différents tests génétiques ont été développés, en se basant principalement sur le séquençage de l'ADN. Selon l'indication clinique, le séquençage peut cibler une ou plusieurs mutations spécifiques, un ou plusieurs gènes, voire l'Exome ou la totalité du génome humain. Ces tests sont désormais accessibles dans de nombreux centres de génomique à travers le monde. Toutefois, et en raison de la spécificité de ces tests, de

la sensibilité des données qu'ils génèrent et des nombreuses questions éthiques qu'ils soulèvent, l'exercice de la médecine génomique est encadré, dans de nombreux pays, par des directives, des textes réglementaires et des lois de bioéthique.



Chr5: 61544156 (GRCh38) NM_020928.2(ZSWIM6):c.3487C>T (p.Arg1163Trp)

Figure 3 : La séquence du patient est comparée à la séquence référence du génome humain. Une variation de séquence SNV (ligne en bleu) est définie par la position sur chromosome, la version du génome, le transcrit du gène, le nom du gène, la position sur l'ADN complémentaire avec la base modifiée suivi de l'acide aminé changé et sa position (Sefiani A, DGM-INH- Rabat).

Afin d'harmoniser la description des variations génomiques entre laboratoires, l'**ACMG** (American College of Medical Genetics) a proposé une nomenclature et des critères qui classent les variants génétiques en cinq catégories. Un variant peut ainsi être qualifié de « pathogène », « probablement pathogène », « de signification inconnue », « probablement bénin » ou « bénin ».

Champs d'application de la génomique en clinique

- Diagnostic symptomatique
 - Diagnostic pré-symptomatique
 - Diagnostic prénatal
 - Diagnostic pré-implantatoire
 - Susceptibilité génétique (facteurs de risque)
 - Empreintes génétiques et filiation
 - Tests pharmacogénétiques
 - Biomarqueurs somatiques (tumeurs)
- Médecine prédictive**
- Médecine personnalisée**

Figure 4 : Les approches diagnostiques et les champs d'application de la génomique clinique

Le diagnostic symptomatique des maladies monogéniques

Les maladies héréditaires monogéniques (dues à la mutation d'un seul gène) sont parmi les premières pathologies à avoir bénéficié des avancées de la génomique. Le ré-séquençage des gènes à la recherche de variants pathogéniques chez les patients est désormais une pratique courante en médecine. Cette approche moléculaire a profondément transformé la classification et la nosologie des maladies humaines. Elle a notamment mis en évidence que l'hétérogénéité génétique constitue la règle dans les maladies héréditaires.

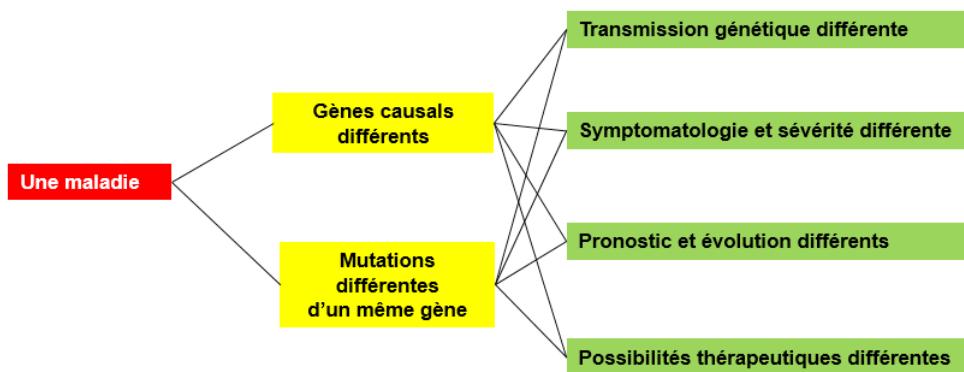


Figure 5 : Schéma illustrant les bases moléculaires de l'hétérogénéité génétique des maladies héréditaires monogéniques et leurs conséquences sur la stratification des patients et leur prise en charge (Sefiani A, DGM-INH- Rabat).

Ainsi, des affections longtemps considérées comme cliniquement homogènes se révèlent être, en réalité, des entités génétiquement différentes, impliquant différents gènes ou des mutations distinctes d'un même gène. Chaque entité peut se distinguer par son mode de transmission génétique, son pronostic, son évolution clinique et la thérapie ciblée qui lui est adaptée.

Le diagnostic moléculaire symptomatique, par analyse de l'ADN d'une personne manifestant déjà des symptômes cliniques, s'est beaucoup développé en routine, en particulier grâce au séquençage NGS et au développement de nombreux Algorithmes d'interprétation des données génétiques générées. Le séquençage du génome complet, ou de sa variante, le séquençage de l'Exome, sont ainsi devenus un moyen accessible de diagnostic des maladies héréditaires.

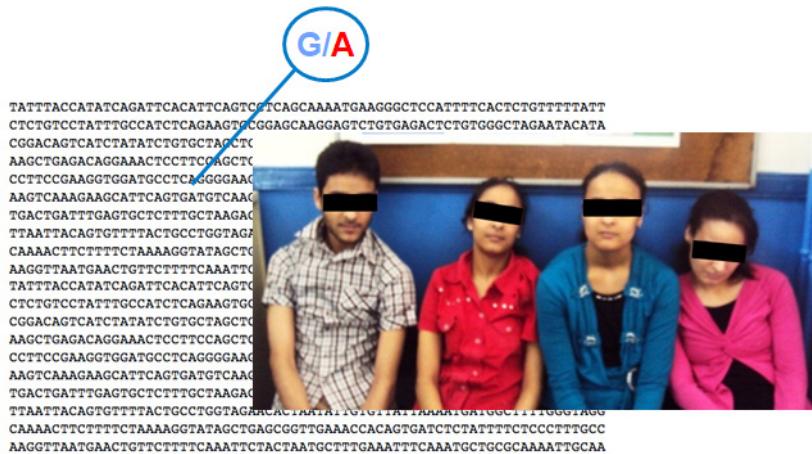


Figure 6 : Diagnostic du syndrome d'ataxie-apraxie oculo-motrice type 1 posé par un séquençage de l'Exome dans une fratrie de 4 enfants, après une errance diagnostique de plusieurs années (Sefiani A, DGM-INH- Rabat).

Dans une approche innovante, baptisée «Génotype First», l'analyse génomique est de plus en plus proposée aux patients, en première ligne, avant les explorations habituelles. Cette approche s'avère particulièrement pertinente dans les maladies rares, en particulier lorsque celles-ci nécessitent une grande expertise clinique ou des analyses coûteuses, invasives et sans certitude diagnostique. L'approche «Génotype First» présente l'avantage de poser, en un temps court, des diagnostics d'une grande précision, réduisant ainsi l'errance des patients et de leurs familles (Forrest, Iain S. et al, 2024).

Le diagnostic pré symptomatique et médecine Prédictive

L'analyse de la séquence de l'ADN, molécule porteuse de l'héritage génétique transmis à travers les générations, a profondément transformé les approches diagnostiques et a donné naissance à une discipline novatrice : la médecine prédictive. Cette dernière permet d'anticiper l'état de santé d'une personne avant même l'apparition des premiers signes cliniques, parfois dès sa conception et avant sa naissance.

Le diagnostic génétique pré symptomatique, appliqué aux maladies héréditaires, offre aujourd'hui la possibilité d'identifier, au sein des familles à risque, les individus porteurs d'un génotype qui les prédisposent à développer, parfois après plusieurs années, les manifestations cliniques caractéristiques de la maladie dont souffre leurs apparentés.

Techniquement, un diagnostic pré symptomatique pourrait théoriquement être appliqué à l'ensemble des maladies monogéniques. Toutefois, pour des raisons éthiques, les recommandations des sociétés savantes de génétique et des comités d'éthique ont restreint l'application du diagnostic pré symptomatique aux pathologies graves pour lesquelles des options thérapeutiques ou des mesures préventives existent.

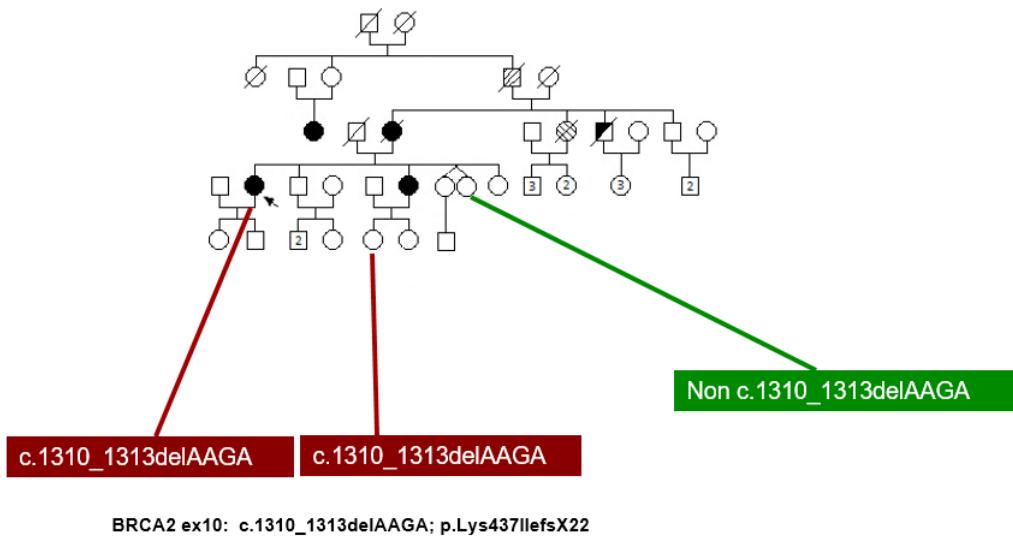


Figure 7 : Arbre généalogique d'une famille marocaine avec plusieurs patientes atteintes d'un cancer du sein, par mutation du gène BRCA2. Les cercles désignent les femmes de la famille et la couleur noire celles qui sont malades. La flèche indique la personne malade chez qui un diagnostic symptomatique a identifié une mutation pathogène du gène BRCA2 (proposante). Sur la base de ce résultat, des tests génétiques prés symptomatiques ont été réalisés chez une sœur et une nièce de la proposante, toutes les deux saines au moment du test. La sœur, marquée en vert, n'a pas hérité la mutation familiale, alors que la nièce de la proposante en est porteuse, comme sa tante, et nécessitera par conséquent une prise en charge et un suivi régulier en raison de son risque élevé de développer un cancer du sein (Laarabi FZ et al. 2011).

Le diagnostic prénatal et préimplantatoire

Les tests génomiques réalisés sur des cellules embryonnaires ou fœtales ont connu un développement spéculaire ces dernières années. Ces progrès reposent notamment sur l'utilisation des puces à ADN, sur les techniques NGS, et sur la maîtrise de l'isolement de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel.

Le diagnostic prénatal (DPN), effectué au cours des premières semaines du développement fœtal, vise rarement un objectif thérapeutique. Il offre surtout, aux couples à risque, la possibilité de recourir à une interruption médicale de grossesse (IMG) en cas de détection, chez le fœtus, d'une pathologie grave. Une telle décision, bien que déterminante pour les parents, peut être psychologiquement éprouvante et soulève de nombreuses questions éthiques et sociétales, notamment en ce qui concerne le statut de l'embryon, le seuil de gravité justifiant une IMG et le risque de dérives eugéniques.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) constitue une alternative au DPN. Il repose, quant à lui, sur l'analyse génomique de cellules embryonnaires obtenues suite à une fécondation in vitro réalisée chez le couple à risque. Bien que plus complexe à mettre

en œuvre, cette technique permet de sélectionner des embryons exempts de l'anomalie génétique recherchée, avant leur implantation dans l'utérus. Le DPI permet d'éviter aux parents d'avoir à envisager une IMG. Il soulève toutefois les mêmes préoccupations éthiques que le DPN, auxquelles s'ajoutent les questions relatives au tri et au devenir des embryons non implantés.

Afin de diminuer le risque de maladies génétiques graves dans la descendance, notamment celles à transmission autosomique récessive ou récessive liée au chromosome X, les futurs parents peuvent, avant la conception, bénéficier d'un test de dépistage génétique qui permet détecter ceux qui sont porteurs sains mais hétérozygotes pour des variations génétiques pathogéniques. Réalisée à partir d'un simple prélèvement sanguin, **Le dépistage génomique des parents**, permet de diminuer le risque d'avoir un enfant atteint de certaines maladies génétiques graves, sans l'assurance d'un enfant en bonne santé. Ce test de dépistage permet aux couples de prendre des décisions éclairées concernant leur projet parental.

Maladies multifactorielles et gènes de susceptibilité

Contrairement aux maladies monogéniques, qui résultent de mutations affectant une ou deux copies d'un même gène, les maladies complexes, également appelées maladies multifactorielles, sont le résultat de l'interaction d'une multitude de variants génétiques avec des facteurs environnementaux. Ces pathologies complexes et multifactorielles, comme les diabètes, les obésités et la plupart des cancers, sont bien plus fréquents que les maladies monogéniques et représentent par conséquent un problème majeur de santé publique.

Dans les maladies monogéniques, les variants génomiques qui en sont responsables sont rares, mais leur impact pathologique est particulièrement important. Ces mutations se transmettent au sein d'une même famille, ce qui permet leur identification grâce à des études de ségrégation. En revanche, les variants génétiques impliqués dans les maladies multifactorielles sont fréquents dans la population générale, mais leur effet individuel sur la pathologie demeure limité. L'évaluation de l'impact de ces variants sur les maladies complexes repose essentiellement sur des analyses d'association, qui consistent à comparer leurs fréquences chez les patients et chez les individus sains pris comme témoins.

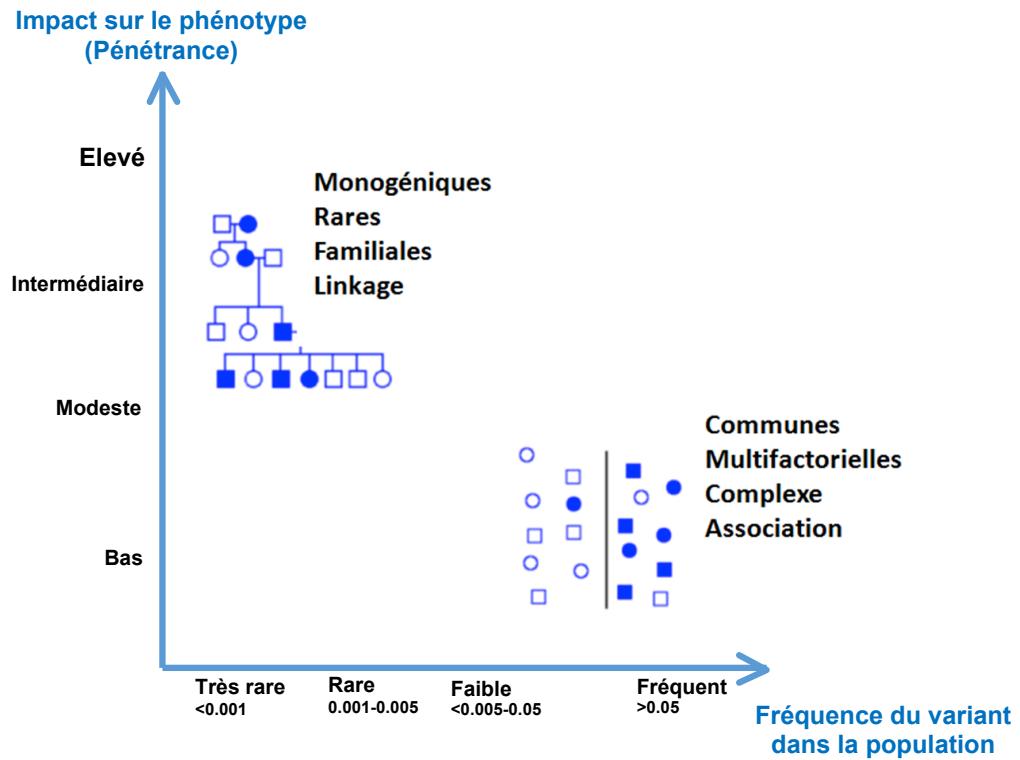


Figure 8 : Fréquence dans la population des variants génétiques, et importance de leur impact sur le phénotype en fonction du type de la maladie (monogénique ou multifactorielle).

La génétique des maladies complexes n'a eu, et pendant longtemps, que peu d'applications concrètes en médecine. Cependant, les avancées en génomique et la possibilité d'analyser simultanément des milliers de variants génétiques avec des outils statistiques performants, ont conduit au développement du «**Polygenic Risk Score**» (**PRS**). Ce score permet d'estimer le risque individuel de développer une maladie complexe en fonction de l'accumulation de variations génétiques dans le génome. L'intelligence artificielle et l'exploitation des Big Data ont facilité également l'intégration d'autres facteurs notamment environnementaux dans l'estimation de ce risque. Le manque de données génétiques issues des populations non caucasiennes constitue la principale entrave à la généralisation des PRS en pratique clinique. Les recherches sur les maladies complexes et l'optimisation des PRS devraient toutefois conduire à leur intégration progressive en médecine (Martin, A.R., et al. 2019).

Le polymorphisme génétique et l'identification des personnes

En s'appuyant sur le polymorphisme génétique et l'idée que chaque être humain porte en lui une singularité inimitable, la génomique humaine offre des outils qui permettent de caractériser de manière précise le profil génétique d'une personne et le confronter à

d'autres profils tout aussi uniques. Ces profils génétiques sont des empreintes génétiques capables, par exemple, de prouver au-delà de toute incertitude, l'exclusion ou la confirmation d'une paternité avec une précision dépassant 99,99 %.

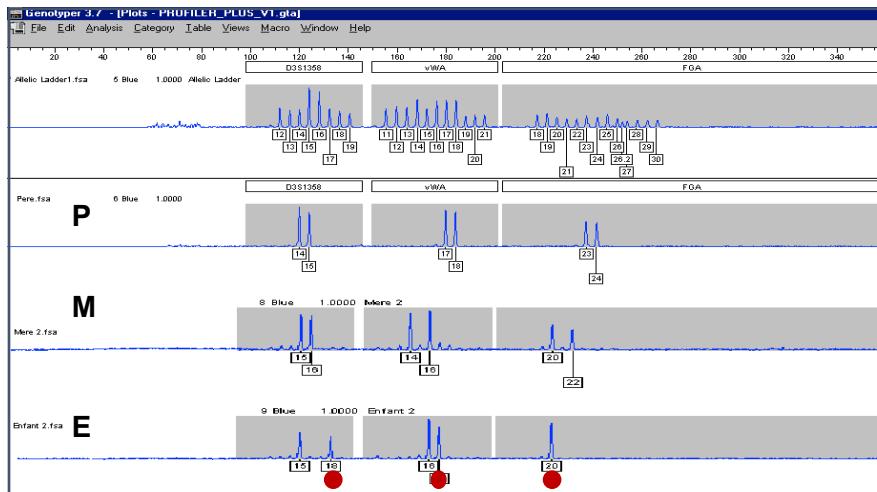


Figure 9 : Résultats d'un test de recherche de paternité par des empreintes génétiques. Dans ce couple, l'enfant (E) est porteur de 3 variants génétiques (points rouges) non hérités du présumé père (E) en comparaison avec les allèles de la mère (M). Une exclusion de paternité confirmée également par d'autres marqueurs (Sefiani A, DGM-INH- Rabat)

Les empreintes génétiques ont également un rôle déterminant dans les décisions judiciaires, en apportant parfois la preuve scientifique irréfutable pour innocenter ou identifier un suspect, par comparaison de son profil génétique avec celui des traces laissées sur la scène de crime ou sur la victime de l'agression.

Par ces mêmes méthodes, la génomique permet par ailleurs d'identifier les personnes en cas de catastrophes, d'étudier les flux migratoires des populations, ou de différencier, après une greffe, les cellules du receveur de celles du donneur. En paléontologie, le séquençage de l'ADN ancien offre la possibilité de dater des restes humains et de les comparer à des séquences existantes.

Les variants génétiques à intérêt pharmacogénomique

La pharmacogénomique est une discipline qui étudie le lien entre les variations génétiques interindividuelles et la réponse aux médicaments. Il est désormais bien établi que les patients réagissent différemment à la prise d'un médicament. En effet, certains individus répondent favorablement, tandis que d'autres ne présentent aucune réponse, voire développent des effets indésirables pouvant être sévères. L'objectif de la pharmacogénomique, dans le cadre des thérapies personnalisées, est d'optimiser la prescription des médicaments en administrant le bon médicament, au bon moment, et à la bonne personne.

A titre d'exemple, les patients porteurs de certains variants du gène **CYP2D6** sont incapables de métaboliser la Codéine, une prodrogue inactive, en Morphine. Ces individus sont donc classés comme non-répondeurs aux médicaments contenant de la Codéine. Le polymorphisme génétique du gène **CYP2D6** influence le métabolisme de plusieurs substances et peut expliquer, en partie, l'inefficacité du traitement chez certains patients.

De même, le polymorphisme du gène **NAT2** joue un rôle clé dans l'élimination de l'isoniazide (INH), un antituberculeux couramment utilisé au Maroc. Ce médicament est transformé en une forme inactive, par une acétylation sous l'effet du gène **NAT2**, avant d'être éliminé par l'organisme. Or, plus de la moitié des Marocains sont porteurs de variants génétiques de ce gène qui font d'eux des acétylateurs lents. En gardant plus longtemps l'Isoniazide actif dans leur sang, ces acétylateurs lents s'exposent à des effets indésirables sévères, notamment neurologiques et hépatiques, pouvant alors compromettre l'observance et l'efficacité du traitement (Guaoua S et al. 2014).

Évolution clonale du cancer et rôle des variations génomiques

Depuis les travaux de Peter C. Nowell (1928–2016), il est bien établi que le cancer est une maladie clonale dont l'évolution repose sur une succession d'événements. Ces événements correspondent à des mutations somatiques accidentnelles dans les cellules tumorales, qui ne sont pas portées par le génome du malade. Le séquençage de l'ADN tumoral a permis d'identifier, dans les leucémies et les tumeurs solides, deux catégories de variations génomiques. Les «**variations passagères**», surviennent de manière aléatoire et n'ont pas actuellement d'intérêt clinique important, sauf leur contribution à l'instabilité génétique des cellules tumorales. La seconde catégorie regroupe les **variations somatiques actionnables**, qui jouent un rôle dans le processus d'oncogenèse, et qui sont les cibles des thérapies innovantes.

En médecine de précision, les cohortes de patients en recherche clinique se basent de plus en plus sur la génomique. L'évaluation de l'effet d'une thérapie ciblée se fait selon deux approches distinctes. Les études dites «**Umbrella**» destinées à des patients atteints d'un même type de cancer qui seront traités par des thérapies différentes, chacune ciblant spécifiquement le biomarqueur somatique identifié dans la tumeur. En revanche, les études de type «**Basket**» regroupent des patients présentant des tumeurs différentes qui ont en commun une même altération génétique ciblée par la nouvelle drogue (West HJ et al. 2017).

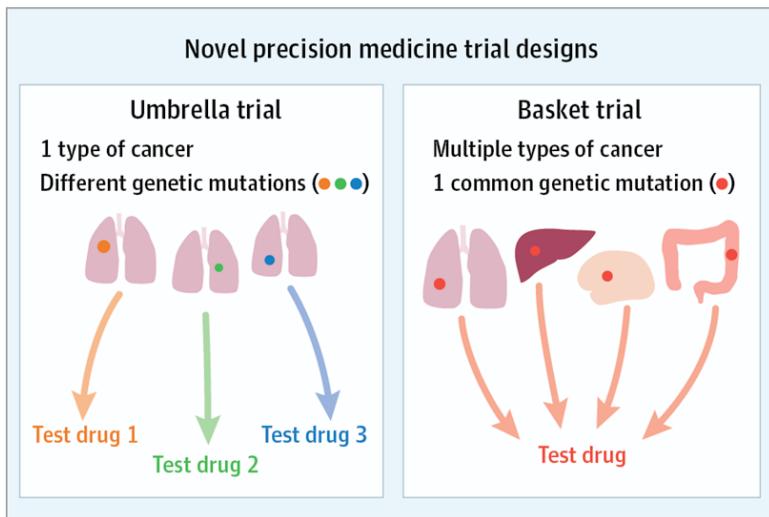


Figure 10 : Les deux types de design «umbrella» et «Basket» pour la recherche clinique en oncologie. (West HJ et al. 2017).

ALK Fusions	EGFR exon20	FGFR2/FGFR3 Fusion	MET
Alectinib Brigatinib Ceritinib Crizotinib Lorlatinib	Amivantamab Mobocertinib	Erdafitinib Infigratinib Pemigatinib	Cabozantinib Capmatinib Crizitinib Tepotinib
ATM (prostate) Olarparib	BARD1 (prostate) Olarparib	FGFR2/FGFR3 Fusions Erdafitinib Infigratinib Pemigatinib	NTRK Fusion Entrectinib Larotrectinib
BRAF	CDK12 (prostate) Olarparib	IDH1 Ivosidenib	PDGFR α Avapritinib Imatinib
Dabrafenib + Trametinib Encorafenib + Binimetinib Vemurafenib + Cobimetinib	CHEK1 (prostate) Olarparib	PALB2 (prostate) Olarparib	PIC3CA Alpelisip
BRCA1/BRCA2	CHEK2 (prostate) Olarparib	KIT Imatinib Regorafenib Ripretinib Sunitinib	RET Fusions/Mutations Pralsetinib Selplercatinib
Niraparib Olarparib Rucaparib Talazoparib	ERBB2 amplification Lapatinib Margetuximab Neratinib Pertuzumab Trastuzumab Trastuzumab Deruxtecan	KRAS G12C Sotorasib	SMARCB1 Tazemetostat
EGFR	EZH2 Tazemetostat	NF1 Selumetinib	Activer Windows Accédez aux paramètres
Afatinib Dacomitinib Erlotinib Gefitinib Osimertinib	PD-L1 Immune checkpoint Inhibitor	TMB	
MSI-H			

Figure 11 : Liste non exhaustive des nouvelles thérapies ciblées en oncologie. En noir le médicament, en rouge le gène cible.

Dans 90 à 95 % des cas, le cancer constitue une maladie multifactorielle résultant de l’interaction entre des variations génomiques exclusivement somatiques et des facteurs environnementaux. En revanche, dans les 5 à 10 % restants, la survenue du cancer est

associée à une prédisposition héréditaire. Dans ce cas, la première altération génomique correspond à une mutation germinale présente, dès la naissance, dans l'ensemble des cellules de l'organisme. Cette mutation se transmet selon un mode mendélien à la descendance, et explique ainsi le risque élevé de développer un cancer chez les membres d'une même famille.

Médecine de précision, médecine génomique et enjeux économiques

Le marché mondial de la génomique humaine, pilier majeur de la médecine de précision, connaît depuis plusieurs années une croissance à deux chiffres et devrait atteindre, selon les analystes, une valeur estimée à 95,37 milliards de dollars d'ici 2030. Cette croissance concerne principalement l'Amérique du Nord, l'Europe et la région Asie-Pacifique. En revanche, son impact reste relativement limité dans la région MENA et en Amérique latine.

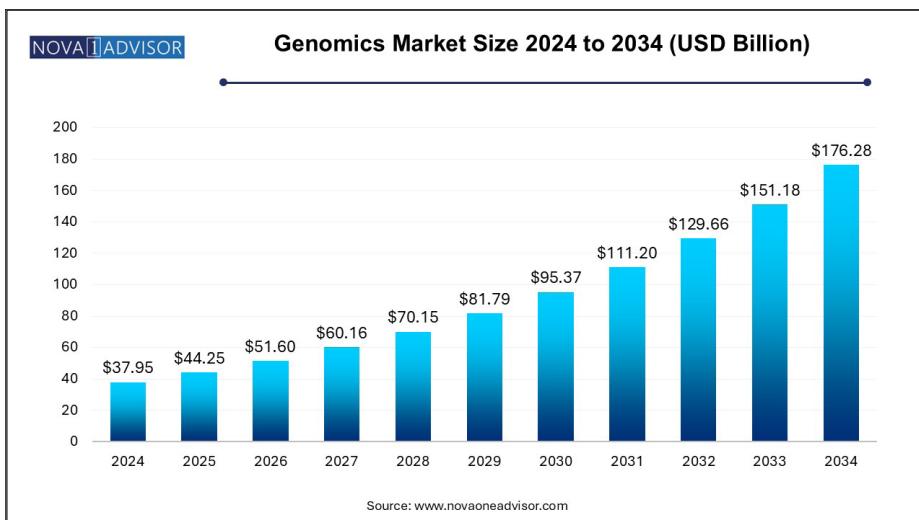


Figure 12 : Evolution du marché mondial de la génomique : <https://www.novaoneadvisor.com/report/genomics-market>

En 2024, les États-Unis représentaient à eux seuls 40 % du marché mondial de la génomique. Cette dynamique américaine repose sur plusieurs facteurs, en particulier : l'innovation et le développement des thérapies ciblées par différents groupes pharmaceutiques ; l'émergence d'un nombre important de sociétés active dans le développement de la bioinformatique et de l'IA ; la croissance constante de la demande et des prescriptions des tests génétiques provenant des cliniciens de toute les spécialités médicales.

Les initiatives en faveur de la médecine génomique à travers le monde

Conscients des enjeux médico-scientifiques de la médecine génomique, et leurs impacts économiques et sociaux, plusieurs pays ont investi des milliards de dollars dans le développement d'initiatives nationales dédiées à la médecine génomique (Stark Z et al. 2019).

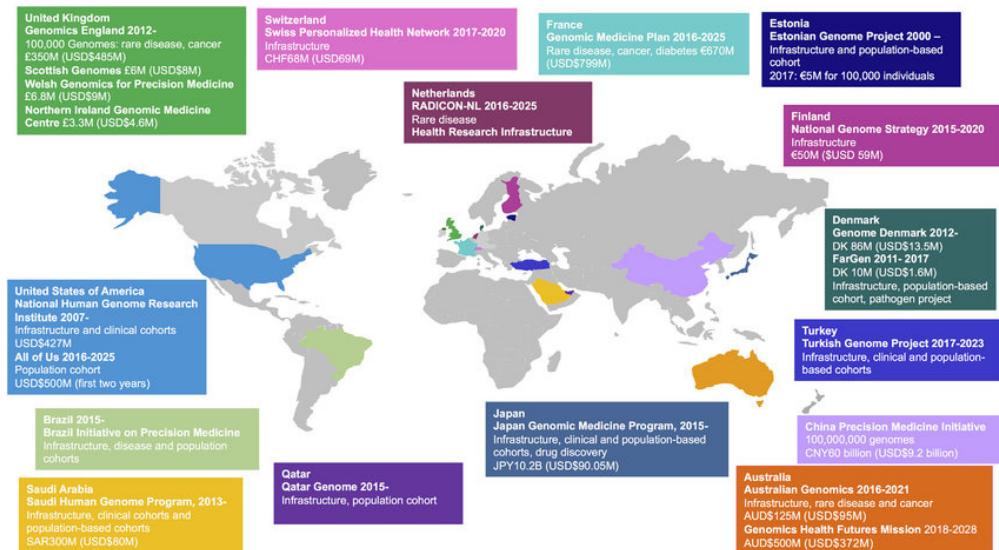


Figure 13 : Les initiatives nationales de médecine génomique à travers le monde (Stark Z, 2019)

Ces initiatives nationales en faveur de la médecine génomique ont pour objectifs de :

- Mettre en place des centres nationaux de séquençage du génome humain;
- Organiser la logistique et le réseautage;
- Mobiliser des financements publics et privés afin d'assurer la pérennité des projets;
- Former les professionnels de santé aux disciplines liées à la génomique;
- Définir les thématiques et les pathologies ciblées en priorité;
- Produire des données génomiques et épidémiologiques relatives aux patients et la population en général;
- Elaborer des stratégies efficientes de santé publique.

Évolution et perspectives de la médecine génomique au Maroc

Le Maroc figure parmi les premiers pays à avoir reconnu la génétique comme une spécialité médicale à part entière, ouvrant ainsi la voie à la formation d'un nombre non négligeables de médecins généticiens. Ces derniers offrent aujourd'hui aux patient et leurs familles des prestations génomiques variées et jouent un rôle clé à l'interface entre les besoins exprimés par les cliniciens et les diverses applications génomiques.

L'introduction des tests génétiques au Maroc remonte à 1993, avec le lancement des premiers diagnostics des maladies héréditaires par analyse de l'ADN. Cet événement a marqué le début de la médecine de précision dans le pays. Mais malgré cette adoption précoce, le développement des technologies de séquençage de nouvelle génération est resté limité, progressant de manière prudente en raison de l'absence d'un cadre national structuré dédié à la médecine génomique. L'intérêt pour la médecine de précision a été

donc très récent au Maroc soutenu d'une part, par l'essor de l'oncologie de précision et l'introduction sur le marché marocain de thérapies ciblées nécessitant des tests génomiques préalables à leur prescription ou à l'évaluation de leur efficacité. Et d'autre part, par la pandémie de Covid-19 qui a mis en évidence l'importance pour la souveraineté nationale des centres de séquençage des acides nucléiques.

La mise en place, à l'instar des autres pays, d'un programme marocain dédié à la médecine génomique apparaît comme une priorité nationale afin de favoriser l'essor de la médecine de précision. La demande en tests génomiques devrait connaître une croissance rapide dans les années à venir, portée par les avancées en onco-hématologie et la demande croissante en diagnostic génétique des maladies rares. Pour ces dernières, les organismes d'assurance prendront rapidement conscience que l'approche génomique constitue une solution économiquement plus viable que les méthodes diagnostiques classiques qui sont longues, coûteuses et souvent manquant de précision. La généralisation de la médecine génomique contribuera surtout à la réduction significative de l'errance diagnostique des patients et de leurs familles.

La mise en œuvre d'une telle initiative nationale requiert de surmonter plusieurs défis majeurs, au premier rang desquels figurent la formation de ressources humaines qualifiées, le transfert de technologies, ainsi que l'établissement d'un cadre réglementaire rigoureux encadrant l'ensemble des pratiques liées à la médecine génomique, depuis la consultation pré-test jusqu'à la communication des résultats. Par ailleurs, un débat sociétal approfondi s'avère indispensable afin d'apporter des réponses aux nombreuses interrogations éthiques soulevées par le développement rapide de la génomique humaine et de la médecine de précision.

Sensibilisation/formation

Décodeurs et professionnels de santé
Enseignement génétique en médecine
Nouveaux métiers



Technologies

Evolution rapide
Interprétation des données
Bioinformatique
Données massives
IA

Organisation-logistique

Plateforme nationale de séquençage
Fournisseurs locaux et gestion des achats
Réseautage
Biobanques
Protection des données

Réaction du public

Education
Ethique-consentement
Préoccupation sociétale

Cadre réglementaire

Accréditation
Nomenclature des actes
Assurances maladies
Sous-traitance à l'étranger

Figure 14 : Défis à relever et recommandations pour une initiative nationale de médecine génomique au Maroc (Sefiani A, DGM-INH- Rabat)

Références :

- Sir William Osler. The Principles and Practice of Medicine, 1892.
- Terry SF. Obama's Precision Medicine Initiative. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015 19(3):113-4.
- Topol EJ. Individualized medicine from prewomb to tomb. *Cell*. 2014 27;157(1):241-53
- Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining «mutation» and «polymorphism» in the era of personal genomics. *BMC Med Genomics*. 2015 15;8:37
- Forrest, Iain S. et al. Genome-first evaluation with exome sequence and clinical data uncovers underdiagnosed genetic disorders in a large healthcare system. *Cell Reports Medicine*, 2024 Volume 5, Issue 5, 101518
- Laarabi FZ, Jaouad IC, Ouldim K, Aboussair N, Jalil A, Gueddari BE, Benjaafar N, Sefiani A. Genetic testing and first presymptomatic diagnosis in Moroccan families at high risk for breast/ovarian cancer. *Oncol Lett*. 2011 2(2):389-393
- Martin, A.R., Kanai, M., Kamatani, Y. et al. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet* 2019 51, 584–591
- Guaoua S, Ratbi I, Laarabi FZ, Elalaoui SC, Jaouad IC, Barkat A, Sefiani A. Distribution of allelic and genotypic frequencies of NAT2 and CYP2E1 variants in Moroccan population. *BMC Genet*. 2014 Dec 29;15:156
- West HJ. Novel Precision Medicine Trial Designs Umbrellas and Baskets. *JAMA Oncol*. 2017;3(3):423
- Stark Z, Dolman L, Manolio TA, Ozenberger B, Hill SL, Caulfield MJ, Levy Y, Glazer D, Wilson J, Lawler M, Boughtwood T, Braithwaite J, Goodhand P, Birney E, North KN. Integrating Genomics into Healthcare: A Global Responsibility. *Am J Hum Genet*. 2019 3;104(1):13-20.

**Académie Hassan II des Sciences et Techniques
Km 4, Avenue Mohammed VI - Rabat.**

Tél : 0537 63 53 77 • Fax : 0537 75 81 71

E-mail : acascitech@academiesciences.ma

Site internet : <http://www.academiesciences.ma>