



HAL
open science

L'IA peut-elle contribuer à passer d'une errance de diagnostic dans les maladies génétiques rares à une prédiction de diagnostic ?

Stéphane Gabet

► **To cite this version:**

Stéphane Gabet. L'IA peut-elle contribuer à passer d'une errance de diagnostic dans les maladies génétiques rares à une prédiction de diagnostic?. Sciences de l'information et de la communication. 2021. dumas-04779690

HAL Id: dumas-04779690

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04779690v1>

Submitted on 13 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Stéphane GABET

**L'IA peut-elle contribuer à
passer d'une errance de
diagnostic dans les maladies
génétiques rares à une
prédiction de diagnostic ?**

Année 2020-2021

Séminaire « Master 2

*Politiques publiques de
santé » Sous la direction de*

Anne-Marie Benoît

« le plus grand danger philosophique : que la maladie soit considérée comme une punition »

Jean-Michel BESNIER

REMERCIEMENTS

A Anne-Marie Benoît qui a su m'apporter les détails nécessaires dans la rédaction de ce mémoire.

A ma promotion (Promo COVID) qui a toujours été soudée, malgré des cours à distance. A Line qui a su m'apporter de précises corrections dans l'élaboration de ce travail

A tous ces enseignants qui m'ont permis d'avoir cette vision systémique, en décloisonnant et envisageant toutes les facettes et points de vue d'un problème qui sont chères à cette « culture Sciences PO ».

À ma famille, qui m'a suivi dans ce parcours.

A mes enfants, Paloma et Mathis et ma femme Sylvie qui m'ont soutenu tout au long de cette année avec compréhension et bienveillance.

J'espère que ce travail aura montré à mes enfants, que rien n'est impossible même à 52 ans.

Lexique des abréviations

ALD : Affection Longue Durée

FSMR : Filière de Santé Maladies Rares

BNDMR : Banque Nationale de Données Maladies Rares

CCMR : Centre de Compétence Maladies Rares

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRMR : Centre de Référence Maladies Rares

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DPI : Diagnostic préimplantatoire

DPN : Diagnostic Prénatal

ERN : European Reference Network

FMR : Fondation Maladies Rares

GIPTIS : l'institut de génétique pour les Patients, les Thérapies, l'Innovation et la Science

MR : Maladie Rare

MRIS : Maladies Rares Info Services

NTIC : Nouvelles Technologies de l'Information et de la Communication

ONIM : *Online Mendelian Inheritance in Man (base de données des maladies rares)*

PMI : Protection Maternelle Infantile

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PNMR : Plan National Maladies Rares

PRIOR : Plateforme Régionale d'Information et d'Orientation pour les Maladies Rares

SNDS : Système National des Données de Santé

SNR : Stratégie nationale de recherche

SNe-S : Stratégie Nationale de e-Santé

SNS : Stratégie nationale de santé

Sommaire

1	INTRODUCTION.....	8
2	PARTIE 1 : L'ERRANCE DE DIAGNOSTIQUE DANS LES MALADIES RARES 12	
2.1	LES MALADIES RARES EN FRANCE.....	13
2.1.1	Définition et prévalence	13
2.1.2	Nomenclature spécifique.....	15
2.1.3	La complexité des maladies génétiques rares	15
2.1.4	Les enjeux de santé publique.....	17
2.1.5	Les actions publiques dans la lutte des maladies génétiques rares	18
2.2	L'ERRANCE DE DIAGNOSTIC DES MALADIES GÉNÉTIQUES RARES.....	22
2.2.1	Délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic.....	23
2.2.2	Le parcours du patient et son entourage	26
2.2.3	Le coût lié à l'errance de diagnostic.....	32
2.2.4	Le diagnostic des maladies génétiques rares : un défi pour le système de santé	33
3	PARTIE 2 : UN DIAGNOSTIC PREDICTIF POUR UNE PRISE EN CHARGE	
	PRECOCE.....	35
3.1	L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE	36
3.1.1	L'histoire de l'intelligence artificielle	36
3.1.2	Le rôle de l'IA dans l'aide au diagnostic des maladies génétiques rares	42
3.1.3	Les soignants et l'intelligence artificielle	47
3.1.4	Quels bénéfices pour les soignants et les patients	50
3.2	LES DIFFÉRENTS TESTS ET DIAGNOSTICS GÉNÉTIQUES	58
3.2.1	Les différents tests et moyens de dépistages.....	60
3.2.2	Les différents diagnostics	63
3.2.3	Les limites et dérives.....	68
4	CONCLUSION.....	72
5	BIBLIOGRAPHIE	77
5.1	Textes et Articles	82
5.2	Ouvrage.....	87

5.3	Vidéo.....	89
5.4	Articles de loi et textes législatifs	89
5.5	Annexe 1 : Tableau récapitulatif des entretiens	92
5.6	Annexe 2 : Guide d’entretiens	92
5.7	Annexe 2 : Retranscription intégrale des entretiens	98
5.7.1	Entretien N°1 : Présidente d’association ostéogénèse imparfaite.....	98
5.7.2	Entretien N°2 : Généticienne.....	106
5.7.3	Entretien N°3 : Généticien.....	119
5.7.4	Entretien N°4 : Patiente atteinte de mucoviscidose.....	128
5.7.5	Entretien N°5: Médecin biologiste.....	140
6	<i>LISTE DES ABRÉVIATIONS</i>	148
7	<i>TABLES DES MATIÈRES</i>	150
8	<i>Résumé et mots clés</i>	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>

1 INTRODUCTION

La santé a toujours été un sujet de réflexion, elle est le trait d'union entre la vie et la mort avec comme source la lumière et le souffle.

Durant ces années j'ai participé à des téléthons mais aussi organisé des événements sportifs en mettant en avant une association et sa présidente de l'ostéogenèse imparfaite.

Devant ces constats , je ne pouvais que me diriger vers un univers médical.

Depuis vingt-cinq ans je suis dans le domaine de la santé et depuis peu, en santé publique, dans la vaccination et les maladies génétiques rares.

J'ai donc, à travers ces rencontres personnelles et cette expérience professionnelle, côtoyé des personnes atteintes de maladies génétiques rares, des professionnels de santé spécialisés dans la petite enfance, pédiatres, neuro-pédiatres et plus récemment au cours de mes entretiens, des généticiens, biologistes, patients et présidents d'association, parents avec qui j'ai abordé l'errance de diagnostic.

Riche de ces rencontres, j'ai eu envie de m'emparer de cette problématique afin de trouver des solutions pour aider à réduire considérablement l'errance de diagnostic et permettre aux patients d'être pris en charge très rapidement.

Pour effectuer mes recherches, je me suis servi des travaux du passé, en cherchant ce qui avait été mis en place pour aider aujourd'hui le médecin à poser le bon diagnostic.

J'ai aussi essayé de contextualiser des moyens technologiques adaptés à l'évolution de notre société car ce qui était vrai hier ne l'est peut-être pas aujourd'hui.

Un des exemples actuels l'illustre parfaitement : la pandémie que nous traversons depuis plus d'une année, a eu un impact sur la société et de fait, a bouleversé notre fonctionnement avec une explosion du télétravail et des visio-conférences (Zoom, Skype, Teams), choix des films qui vous sont proposés sur Netflix, identification d'utilisateurs de smartphones ayant eu contact avec une personne infectée...Elle a été aussi un accélérateur du monde numérique et nous oblige à regarder le monde à travers de nouveaux prismes. C'est encore plus évident dans le

domaine médical avec la téléconsultation, la télémédecine, dans le domaine de la cardiologie, la radiologie, en cancérologie et en imagerie médicale ou aujourd'hui grâce à des technologies avancées, le chirurgien peut visualiser pendant qu'il opère, l'anatomie interne de l'organe, de ses tissus et ainsi éviter toute déformation liée à l'intervention chirurgicale. La médecine évolue, les techniques aussi. C'est encore plus vrai dans la recherche génétique avec la complexité du génome humain et de ses phénotypes. Il existe une multitude de panels de gènes, des variantes physiologiques qui donnent naissance à de nouvelles mutations pathogènes.

Dans cet univers de connaissances, de données et d'algorithmes, l'IA en santé représente une source importante de savoir. « Définir l'intelligence artificielle n'est pas chose facile. Depuis ses origines comme domaine de recherche spécifique, au milieu du XX^e siècle, elle a toujours constitué une frontière, incessamment repoussée. L'intelligence artificielle désigne en effet moins un champ de recherches bien défini qu'un programme, fondé autour d'un objectif ambitieux : comprendre comment fonctionne la cognition humaine et la reproduire ; créer des processus cognitifs comparables à ceux de l'être humain. »¹

Au-delà de sa définition il est essentiel de s'interroger sur le rôle qu'elle joue dans la recherche génétique en développement ?

« L'intelligence artificielle en santé ouvre des perspectives très prometteuses pour améliorer la qualité des soins au bénéfice du patient, elle permettrait de réduire leur coût à travers une prise en charge plus personnalisée et prédictive mais également leur sécurité grâce à un appui renforcé de la décision médicale. Au regard de ces premières considérations, l'intelligence artificielle est donc une des clés du pouvoir de demain dans un monde numérique.² »

Ce serait néanmoins une erreur de penser le développement de l'IA comme une innovation dans le domaine de la santé. Notamment dans la médecine car depuis longtemps elle a permis aussi d'assister le médecin dans sa pratique quotidienne, plus besoin de « coller son oreille » sur le cœur du patient grâce au stéthoscope. Pour les prématurés, la couveuse permet d'assurer une hydrométrie optimale et se rapprocher des conditions de l'utérus maternel.

¹ *rapport villani*. P.9

² *rapport villani*. P.195

« Des données permettent de surveiller l'état du nourrisson mais aussi alimenter son enfant par voie gastrique, lorsqu'il n'a pas encore la capacité de déglutir. Il est ainsi nourri au lait maternel ou au lait de lactarium. Des monitorings sont reliés à des capteurs, afin de surveiller le rythme du cœur, la respiration, ou le taux d'oxygène administré à un enfant.³ »

L'intelligence artificielle peut cependant jouer un rôle bien plus important que celui qu'elle jouait jusqu'alors. Elle peut aider le médecin dans l'interprétation d'un séquençage génomique...

« Les maladies rares, majoritairement génétiques, représentent encore aujourd'hui, un problème de santé publique majeur. Bien qu'elles ne concernent, selon la définition, que moins de 1 personne sur 2 000, elles représentent à ce jour presque 10000 pathologies, identifiées par des professionnels de santé experts, souvent aussi chercheurs au sein de centres hospitaliers universitaires. Si chaque pathologie est « rare », l'ensemble des maladies rares concerne plus de 3 millions de Français, et plus de 350 millions de personnes dans le monde. »⁴

De l'apparition des premiers symptômes à l'annonce du diagnostic, le délai est souvent trop long chez les personnes atteintes d'une maladie génétique rare. Pour un quart d'entre eux, au minimum quatre années s'écouleront avant même que la recherche du diagnostic ne soit initiée. C'est autant de temps perdu pour avoir recours au conseil génétique, à une prise en charge adaptée ou encore accéder à un traitement mais c'est aussi autant de temps pour laisser place à la prescription de traitements inappropriés, à la multiplication des rendez-vous médicaux, aux erreurs de diagnostic et aux traumatismes physiques et psychologiques. Une perte de confiance dans le système de santé peut s'instaurer chez ces malades. Réduire l'errance diagnostique reste une priorité dans le troisième « Plan National Maladies Rares 2018-2022 » (PNMR3). Tous les acteurs des maladies rares, professionnels de santé, associations de malades, filières de santé, centres de références et de compétences, entreprises du médicament et Ministères s'attellent à trouver des solutions pour la réduire.

³ Bébé prématuré, le rôle de la couveuse. Dans : *mpedia.fr* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 26 août 2021].

Disponible à l'adresse : <https://www.mpedia.fr/art-couveuse-quelle-fonction/>.p.56-58

⁴ *UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 3 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/nous-connaître/domaines-therapeutiques/maladies-rares/UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf?hash=8C884481847CDF6F2431CC4138ED17038A7C764A&la=fr.p.20-27

« Le bénéfice lié à l'identification d'un diagnostic précis de maladie génétique rare n'est plus à démontrer. La réduction de l'errance diagnostique est donc un enjeu majeur et un combat d'actualité mobilisant plus que jamais les professionnels de santé. Les raisons d'un retard au diagnostic dans ces pathologies peuvent être multiples : méconnaissance des maladies rares par les professionnels non-experts, difficulté d'orientation des malades, absence de budgets pour mener des explorations. « Un retard au diagnostic peut aussi survenir parce que les symptômes sont très peu spécifiques voire inhabituels dans la pathologie considérée, ou encore parce que les limites des connaissances scientifiques ou des tests utilisés sont atteintes. Aujourd'hui, l'essor des nouvelles technologies numériques dans le secteur de la santé, fait naître des espoirs considérables. Ce secteur bouillonnant de créativité, justement encouragé par les pouvoirs publics, offre de réelles perspectives de progrès :⁵ » pour les malades et leurs aidants, qui voient dans ces nouvelles technologies des outils et possibilités et pour épauler les professionnels de santé ; Il faut poursuivre les efforts en matière d'innovation digitale dans la santé, et venir en appui aux initiatives déjà menées par l'écosystème maladies rares. Je suis convaincu que les technologies numériques pourront aider les malades et les professionnels de santé, là où les pertes de chance subsistent. Ces nouveaux outils viennent souvent bousculer la réalité quotidienne des organisations humaines complexes et dynamiques. L'importance de la mobilisation de toutes les parties prenantes, malades, associations de malades, professionnels de santé, chercheurs, administrateurs, spécialistes de la santé et du numérique, dans l'élaboration de ces solutions est donc réaffirmée, car elle est une condition sine qua non de leur bonne appropriation. Créer des conditions et espaces de rencontre est une nécessité pour que le numérique s'inscrive dans les usages et les organisations, dans le respect des droits, contraintes et libertés de chacun. C'est la conviction faisant le pari de l'innovation, en initiant cette démarche participative, pour ensemble, accélérer le développement de solutions e-santé apportant des réponses aux besoins des malades atteints de maladies rares. »⁶

⁵ Sanofi Genzyme fait le pari de l'innovation ouverte en e-santé pour accélérer le diagnostic des personnes atteintes de maladies rares avec UniR. Dans : <https://healthcare.orange.com/> [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://healthcare.orange.com/fr/communiqués/sanofi-genzyme-fait-le-pari-de-linnovation-ouverte-en-e-sante-pour-acceler-le-diagnostic-des-personnes-atteintes-de-maladies-rares-avec-unir/.p.10-20>

⁶ *UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 3 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/nous-connaître/domaines->

Ce mémoire repose sur le postulat que l'IA est essentielle en génétique car il permettrait d'explorer l'errance diagnostique dans les maladies rares en France tout en participant à l'amélioration du diagnostic prédictif. Elle pourrait surtout servir en présence de l'homme et à ses côtés, sous le regard de la société, de la médecine et l'éthique.

Dès lors, après avoir fait des recherches documentaires et dressé un état de l'art non exhaustif, j'ai également conduit six entretiens dans le cadre d'une étude qualitative auprès de deux généticiens, un médecin biologiste, une présidente d'association de maladies rares, puis une personne atteinte d'une maladie génétique rare. Cette méthodologie m'a permis de construire deux hypothèses.

Ma première partie sera consacrée à la définition et l'exploration du délai de diagnostic en France, la seconde partie abordera la place de l'intelligence artificielle dans l'aide au diagnostic et le regard de la société, de la médecine et de l'éthique, suivi des tests et diagnostics génétiques, avec ses avantages et ses dérives. Enfin, les lois éthiques qui encadrent l'IA seront aussi notifiées en fin de conclusion.

2 PARTIE 1 : L'ERRANCE DE DIAGNOSTIQUE DANS LES MALADIES RARES

En premier lieu nous aborderons les maladies rares qui sont pour une très grande majorité d'origine génétique. Au travers de la définition des maladies rares et génétiques, nous verrons la complexité de poser un diagnostic sur un symptôme. La raison de cette difficulté est multifactorielle car les premiers symptômes d'une maladie rare sont parfois progressifs et sournois, ce qui rend le diagnostic difficile. « La méconnaissance des maladies rares par les professionnels non-experts, la difficulté d'orientation des malades, l'absence de budgets pour mener des explorations, la prise en charge des malades souffrant de ces pathologies, ou susceptibles de l'être, notamment grâce à la création de centres d'expertises dédiés, au sein des CHU compliquent et ralentissent les démarches. Malgré cette organisation territoriale, l'accès

therapeutiques/maladies-rares/UniR-LIVRE_BLANC_A-
BD.pdf?hash=8C884481847CDF6F2431CC4138ED17038A7C764A&la=fr.p.18-19

à ces centres et donc au diagnostic d'une maladie rare peut demeurer difficile et long pour certains malades. Nous pourrions mesurer les enjeux et les différentes actions publiques françaises menées à ce jour. »⁷

2.1 LES MALADIES RARES EN FRANCE

2.1.1 Définition et prévalence

« Les maladies rares touchent un nombre limité de personnes, ce qui rend nécessaire une organisation adaptée de la prise en charge. En France, elles représentent un enjeu majeur de santé publique car plus de 7000 maladies rares identifiées à ce jour atteignent plus de 3 millions de personnes soit 4,5% de la population. Elles concernent dans la moitié des cas des enfants de moins de 5 ans et sont responsables de 10% des décès entre un an et 5 ans. »⁸

En Europe, on parle de maladie rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2 000 :

25 millions d'Européens sont affectés par une maladie rare, dont 3 à 4 millions de Français. Il n'existe pas de traitement pour la plupart de ces pathologies rares : on parle alors de maladie orpheline.

« On emploie le terme de « maladie orpheline » pour désigner une pathologie rare ne bénéficiant pas d'un traitement efficace. »⁹

⁷ *UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 3 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/nous-connaître/domaines-therapeutiques/maladies-rares/UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf?hash=8C884481847CDF6F2431CC4138ED17038A7C764A&la=fr.p.25-32

⁸ DGOS. Les maladies rares. Dans : *Ministère des Solidarités et de la Santé* [en ligne]. 26 août 2021. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares.p21-25>

⁹ DGOS. Les maladies rares. Dans : *Ministère des Solidarités et de la Santé* p.46

« Or, 80% des maladies rares sont d'origine génétique. Le plus souvent, elles sont sévères, chroniques, d'évolution progressive et affectent considérablement la qualité de vie des personnes malades. Elles entraînent un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel dans 50% des cas et une perte totale d'autonomie dans 9% des cas mais il existe aussi des maladies auto-immunes, des cancers, ou des maladies infectieuses rares. »¹⁰

« Certaines maladies rares se déclarent à la naissance, d'autres se déclenchent bien plus tard, à l'âge adulte. Elles touchent tous les organes et s'expriment sous différentes formes. Elles peuvent toucher les muscles et empêcher la motricité comme les myopathies. Elles peuvent toucher la vue et entraîner la cécité comme les rétinites pigmentaires, s'exprimer par une déficience intellectuelle comme les maladies des anomalies du développement. Entraîner une insuffisance respiratoire comme la mucoviscidose. Souvent elles touchent plusieurs organes à la fois et sont multi-systémiques. »¹¹

Une maladie est considérée comme rare lorsque sa prévalence est inférieure à 5 sur 10000, soit moins d'une personne sur 2000. En France cette prévalence correspond à des maladies qui atteignent moins de 33000 personnes.

Quelques chiffres de prévalence en France :

- Syndrome de Marfan, 1 sur 5 000
- Maladie de Wilson, 1 sur 25 000
- Dystrophie musculaire de Duchenne, entre 1-9 sur 100 000
- Syndrome d'Elejalde, < 1 sur 1 000 000

La prévalence de la majorité des 500 maladies rares les plus fréquentes est inférieure à 1 pour 100 000.

Il convient de bien distinguer la définition des « maladies rares » avec celle des « maladies orphelines », les « maladies orphelines » étant les maladies dépourvues de traitement pour la soigner. Une maladie rare peut être une maladie orpheline si elle répond aux deux définitions :

¹⁰ RAPPANR5L15B1287-tI [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/docs/RAPPANR5L15B1287-tI.raw.p.30-32>

¹¹ *plan_national_maladies_rares_2018-2022*.

une prévalence inférieure à 1 sur 2 000 et si elle ne bénéficie pas encore de traitement pour la soigner.

2.1.2 Nomenclature spécifique

Chaque maladie rare a un identifiant unique, le numéro ORPHA, consultable sur le site d'information Orphanet ¹². Ce numéro est essentiel dans la reconnaissance et le partage d'informations sur les maladies rares dans les systèmes d'information de santé et de recherche. Il est déterminé par une base de données de manière aléatoire et est pérenne dans le temps. La liste répertorie les Internet.

« Orphanet réalise une étude systématique de la littérature afin d'estimer la prévalence et l'incidence des maladies rares. Elle vise à collecter les nouvelles données de prévalence, prévalence à la naissance et d'incidence, et à mettre à jour les données déjà publiées en fonction des nouvelles études scientifiques ou d'autres données disponibles. Ces données sont présentées dans les rapports suivants publiés deux fois par an. » ¹³

2.1.3 La complexité des maladies génétiques rares

« Si presque toutes les maladies génétiques sont des maladies rares, toutes les maladies rares ne sont pas génétiques. Il y a des maladies infectieuses très rares par exemple, ainsi que des maladies auto-immunes et des cancers rares. Pour un grand nombre de maladies rares, la cause demeure inconnue à ce jour.

Les maladies rares sont des maladies graves, souvent chroniques, parfois évolutives. L'atteinte peut être visible dès la naissance ou l'enfance, comme par exemple pour l'amyotrophie spinale

¹² *Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas*. P.20-32

¹³ RESERVES, INSERM US14-- TOUS DROITS. *Orphanet: À propos des maladies rares* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 21 juin 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR.p.12-14

infantile, la neurofibromatose, l'ostéogenèse imparfaite, les chondrodysplasies ou le syndrome de Rett. Cependant plus de 50% des maladies rares apparaissent à l'âge adulte, comme la maladie de Huntington, la maladie de Charcot-Marie-Tooth, la sclérose latérale amyotrophique, le sarcome de Kaposi ou le cancer de la thyroïde. »¹⁴

« Dans le cas de maladies génétiques de transmission dominante, une personne est malade si une seule copie de son gène est mutée. Ainsi, si un des parents est malade, le risque qu'un de leur enfant soit malade est de 50%.

Dans le cas de maladies génétiques de transmission récessive, une personne est malade si les 2 copies de son gène sont mutées. Ainsi, même si les parents ne sont pas malades (porteurs asymptomatique), le risque qu'un de leur enfant soit malade est de 25 %. »¹⁵

Toute cette complexité rend leur prise en charge difficile et a un impact considérable sur la qualité de vie des malades. De l'apparition des symptômes à la prise en charge de la maladie, plusieurs problématiques ont été soulevées ces dernières années : l'accès au diagnostic, l'accès à l'information, le parcours patient, les erreurs de diagnostic, l'errance diagnostique, l'accès aux soins, la formation des professionnels de santé, l'absence de traitement, la coordination de la prise en charge, les préjudices physiques et psychiques, les tâches administratives, le reste à charge des médicaments, la transition au passage à l'âge adulte, l'accompagnement des aidants.

Ces différentes problématiques énoncées représentent les multiples défis à relever lors du prochain Plan National Maladies Rares 2018-2022 (PNMR3). L'errance diagnostique, dont l'enjeu est connu demeure une des priorités ciblées.

¹⁴ RESERVES, INSERM US14-- TOUS DROITS. *Orphanet: À propos des maladies rares* p32-34

¹⁵ Maladie rare et transmission génétique. Dans : *RespiFIL - Filière de santé des maladies respiratoires rares* [en ligne]. 28 février 2020. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://respifil.fr/maladies/maladie-rare-et-transmission-genetique/.p45>

2.1.4 Les enjeux de santé publique

« Le bénéfice lié à l'identification d'un diagnostic précis de maladie rare n'est plus à démontrer. La réduction de l'errance diagnostique est donc un enjeu majeur, et un combat d'actualité mobilisant plus que jamais les acteurs de l'écosystème maladies rares. Agir sur la problématique de l'errance diagnostique est cependant complexe, car le diagnostic n'est pas un acte isolé, mais plutôt le résultat d'une démarche itérative faisant intervenir plusieurs systèmes, indépendants les uns des autres, et difficiles à maîtriser.

La France a joué un rôle précurseur dans la lutte contre les maladies rares. À travers deux Plans Nationaux Maladies Rares (PNMR), d'importants chantiers ont été engagés afin d'améliorer l'accès à la prise en charge des malades souffrant de ces pathologies, ou susceptibles de l'être, notamment grâce à la création de centres d'expertise dédiés, au sein des CHU. Malgré cette organisation territoriale, l'accès à ces centres et donc au diagnostic d'une maladie rare peut demeurer difficile et long pour certains malades.

En 2016, à l'issue du second PNMR, et grâce à la mobilisation de tous, familles, associations de malades, experts professionnels de santé, et pouvoirs publics, le temps d'errance diagnostique est estimé à 2 ans en moyenne en France. Cette moyenne cache néanmoins de fortes disparités, et près d'un quart des malades attendent encore plus de cinq ans pour connaître le nom de leur maladie. Malgré les avancées, le délai de diagnostic demeure trop long dans de nombreuses situations. À la charge psychologique générée par l'absence de diagnostic pour le malade et sa famille, l'errance ajoute une perte de chance conséquente pour le malade.

Quand bien même le diagnostic reste difficile à poser, ou que peu de solutions thérapeutiques ciblées existent, une prise en charge adaptée et précoce permet le plus souvent d'améliorer la survie et la qualité de vie des malades en mettant en place un accompagnement médico-social adapté. Les efforts pour améliorer l'accès au réseau d'experts, une des principales pistes d'optimisation du parcours de diagnostic, doivent donc être maintenus et développés. »¹⁶

¹⁶ *UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 3 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/nous-connaître/domaines-therapeutiques/maladies-rares/UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf?hash=8C884481847CDF6F2431CC4138ED17038A7C764A&la=fr.p20-32

2.1.5 Les actions publiques dans la lutte des maladies génétiques rares

« Les efforts fournis par la France dans la lutte contre les maladies rares, tant dans le domaine de l'information, que de la recherche, l'organisation des soins ou encore l'implication du monde associatif, confèrent à notre pays une place particulière à l'échelle internationale. La France a été à l'origine du premier plan national relatif aux maladies rares en 2005, et a ainsi initié une dynamique soutenue d'action publique en faveur de la lutte contre ces pathologies à l'échelle européenne.

Le premier Plan National maladies rares (*PNMR 1*) a initié la mise en œuvre d'une offre de soins spécialisée pour les maladies rares en France. Suite à Le premier Plan National maladies rares (*PNMR 1*) a initié la mise en œuvre d'une offre de soins spécialisée pour les maladies rares en France. Suite à cette impulsion en 2005, on ne compte en 2018 pas moins de 387 centres de référence maladies rares nationaux (CRMR) labélisés au sein des CHU français que 1757 centres de compétences régionaux identifiés. (*PNMR3*, 2018).

Cette structuration a favorisé une prise en charge graduée dans le système de soins : primaire, secondaire et tertiaire des personnes atteintes de maladies rares. En outre, ce premier plan a permis le développement de l'information à destination des personnes malades, des professionnels et du grand public, notamment grâce au portail Orphanet, référence mondiale en matière de documentation et d'information sur les maladies rares.

Lancé en 2011, le second Plan National Maladies Rares (*PNMR 2*) a orienté son action sur le renforcement des actions du PNMR1, tant sur le plan de l'organisation des soins que de la recherche sur les plans nationaux et européens, avec notamment la création de la Fondation Maladies Rares ». ¹⁷

« La Fondation Maladies Rares soutient des projets de recherche centrés sur l'études du vécu des malades et de leurs proches pour pouvoir analyser les conséquences d'une maladie rare sur

¹⁷ *UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 3 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/nous-connaître/domaines-therapeutiques/maladies-rares/UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf?hash=8C884481847CDF6F2431CC4138ED17038A7C764A&la=fr.p18-24

le plan individuel et sociétal et proposer des améliorations du parcours de vie ainsi qu'une meilleure prise en charge. Elle se mobilise pour rassembler et créer des équipes pluridisciplinaires : médecins, chercheurs, membres d'associations de malades. La Fondation amène ainsi ces acteurs à s'interroger ensemble sur les conséquences des restrictions d'activité dans la vie de la personne atteinte de maladie rare et à analyser les pratiques de prise en charge existantes. »¹⁸

« 23 filières de santé maladies rares (FSMR) ont notamment été créées, leurs missions gravitant autour de cinq domaines :

- L'expertise, par l'animation des acteurs intervenant dans la prise en charge diagnostique, thérapeutique et le suivi des personnes atteintes d'une des maladies rares relevant de la filière :
- Les bonnes pratiques, notamment par la rédaction, la diffusion et la mise en œuvre des protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) .
- La recherche, notamment transrationnelle et clinique, par la coordination de projets nationaux et internationaux.
- L'épidémiologie, par la définition d'une politique rationnelle concernant les bases de données, registres, cohortes spécifiques aux maladies rares de la filière, en lien avec la Banque Nationale de données Maladies Rares (BNDMR).
- La formation, par le recensement des actions existantes et à la mise en place de nouveaux cursus identifiés comme nécessaires par la filière.

En 2016, l'Europe s'est inspirée des FSMR pour labéliser 24 réseaux européens de référence maladies rares (ERNs). L'organisation Française est donc interfacée avec les ERNs, dont quatre d'entre eux sont coordonnés par un centre expert français.

Les PNMR 1 et 2 ont donc fait avancer considérablement plusieurs chantiers dans les maladies rares. Il reste néanmoins des défis à relever, dont celui de l'errance diagnostique. »¹⁹

¹⁸ *Nos missions / fondation maladies rares* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://fondation-maladiesrares.org/la-fondation/nos-missions/.p54-60>

¹⁹ *plan_national_maladies_rares_2018-2022*. p45-48

Définition du Plan National Maladies Rares :

« La loi relative à la politique de santé publique promulguée le 9 août 2004 place la lutte contre les maladies rares comme l'une des 5 priorités de santé publique. De ce fait, la France est le premier pays d'Europe à avoir mis en place un Plan National de Santé Publique Maladies Rares (PNMR) piloté par le Ministère des Solidarités et de la Santé.

Ce plan, porté par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) du Ministère des Solidarités et de la Santé, à travers son projet « maladies rares », a permis la mobilisation de l'ensemble des acteurs du domaine des maladies rares avec la labellisation de 131 Centres de Référence Maladies Rares (CRM) et de leurs Sites Constitutifs (SC), ainsi que de 500 Centres de Compétences (CC). Les centres de référence assurent un rôle d'expertise et de recours, pour une maladie ou un groupe de maladies rares. Les centres de compétences assurent la prise en charge et le suivi des patients à proximité de leur domicile sur l'ensemble du territoire. »²⁰

Les initiatives Françaises :

1987

Téléthon, créé par l'AFM

1995

Missions des médicaments orphelins, au ministère des affaires sociales

1997

Orphanet, base de données de référence mondiale

Eurordis, la fédération européenne d'associations de malades avec maladies rares

2000

L'alliance maladies rares, collectif français d'associations de malades dans les maladies rares

²⁰ Les plans nationaux maladies rares. Dans : *MHEMO* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://mhemofr.fr/la-filiere-mhemofr/presentation-generale-des-plans-nationaux-maladies-rares/>.

2001

La plateforme maladies rares, qui rassemble les principaux acteurs français et européens (Alliance Maladies Rares, Eurordis, AFM-Téléthon, maladies rares info services, Orphanet, Fondation Maladies Rares)

2005

1^{er} Plan National Maladies Rares 2005-2008

2011

2^{ème} Plan National Maladies Rares 2011-2014, prolongé jusqu'en 2016

2012

Création de la fondation Maladies Rares, Fondation de coopération scientifique ayant pour vocation d'accélérer la recherche sur toutes les maladies rares

2017

Nouvelles labellisations des **Centres de Références**

2018

3^{ème} Plan National Maladies Rares 2018-2022

Au regard de cette littérature et ces recherches académiques, nous constatons que depuis de nombreuses années « la France a joué un rôle précurseur dans la lutte contre les maladies rares. De nombreuses avancées ont déjà été réalisées, visant à améliorer la situation pour les malades, les aidants et les professionnels de santé. Les deux plans "maladies rares" successifs en France ont permis d'accélérer la prise en charge des malades. Le temps d'errance diagnostique semble avoir diminué, notamment grâce à la structuration du réseau expert, l'allocation de moyens techniques et l'effort d'information et de formation des professionnels de santé. Ainsi, La faible occurrence, la diversité et le nombre des pathologies rares entraînent une complexité forte, et constituent un défi d'envergure pour l'action publique. Dans ce contexte, la réduction de l'errance diagnostique reste un enjeu majeur,

tant en raison de ses conséquences directes, que de la perte de chance pour le malade liée à l'absence de diagnostic »²¹.

Malgré ces efforts, peut-on être satisfait du délai tenu entre le premier symptôme et la pose du diagnostic ? Il reste de nombreux défis à relever, notamment celui de l'errance diagnostique.

Nous allons voir par la suite, comment est appréhendé l'errance de diagnostic en France.

2.2 L'ERRANCE DE DIAGNOSTIC DES MALADIES GÉNÉTIQUES RARES

Dans cette partie, la problématique sera contextualisée au travers d'une recherche bibliographique.

Nous verrons la durée moyenne en France de l'établissement d'un diagnostic. Nous pourrions mesurer la complexité du parcours de soins du malade et de son entourage. Au travers la durée de ce parcours, nous pourrions mesurer comment est vécue, par le malade et son entourage, la durée de ce parcours.

Réduire l'errance diagnostique c'est aussi limiter les traitements, examens et visites inutiles mais également bénéficier rapidement un traitement adapté.

« Les malades n'attendent qu'une seule chose, que l'on donne un nom à leurs symptômes ».

(Entretien auprès de Catherine, généticienne)

²¹ *UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 3 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/nous-connaître/domaines-therapeutiques/mal p.8-10>

2.2.1 Délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic

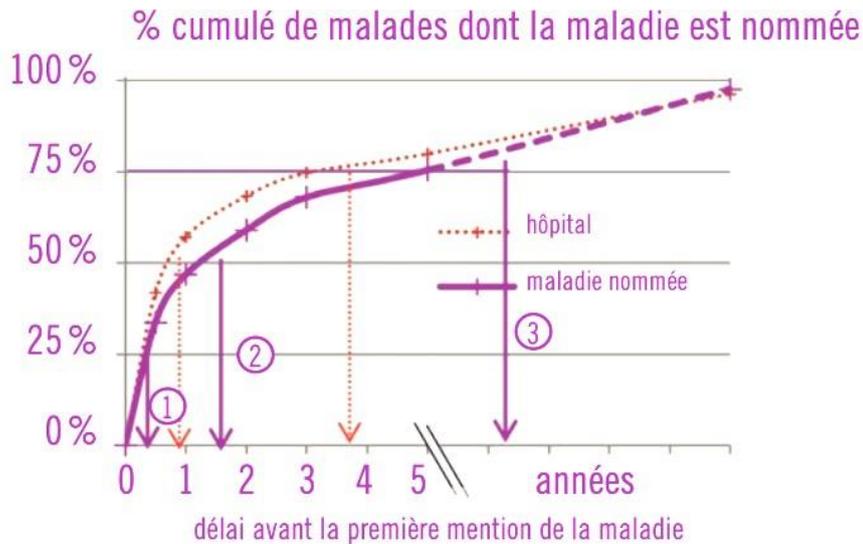
« L'errance diagnostique est la période allant de l'apparition des premiers symptômes à la date à laquelle un diagnostic précis est posé. »²²

L'obtention d'un diagnostic précis est une première étape dans la prise en charge médicale et sociale d'une maladie rare, souvent marquée par une longue errance avec de multiples consultations.

Aujourd'hui, seule une personne atteinte de maladie rare sur deux dispose d'un diagnostic précis et la recherche du diagnostic dépasse cinq ans pour plus d'un quart des personnes

PATHOLOGIE	DÉLAIS AU DIAGNOSTIC POUR 50 % DES MALADES	DÉLAIS AU DIAGNOSTIC POUR 75 % DES MALADES
MUCOVISCIDOSE	1,5 MOIS	15 MOIS
SCLÉROSE TUBÉREUSE	4 MOIS	3 ANS
MYOPATHIE DE DUCHENNE	12 MOIS	3 ANS
SYNDROME DE PRADER WILLI	18 MOIS	6,1 ANS
SYNDROME DE MARFAN	18 MOIS	11,11 ANS
SYNDROME DE L'X FRAGILE	2,8 ANS	5,3 ANS
SYNDROME D'EHLERS DANLOS	14 ANS	28 ANS

²² *plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 4 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf,p24-32



► **Figure 14** – délai entre les premiers symptômes et le moment où la maladie est nommée pour la première fois

»²³

« Obtenir le nom de sa maladie est pour beaucoup de malades une étape importante qui met fin à une incertitude souvent angoissante. Pour certains, la confirmation de ce diagnostic nécessitera encore du temps, et, pour d'autres, ce diagnostic probable ne se révélera pas le bon. »²⁴

Souvent plusieurs médecins sont consultés pendant le parcours : un tiers des patients a consulté au moins quatre médecins avant d'obtenir le diagnostic.

Pour autant, il est important de préciser que l'errance diagnostique n'est pas présente dans toutes les maladies rares. Par exemple, certaines maladies rares apparaissent à l'âge prénatal ou néonatal et peuvent être dépistées rapidement grâce à l'existence de programmes de dépistage pré- ou néonatal (ex : hypothyroïdie congénitale, phénylcétonurie, drépanocytose...). D'autres

²³ *Erradiag-l-errance-diagnostic-dans-les-maladies-rares1.pdf* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 22 juin 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2020/05/Erradiag-l-errance-diagnostic-dans-les-maladies-rares1.pdf>.p45-52

²⁴ *Erradiag-l-errance-diagnostic-dans-les-maladies-rares1.pdf* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 22 juin 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2020/05/Erradiag-l-errance-diagnostic-dans-les-maladies-rares1.pdf>.45-46

maladies rares ont une clinique évocatrice qui déclenchera un diagnostic rapide (ex : trisomie 21, syndrome de Prader-Willi, amyotrophie spinale infantile).

Dans d'autres maladies rares, l'errance diagnostique est malheureusement inévitable lorsque les symptômes sont non spécifiques. Seulement l'accumulation de plusieurs symptômes sur une longue durée enclencheront une piste vers un diagnostic.

Enfin, il faut bien distinguer l'errance diagnostique de l'impasse diagnostique, cette dernière résultant de l'échec à définir la cause précise de la maladie après avoir mis en œuvre l'ensemble des investigations disponibles.

« L'impasse diagnostique se manifeste chez les malades atteints d'une maladie dont les causes (généétiques ou autres) ne sont pas encore connues ou dans les formes atypiques de maladies connues. »²⁵

« L'impasse diagnostique résulte de l'échec à définir la cause précise d'une maladie après avoir mis en œuvre l'ensemble des investigations disponibles. »²⁶

« Compte tenu du nombre des maladies rares, de l'impossibilité de les enseigner toutes et de la période où ils ont été formés, les médecins généralistes, quelles que soient leurs qualités professionnelles, n'ont que peu de chance d'être en capacité de reconnaître la plupart des maladies rares qui se présentent à eux. »²⁷

²⁵ *plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 4 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf,p64-68

²⁶ *RAPPANR5L15B1287-tI* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/docs/RAPPANR5L15B1287-tI.raw>.

²⁷ *UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 3 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/nous-connaître/domaines-therapeutiques/maladies-rares/UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf?hash=8C884481847CDF6F2431CC4138ED17038A7C764A&la=fr.p22-26

2.2.2 Le parcours du patient et son entourage

« La cellule familiale et l'accompagnement par les professionnels de santé jouent un rôle crucial dans le soutien des malades, d'autant plus que 50% des maladies rares se manifestent dès la petite enfance.

Le diagnostic d'une maladie rare est une étape cruciale pour les malades, car elle permet de mettre en place une prise en charge structurée et adaptée, des explorations plus avancées, et ainsi d'œuvrer pour limiter l'évolution de la pathologie et de ses impacts.

Consultation généraliste ou pédiatrique :

La consultation généraliste ou pédiatrique est la porte d'entrée principale dans le parcours de diagnostic dans le cas de maladies dont les symptômes n'apparaissent pas dès la naissance, et n'ont pas un caractère aigu.

Dans le cas d'enfants suivis en ville par un pédiatre, le transfert vers un service de pédiatrie en hôpital est souvent constaté, en cas de tableau atypique ou de persistance des symptômes, après un nombre limité de consultations. En effet, la forte structuration du réseau pédiatrique (communication plus fluide entre ville et hôpital, existence de réseaux de santé en pédiatrie...) facilite l'orientation des jeunes malades et permet un accès généralement rapide à l'expertise adaptée. Cette orientation rapide permet dans la plupart du temps de limiter le délai d'errance diagnostique. Pour autant, il est intéressant de noter que, selon les résultats de l'étude ERRADIAG, le délai de redirection vers un hôpital variait selon l'âge d'apparition des symptômes, et était plus important chez les enfants (2-18 ans) que chez les adultes (>18 ans) ou les nourrissons (0-2 ans) »²⁸.

« Pour les enfants et adultes entrant dans le parcours par une consultation chez un médecin généraliste, plusieurs consultations généralistes et spécialisées de ville pourront être nécessaires, selon le degré de spécificité et la chronicité des symptômes. En cas de présentation atypique, le malade peut être dirigé vers le réseau hospitalier. Si le médecin qui oriente le malade a une bonne connaissance des maladies rares et de leur écosystème, le malade pourra

²⁸ *Erradiag-l-errance-diagnostic-dans-les-maladies-rares1.pdf* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 4 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2020/05/Erradiag-l-errance-diagnostic-dans-les-maladies-rares1.pdf.p-45-51>

être directement adressé à un centre expert compétent (CCMR ou CRMR). Le malade est généralement adressé au réseau hospitalier non-expert, pour des consultations et analyses complémentaires. Le cumul de ces consultations généralistes et spécialistes peut faire croître le risque de diagnostics erronés, et peut être source d'une longue errance diagnostique pour le malade.

Cette porte d'entrée dans le parcours est souvent celle de maladies à évolution progressive, peu invalidantes ou présentant des symptômes initiaux diffus. En effet, l'expression de ces pathologies est généralement proche de maladies communes et rend l'identification du tableau atypique particulièrement complexe pour le professionnel de santé.

Hospitalisation et/ou urgences :

L'hospitalisation et les urgences constituent la porte d'entrée dans le parcours maladies rares pour un grand nombre de malades. Parmi eux, deux cas « types » sont recensés.

Le premier cas est celui des malades présentant une dysmorphie visible à la naissance, ou chez lesquels des symptômes se développent sous une forme aiguë entre 0 et 2 ans. À cet âge, tout type de symptôme fait l'objet d'un suivi médical rapproché, les nourrissons sont donc rapidement hospitalisés, puis ne quittent généralement pas l'hôpital avant qu'un diagnostic soit posé ou une orientation préconisée. L'orientation vers l'expertise adaptée est généralement rapide et l'errance diagnostique semble relativement réduite dans ces cas de figure.

Le second cas est celui de maladies d'apparition plus tardive, chez les enfants (2-18 ans) ou les adultes (>18 ans), s'exprimant par des épisodes de crises aiguës. Le malade est directement hospitalisé, en service d'urgence ou d'hospitalisation. Une maladie rare peut alors être suspectée, néanmoins cette suspicion est très dépendante de la nature et de l'expression des symptômes, ainsi que de la présence d'une expertise « maladies rares » dans l'hôpital où se trouve le malade. Dans certaines maladies, comme la maladie de Fabry, il n'est pas rare que les malades présentent plusieurs épisodes de crises aiguës touchant différents organes, avant qu'une suspicion de maladie rare ne soit finalement émise.

Génétique clinique :

Pour les pathologies ayant une origine génétique connue, ou dans le cas d'une histoire familiale évocatrice, la consultation en génétique clinique constitue une porte d'entrée directe dans le parcours de diagnostic.

Lorsque le diagnostic d'une maladie héréditaire est posé chez un malade, des consultations génétiques sont proposées à sa famille pour détecter d'autres personnes à risque. Ces consultations offrent un accompagnement à la famille sur le diagnostic, le conseil génétique, la prise en charge, le diagnostic prénatal et la recherche. Cette consultation constitue donc une porte d'entrée limitant fortement l'errance diagnostique. L'accès à l'expertise, si jugée nécessaire à l'issue de la consultation en génétique clinique, est très rapide. Néanmoins, cette porte d'entrée n'est pas toujours utilisée par les malades, car la crainte d'un diagnostic lourd (possible tant chez les ascendants que les descendants) peut entraîner un sentiment de peur ou de culpabilité chez les proches, et repousser le moment de faire la démarche.

Acteurs périphériques du réseau primaire :

Les acteurs et structures périphériques du réseau primaire constituent aussi une porte d'entrée dans le parcours de diagnostic.

La suspicion de maladie rare ou de tableau atypique peut par exemple être évoquée par la médecine scolaire (ex : lors des visites médicales, en cas de passages répétés d'un enfant à l'infirmerie...), ou bien par des structures médico-sociales, notamment dans le cas d'atteintes intellectuelles modérées (IME - Instituts Médico-Éducatifs, foyer de vie pour adultes handicapés...). Des cas peuvent être suspectés lors des consultations avec la médecine du travail, ou par des acteurs paramédicaux, comme les kinésithérapeutes pour des troubles neuromusculaires. Dans certains cas, ces praticiens peuvent donc permettre au malade d'entrer dans le parcours de diagnostic en orientant le malade vers le médecin traitant avec, parfois, une signalisation de la suspicion de cas atypique auprès de ce dernier. Notre approche n'a cependant pas permis d'estimer le volume de malades concernés par ces parcours, notamment ceux pris en charge dans le secteur médico-social et dont la situation aurait pu alerter les professionnels de santé.

Ainsi, l'étude de ces parcours-types fait apparaître un risque d'errance diagnostique plus ou moins fort, selon la nature et l'expression des symptômes, l'âge du malade, ou encore ses antécédents. Partant de ce constat, nous avons concentré nos travaux sur l'identification des

freins au diagnostic priorités comme les plus importants par la communauté, notamment sur les parcours estimés à plus fort risque d'errance, afin de proposer des réponses pertinentes.

Difficultés d'accès à l'offre de soins :

Dans de nombreux cas, le diagnostic d'une maladie rare passe dans un premier temps par le filtre du réseau primaire de soins, via la consultation d'un médecin généraliste et de médecins spécialistes en villes.

Ce premier filtre peut néanmoins s'avérer compliqué d'accès pour des malades vivant en zone moins dense médicalement, d'autant plus aujourd'hui dans un contexte de raréfaction de l'offre médicale sur certains territoires.

Environ 8% de la population, soit plus de 5 millions de personnes seraient confrontés à des problèmes d'accessibilité aux soins en France, »²⁹ ceux-ci se matérialisant par de longs délais d'attente pour obtenir un rendez-vous, ou de longues distances à parcourir pour rejoindre un cabinet médical. Cet accès inégal aux soins peut également provoquer des choix de renoncement aux soins tant que les symptômes semblent « supportables » pour le malade. Ces situations allongent donc le délai de diagnostic dans les maladies rares. L'expertise, parfois hyper-concentrée dans certains centres hospitaliers, augmente la difficulté d'accès et allonge encore les distances à parcourir pour les malades vivant dans des zones rurales, ou loin du centre d'expertise référent pour la pathologie considérée.

« Une fois une consultation obtenue dans un centre expert, l'hyper concentration de l'expertise peut générer de l'attente dans les étapes d'examen et analyses. En effet, la conduite et l'interprétation de nombreux examens et analyses dans le cadre des maladies rares devient difficile hors des grands centres hospitaliers experts. Dans certains centres, les délais de consultation peuvent atteindre 9 à 18 mois, et s'ajoute à cela les délais d'analyse. Par exemple, l'analyse d'un exome peut prendre de 3 mois à plus d'un an selon les centres. Ces délais d'attente et d'analyse, couplés à la multiplication des consultations et examens, induisent un allongement non-négligeable du temps au diagnostic.

À ces facteurs s'ajoutent une hétérogénéité des moyens alloués aux centres, pouvant résulter en la perception d'un manque de moyens pour certaines structures. Des CRMR font ainsi le constat

²⁹ *Les chiffres clés de l'offre de soins* [en ligne]. P32-38

d'un manque de certaines compétences cliniques et d'outils adaptés, par exemple pour la réalisation des enquêtes familiales. D'autre part, le temps d'attente de certaines analyses (par ex. biologie, tests génétiques) varie d'un centre à l'autre. Celles-ci sont en grande majorité réalisées par des laboratoires publics, dont les dotations et moyens (humains, d'équipements et financiers) sont hétérogènes. Enfin, ces faibles moyens limitent le renouvellement des analyses datées pour les malades dont le diagnostic n'a pas encore été confirmé, alors même que les technologies évoluent rapidement et permettraient maintenant de détecter de nouveaux cas.

Les inégalités d'accès aux soins sur le territoire et l'hétérogénéité des moyens alloués constituent donc des freins dans le parcours de diagnostic des maladies rares. Ces derniers compliquent et rallongent l'accès à l'expertise.

Facteurs limitants relatifs aux malades :

Il peut arriver que certaines difficultés touchant les malades, ou leurs proches, soient à l'origine d'allongements du délai de diagnostic.

Les maladies rares d'évolution progressive se caractérisent souvent par de premiers symptômes peu spécifiques ou peu invalidants. Des douleurs ou gênes peuvent paraître banales et sont parfois négligées par le malade et son entourage. Dans certains cas, le malade finit par s'habituer progressivement au handicap généré et développe des aménagements pour vivre avec. Pourtant, leur récurrence ou leur accumulation doivent être un signal d'alerte. Ces situations se retrouvent particulièrement dans les troubles neuromusculaires, par exemple, comme la myosite à inclusion, les canalopathies ou la myopathie à central core.

En outre, des situations de déni du diagnostic par le malade peuvent aussi survenir suite à l'annonce d'une suspicion de maladie rare, tant dans le réseau expert que non-expert. La gravité de la piste de diagnostic de maladie rare évoquée peut entraîner le malade à se tourner vers d'autres praticiens dans l'espoir d'obtenir un diagnostic différent. Ces situations sont généralement liées à la crainte des implications familiales, sociales et économiques du diagnostic d'une maladie rare. Elles sont aussi observées dans le cadre de dépistages familiaux, proposés lorsqu'un membre de la famille a été diagnostiqué d'une maladie héréditaire, pouvant mettre la cellule familiale sous tension. Les pathologies liées au chromosome X en sont un exemple. Ce refus du diagnostic, même temporaire, constitue un frein fort à la confirmation du diagnostic et à la mise en place d'une prise en charge adaptée.

Difficultés de détection des situations atypiques :

Plusieurs éléments compliquent la détection des situations atypiques dans le réseau non-expert.

Tout d'abord, la formation initiale sur les maladies rares dans le cursus de médecine est courte, et limite la connaissance dont peut disposer un praticien non-expert sur ces pathologies. À cela s'ajoute le fait que les cas de maladies rares sont très peu nombreux dans la pratique des praticiens non-experts, ne stimulant donc pas leur réflexe d'interroger cette piste de diagnostic atypique. Cela pose plusieurs questions : comment malgré tout générer et maintenir dans la durée le réflexe d'interroger l'éventualité d'une maladie rare ? Comment inciter le praticien à garder la possibilité de maladies rares à l'esprit, même lorsque les symptômes sont courants ?

Compte tenu de la complexité et l'hétérogénéité des maladies rares, il n'apparaît pas raisonnable ni pertinent de penser que les médecins non-experts doivent être en mesure de diagnostiquer une maladie rare. En revanche, il est essentiel que ces derniers sachent détecter les situations atypiques chez les malades : cette « culture du doute » face à une présentation atypique leur permettra d'aborder différemment les symptômes du malade, d'élargir le panel des pathologies envisagées et, si besoin, de passer la main le plus rapidement possible à un confrère. Il est important de souligner qu'une situation de « doute » permanent du médecin n'est pas non plus souhaitable. Les diagnostics erronés, ou les mauvaises pistes de diagnostic sont en effet une source considérable d'errance pour le malade, comme l'indiquent les rapports Eurodiscare (*EURORDIS*).

Un risque d'effet tunnel peut survenir en médecine générale, lorsque le médecin concentre sa démarche sur une partie du tableau clinique pour formuler des pistes diagnostiques. Ce risque d'effet tunnel peut être également présent dans la médecine de spécialité : lorsque le malade consulte plusieurs spécialités distinctes sans en informer chacun des praticiens, il s'expose à ce que les recherches de diagnostic soient menées en silo. La formation des praticiens par spécialité les conduit en effet à raisonner autour du système ou organe dont ils sont spécialistes, écartant parfois la prise en compte de symptômes extérieurs à ce système. Bien que ce raisonnement diagnostique par système soit performant dans la grande majorité des cas, il peut

compliquer le diagnostic dans le cas des maladies rares, dont l'expression est multi-systémique, et entraîner un allongement du temps nécessaire à la détection d'une situation atypique ». ³⁰

2.2.3 Le coût lié à l'errance de diagnostic

« Sur le plan économique, les couts élevés des traitements peuvent générer des difficultés pour les malades et leurs familles. Même si une grande partie des dépenses est prise en charge (Assurance Maladie, mutuelles, Maisons Départementales des Personnes Handicapées...), certaines dépenses relèvent du reste à charge et peuvent mettre en difficulté financière le malade : transports vers le centre expert, achats, travaux, ou encore soins dits de « confort » qui se révèlent capitaux pour les malades. » ³¹

L'inadaptation thérapeutique, les nombreux médecins consultés, les examens multiples initiés avant la réorientation vers un centre spécialisé, le coût des déplacements notamment dans les régions reculées... Il n'est pas difficile de s'imaginer les coûts engendrés par l'errance diagnostique. C'est à la fois l'argent de l'État notamment pour tous les frais pris en charge par l'assurance maladie et l'argent des personnes malades pour tous les frais non remboursés (reste à charge pour les ménages). Dans l'enquête ERRADIAG, 57% de la population sans diagnostics affirment qu'il restait des frais à charge après remboursement des soins, produits, ou prestations (sur un total de 28 réponses) et 87% estimaient que ce reste à charge s'élevait entre 100 et 1000 euros par an (sur un total de 15 réponses) .

« Réduire l'errance diagnostique c'est aussi limiter les traitements, examens et visites inutiles et donc participer à une optimisation des ressources médicales. » ³²

³⁰ *UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 3 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/nous-connaître/domaines-therapeutiques/maladies-rares/UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf?hash=8C884481847CDF6F2431CC4138ED17038A7C764A&la=fr.p18-24

³¹ HCSP. *Évaluation du plan national maladies rares 2, 2011-2016* p24-28

³² *Erradiag-l-errance-diagnostic-dans-les-maladies-rares1*.

2.2.4 Le diagnostic des maladies génétiques rares : un défi pour le système de santé

« À ce jour, peu d'études quantitatives sont disponibles pour analyser sur données réelles le temps nécessaire à l'établissement d'un diagnostic de maladies rares, et par conséquent les éventuelles inégalités d'accès au diagnostic, faute de données nationales pouvant couvrir le spectre de toutes les maladies rares. Pour autant, plusieurs études ont démontré que malgré une amélioration notable du délai au diagnostic ces dernières années, la question de l'errance demeure bien centrale dans les maladies rares.

Le rapport d'évaluation du PNMR 2 souligne que les actions des deux PNMR ont permis aux médecins spécialisés, au sein des services hospitaliers, de mieux connaître les réseaux de centres experts (CRMR et CCMR). L'impact en est positif pour les malades puisque le diagnostic est généralement plus rapide une fois que le malade est vu en consultation dans un centre expert.

Pour autant, l'accès à l'expertise est encore complexe, en dehors des dépistages génétiques, notamment pour les maladies d'évolution progressive et s'exprimant par des symptômes peu spécifiques.

Le délai avant l'orientation vers un centre expert reste trop important dans certaines situations, particulièrement lorsque le malade commence son parcours dans le réseau de ville. Une qualification et une quantification plus précises des zones d'errance tout au long du parcours de diagnostic, par pathologie, semblent ainsi nécessaires pour localiser les axes d'amélioration possibles et prioritaires.

Dans la continuité des deux premiers PNMR, le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé a réitéré son intérêt et son engagement en faveur des maladies rares par la publication, le 4 juillet dernier, du 3^e Plan National Maladies Rares. Ce dernier porte cinq ambitions, dont la première est de permettre un diagnostic plus rapide pour chacun, afin de réduire l'errance et l'impasse diagnostique. Onze axes de travail structurent ce 3^e plan, en concertation avec l'ensemble des parties prenantes (autorités de santé, professionnels de santé, associations de malades, académiques et industriels).

Ce plan devra s'articuler de manière cohérente avec les stratégies publiques de domaines pouvant impacter les maladies rares, notamment la Stratégie Nationale de Santé (SNS), la stratégie Nationale de Recherche (SNR), la stratégie Nationale de e-Santé (SNe-S), ou encore le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025). »³³

*Ainsi, au regard de ces explorations de la littérature sur le sujet, il est important de relever le caractère protéiforme d'une maladie génétique rare qui rend par conséquent son diagnostic très compliqué à établir. « Chaque semaine, en moyenne, trois nouveaux syndromes sont identifiés et publiés à travers le monde. Gène après gène, la classification des maladies se précise, mais se complique sérieusement. Compte tenu du nombre des maladies rares, les médecins généralistes, quelles que soient leurs qualités professionnelles, n'ont que peu de chance d'être en capacité de reconnaître la plupart des maladies rares qui se présentent à eux. »*³⁴

Cette errance de diagnostic est très préjudiciable pour les malades et leur famille car elle peut engendrer des conséquences psychologiques et physiques. L'errance prive de reconnaissance sociale un malade qui peut ainsi souffrir durant des années des sentiments d'incompréhension et de découragement.

Aussi, le diagnostic d'une maladie rare facilite une reconnaissance institutionnelle du malade, qui pourra dans certains cas bénéficier d'aides financières adaptées, par le biais d'allocation handicap ou d'un statut ALD.

De plus, Les inégalités d'accès aux soins, notamment en milieu rural, sont une réalité et un frein au parcours dont l'impact peut être significatif. D'autant plus dans le domaine des maladies rares. Pour autant, agir dessus reste très difficile.

³³ *UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 3 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/nous-connaître/domaines-therapeutiques/maladies-rares/UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf?hash=8C884481847CDF6F2431CC4138ED17038A7C764A&la=fr.p16-18

³⁴ Cinq Mille Maladies Rares Le Choc de La Genetique | PDF | Épilepsie | Cellule (Biologie). Dans : *Scribd* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://fr.scribd.com/document/42186186/Cinq-Mille-Maladies-Rares-Le-Choc-de-La-Genetique.p34-38>

Malgré ces difficultés, malades, professionnels de santé et système de santé unissent leurs efforts pour réduire l'intervalle entre les premiers symptômes et le diagnostic. Nous sommes malgré tout très loin de l'objectif du PNMR3, qui a pour perspective d'assurer à chaque patient un diagnostic plus rapide et de réduire l'errance diagnostique avec un objectif quantifié ramené à 1 an. »³⁵

Aussi, dans une réflexion pour une médecine plus moderne et plus performante, quels sont les outils et les innovations qui pourraient contribuer à mieux accompagner les patients, soignants et pouvoirs publics dans la définition diagnostique de la maladie.

L'ensemble de ces données nous laisse à penser que l'intelligence artificielle pourrait jouer un rôle important et aider les professionnels de santé et les institutions à réduire cette errance...

3 PARTIE 2 : UN DIAGNOSTIC PREDICTIF POUR UNE PRISE EN CHARGE PRECOCE

Dans cette partie de l'exposé , nous allons mettre l'IA au cœur du sujet. Pour mieux définir et comprendre l'intelligence artificielle, intéressons-nous tout d'abord à son histoire. Puis nous examinerons quel pourrait être l'apport de l'intelligence artificielle dans l'aide au diagnostic d'une maladie génétique rare auprès des professionnels de santé et quels seraient les bénéfices pour les soignants et les malades.

³⁵ *UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 3 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/nous-connaître/domaines-therapeutiques/maladies-rares/UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf?hash=8C884481847CDF6F2431CC4138ED17038A7C764A&la=fr.p34-38

3.1 L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

« L'Intelligence Artificielle : reconstruire une intelligence « humaine » dans une machine (test de Turing) ». ³⁶

En réalité, l'IA est une formidable occasion d'engager une réflexion sur nous-mêmes. La machine nous apprend à savoir qui nous sommes. Elle nous fait rêver à notre amélioration tout en étant le reflet de nos fantasmes. L'IA nous invite à progresser par nous-mêmes, et il faut s'appropriier l'outil pour être en mesure de juger la réponse de la machine. L'IA n'est qu'un moyen ; celui qui doit donner du sens à ce moyen est l'humain. « "C'est l'humain qui doit garder la responsabilité de la décision finale. » ³⁷

3.1.1 L'histoire de l'intelligence artificielle

« Une brève histoire de l'intelligence artificielle parce que très parlante, je commencerai par le récit des conférences de Macy, au nombre de dix, qui se sont tenues de 1946 à 1953. Ces conférences ont été précédées par un évènement fondateur qui avait eu lieu en mai 1942 : une réunion sur l'inhibition cérébrale, organisée par Frank Fremont-Smith, l'administrateur de la fondation Josiah Macy Jr3 . Cette réunion interdisciplinaire rassemblait, sur invitation :

Warren McCulloch et Arturo Rosenblueth (neurobiologistes et physiciens), qui seront les premiers à modéliser la cellule neuronale selon une logique binaire ; cette modélisation sera à la base des premières constructions de neurones virtuels, puis de réseaux neuronaux ; ils sont les défenseurs d'une modélisation du cerveau par une approche digitale (c'est-à-dire l'information codée sous forme de 0 et de 1)

³⁶ Test de Turing – Un test pour mesurer l'intelligence artificielle. [Consulté le 20 décembre 2020]. p46

³⁷ FERRY, Luc. *La révolution transhumaniste*. p84

Margaret Mead et Gregory Bateson (anthropologues) et Lawrence Kubie (psychiatre et psychanalyste), tenants d'une approche complexe et systémique 4 pour comprendre le fonctionnement de la pensée humaine : ainsi, pour eux, le cerveau fonctionne de manière analogique, c'est-à-dire selon une logique multimodale (par exemple, une assertion peut être fausse, un peu fausse, un peu vraie.)

Frank Fremont-Smith et Lawrence Kelso Frank, les administrateurs de la fondation Josiah Macy Jr, convaincus qu'il faut développer l'interdisciplinarité et marier les sciences « dures » et les sciences humaines et sociales.

Ces conférences avaient pour objectif de développer une théorie générale du fonctionnement de la pensée humaine. Organisées seulement sur invitation, elles rassemblaient un groupe de scientifiques, dont la composition s'est seulement légèrement modifiée au cours du temps, de même que celle de participants invités en fonction des thèmes traités.

Le groupe des scientifiques au cœur de ces conférences comprenait 24 membres, 22 hommes et 2 femmes, dont 12 issus des sciences « dures » et 12 des sciences humaines et sociales. Les personnalités marquantes, outre les fondateurs, étaient Julian Bigelow (physicien et ingénieur informaticien), John Von Neumann (mathématicien et fondateur de la théorie des jeux, il quittera l'assemblée lors de la 6^e conférence), Walter Pitts (neurobiologiste), Norbert Wiener (mathématicien et inventeur de la cybernétique qui quittera l'assemblée à la 8^e conférence).

Heinz Von Foerster (physicien biologiste), et Hans Lukas Teuber (psychologue) qui, avec Margaret Mead, constituaient le comité de rédaction de ces conférences.

Cinquante personnalités ont été invitées tout au long de ces conférences, dont Max Delbrück (physicien et généticien) qui refusera de participer au groupe des permanents, et Claude Shannon (père de la théorie de l'information), qui sera invité à toutes les conférences à partir de la 6^e. Ross Asby (psychiatre qui a joué un rôle important en cybernétique) a participé à la 9^e conférence.

La notion d'IA est « apparue en 1956, à l'occasion de la conférence organisée à l'université américaine de Darmouth par des chercheurs en sciences cognitives ». Ces conférences thématiques, dont les discussions ont ensuite été rapportées et discutées en conférences plénières, ont permis d'approfondir les champs de connaissances abordés. L'objectif de départ, qui consistait à établir les bases d'une théorie du mode de veau domaine

de recherche ayant pour objet la simulation et la compréhension des processus cognitifs est, à cette époque, en train de naître.

On assiste alors à une bataille sémantique, portée par les ego de chacun, et la création de deux communautés distinctes (l'intelligence artificielle qui a ses racines plutôt américaines et la cybernétique/ systémique qui a plutôt ses racines en Europe).

Pour l'intelligence artificielle, on parlera d'une succession de périodes hivernales (hivers de l'IA), dans les moments où elle ne sera pas ou peu financée par les institutions aux États-Unis et en Europe. La cybernétique, quant à elle, est un domaine qui est lié au concept d'homéostasie

Toutefois, ces conférences ont rassemblé la majorité des acteurs qui joueront un rôle important en ingénierie de l'intelligence (intelligence artificielle, aujourd'hui que l'on peut considérer comme l'aspect d'ingénierie des sciences cognitives) et en sciences cognitives. Elles ont permis d'acter une fracture entre deux communautés : celle qui veut simuler les processus cognitifs, en utilisant des machines digitales, et celle qui veut comprendre ces processus, en prenant en compte les caractéristiques émotionnelles et sociales.

Pour construire des dispositifs capables de comprendre ces processus cognitifs, on peut s'inspirer du vivant (bio mimétisme) ou pas. Dans tous les cas, il est toutefois nécessaire d'aborder un domaine que l'on peut interroger, ce qui soulève trois questions importantes :

Comment simuler un de nos sens ? Comme évoqué plus haut, on se focalisera sur la vue (reconnaissance et traitement d'image) et sur l'ouïe (reconnaissance et traitement de la parole)

Comment devenir un joueur imbattable ? Les échecs vont constituer un fantastique terrain de jeu (théorie des jeux et systèmes experts).

Comment simuler le processus de recherche d'un scientifique? Cela s'appliquera, d'abord, à la démonstration de théorèmes mathématiques (calcul symbolique).

La France a joué un rôle important dans la théorisation mathématique de ce concept, avec Louis Couffignal mais aussi avec Szolem Mandelbrojt, l'oncle du père des fractales, Benoit Mandelbrot.

Dans les années 1960, on assiste à la convergence de quatre sous-domaines :

La cybernétique, avec son aspect robotique et automate, qui est focalisée sur le rétrocontrôle (feedback) des structures vivantes (de la cellule jusqu'aux sociétés). Le vivant apparaît comme stable face aux agressions non programmables de l'environnement.

La théorie générale des systèmes, qui sera à l'origine de la biologie des systèmes. Tout système vivant est constitué d'éléments qui interagissent entre eux et ce sont les différents modes d'interaction qui font émerger des comportements et des structures complexes.

L'intelligence artificielle dans sa phase d'ingénierie qui, partant de l'analogie entre cerveau et ordinateur digital, va permettre de construire les machines, les langages et les modes de représentation de données, pour fabriquer des dispositifs capables de jouer mieux ou aussi bien qu'un être humain (théorie des jeux, recherche opérationnelle) ou de démontrer des théorèmes mieux ou aussi bien qu'un mathématicien (raisonnement symbolique)

Les méthodes de classification, capables d'annoter des groupes d'objets à partir d'un langage de description prédéfini, ou capables de définir le meilleur langage de description, pour obtenir la meilleure annotation souhaitée. Dans le premier cas, on a affaire à une classification non supervisée et dans l'autre cas, à une classification supervisée. Les méthodes utilisées s'appuient sur les statistiques descriptives jusqu'aux réseaux neuronaux monocouches et multicouches, en pointe aujourd'hui avec les travaux de Yan Le Cun sur le deep learning

Ces différents sous-domaines ont induit la création de communautés avec leurs lots de jargons, de conférences et de journaux, et leurs leaders majeurs d'opinion. Peu ou pas de fertilisation croisée, et peu ou pas d'enseignements permettant d'avoir une vision globale et comparative de ces différentes positions et méthodes. »³⁸

La course à l'intelligence artificielle institue une véritable compétition à plus d'un titre: les principaux rivaux, États-Unis et Chine en tête, s'accordent à dire que ces nouvelles technologies, les matières premières nécessaires à leur élaboration, revêtent un caractère stratégique et, partant, estiment que celui qui en maîtrisera le plus haut niveau de sophistication subjuguera fatalement tous les autres.

Les efforts déployés, dans tous les domaines de la vie sociopolitique et internationale, pour s'adjuger des technologies si ondoyantes, si mal comprises par les décideurs politiques, procèdent d'une vision fantasmagorique de l'intelligence artificielle, quant aux possibles qu'elle semble ouvrir et quant aux situations culturelles et géopolitiques rencontrées avec lesquelles

³⁸ HAIECH, Jacques. Parcourir l'histoire de l'intelligence artificielle, pour mieux la définir et la comprendre. *médecine/sciences* [en ligne]. EDP Sciences, Octobre 2020, Vol. 36, n° 10, p. 91-93. [Consulté le 26 août 2021]. DOI 10.1051/medsci/2020145.

elle entre en congruence. L'eschatologie chinoise d'un retour à la grandeur impériale, cent ans après l'avènement de la République populaire, et le messianisme techniciste d'une Amérique inquiète de son avenir sont deux puissants moteurs de croyance en la promesse apothéotique ou salvatrice de l'intelligence artificielle. Cette rivalité est indissociable d'un contexte international en profonde mutation : le mythe de l'hyperpuissance américaine égare toujours plus de fidèles

La Chine et la Russie mettent tout en œuvre pour reconquérir et asseoir leur statut de grande puissance. Aussi l'intelligence artificielle apparaît-elle opportunément dans l'arène internationale comme un accélérateur instrumental des antagonismes interétatiques, au même titre, d'une certaine manière, que l'arme nucléaire, à cette différence près que ce nouvel ensemble technologique paraît à même d'établir la supériorité d'un acteur dans tous les domaines de l'activité humaine. Du moins est-ce ainsi qu'on le présente.

Toutefois, cette compétition entre puissances n'est pas exclusive d'autres types d'acteurs des puissances secondaires, mais, surtout, des acteurs non étatiques tels que les firmes transnationales numériques, y jouent un rôle ambivalent et pour le moins significatif. Les grandes entreprises du Web américaines (les GAFAM) concentrent les investissements, les innovations, les technologies les plus avancées et les meilleurs ingénieurs du secteur.

Leur puissance technique incomparable place dans leur dépendance les États qui aspirent à coiffer leurs concurrents, ces États se sont résolus, plus ou moins activement, à déléguer leurs compétences et leurs bases industrielles et technologiques à la sphère privée, domestique puis étrangère.

Désormais, pour nombre d'États, ce que l'on appelle les technologies émergentes, au premier rang desquelles l'intelligence artificielle, ne sont accessibles que par l'accord exprès d'entreprises qui les maîtrisent complètement, depuis la conception jusqu'à la livraison. Cette situation autorise les firmes numériques à faire effraction dans le champ des relations internationales aux côtés des États-gladiateurs hobbesiens : le stato-centrisme de la théorie réaliste semble dès lors moins apte à rendre compte de la complexité de la course à l'intelligence artificielle qu'une perspective transnationaliste

Néanmoins, le manque de résultats mit pratiquement fin aux financements au milieu des années 1970, avant de reprendre face à la recrudescence des recherches menées autour des « systèmes experts » et, surtout, après que le gouvernement japonais eut lancé, en 1982, son projet de «*Fifth*

Generation Computer Systems» financé au départ à hauteur de 850 millions de dollars et censé relancer les espoirs dans l'IA. De crainte que les Japonais ne réalisent ce qu'ils n'avaient su faire auparavant, les Américains et les Européens financèrent de nouveaux projets de recherche : la Défense Advanced Research Projects Agency (darpa) mit en œuvre une *Strategic Computing Initiative* avec un budget total d'un milliard de dollars. les Européens lancèrent le programme (esprit), et les Britanniques le programme Alvey... Les Américains réussirent néanmoins à s'imposer dans les années 1990, aidés par les succès d'iBm (Deep Blue) et les financements continus de la DARPA

Au début des années 2010, la menace terroriste semblait s'éloigner, cependant la Russie et la Chine affichaient de plus en plus leurs ambitions internationales et leur maîtrise des nouvelles technologies

« En 2014, la crise ukrainienne permit de mesurer l'art russe dans la conduite de la guerre hybride, en particulier dans la cyberguerre et la guerre informationnelle. Cependant, l'attitude de la Chine changea radicalement en 2016, lorsqu'une machine conçue par DeepMind (AlphaGo), la filiale britannique de Google, triompha de l'un des tout meilleurs joueurs de go au monde, le Coréen Lee Sedol.

En juillet 2017, le Conseil des affaires de l'État chinois publia un « plan de développement de la prochaine génération d'intelligence artificielle », auquel fut alloué un budget de 22 milliards de dollars, qui devrait progressivement s'élever à 60 milliards de dollars à l'horizon 2025.³⁹ Le plan prévoit de structurer une industrie de l'IA d'une valeur de 150 milliards de dollars d'ici 2030, année où la Chine espère constituer le premier centre d'innovation mondial en intelligence artificielle. Désormais, les Chinois et les Américains font la course en tête. Les autres pays demeurent manifestement en retrait, sauf dans des secteurs d'activité très précis, comme l'industrie de défense, où la Corée du Sud, Israël et la Russie, par exemple, ont affiché des ambitions similaires, bien que la réalité de leurs avancées soit difficile à évaluer. La France

³⁹ De l'IA en Amérique : les GAFAM mènent la danse stratégique. Dans : *IRIS* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.iris-france.org/129644-de-lia-en-amerique-les-gafam-menent-la-danse-strategique/>.

prévoit d'investir 1,5 milliard d'euros d'ici la fin du mandat d'Emmanuel Macron ; l'Allemagne a annoncé un plan de 3 milliards d'euros étalé jusqu'en 2025. »⁴⁰

« Le président de la République Emmanuel Macron soulignait le caractère stratégique de l'IA en santé lors de la remise du rapport « *Donner un sens à l'intelligence artificielle* » par le député Cédric Villani. Il annonçait que la santé figurerait parmi l'un des quatre secteurs identifiés comme prioritaire avec le transport, la défense et l'environnement. Ce caractère stratégique de l'IA en santé était à nouveau confirmé lors de la présentation du plan de transformation du système de santé "Ma Santé 2022", intégrant un important volet consacré au numérique. »⁴¹

3.1.2 Le rôle de l'IA dans l'aide au diagnostic des maladies génétiques rares

« La médecine actuelle fait face à de nombreux défis avec d'immenses quantités de données médicales à mémoriser, découverte de nouvelles pathologies et de nouveaux gènes ou de mutations pouvant ralentir l'établissement d'un diagnostic (cause d'errances) ainsi qu'aux très fortes similarités cliniques pouvant induire des erreurs médicales. »⁴²

« Grâce à l'intervention d'intelligences artificielles capables d'intégrer et analyser différentes données médicales issues de la clinique et de la vie quotidienne, ces difficultés pourraient être, au moins en partie, résolues.

⁴⁰ THIBOUT, Charles. La compétition mondiale de l'intelligence artificielle. p45-51

⁴¹ *rapport villani*.

⁴² BECKMANN, Eytan, PEYROU, Bruno, GALLAY, Laure, et al. L'intelligence artificielle à l'aide des myologues - Le point de vue d'un non robot. *médecine/sciences* [en ligne]. Éditions EDK, Groupe EDP Sciences, Novembre 2017, Vol. 33, p. 39-45. [Consulté le 7 février 2021]. DOI 10.1051/medsci/201733s108.

En effet, une IA reliée à une base de données constamment mise à jour, servant d'outil d'appoint au médecin et l'assistant dans sa pratique pourrait, grâce à des algorithmes de soutien décisionnels cliniques (suivant des consensus de protocoles de pratiques normalisés, réalisés et validés par des experts), aider le médecin dans sa démarche diagnostique.

Il est important de souligner que les intelligences artificielles pourraient permettre l'optimisation de nombreuses prises en charge sans pour autant pallier l'expertise médicale, l'indispensable relation humaine patient-praticien, la responsabilité du diagnostic et le choix thérapeutique. Cette association médecin-IA permettrait alors, grâce à des algorithmes décisionnels de pointe mis au point avec l'aide d'experts, de réaliser une analyse continue des données médicales améliorant ainsi l'ensemble de la prise en charge du malade.

Dans le cas des maladies neuromusculaires, le parcours diagnostique est très variable. Certains tableaux cliniques atypiques peuvent compliquer la tâche du médecin et nécessiter une multitude d'exams complémentaires. En analysant les symptômes des patients et en examinant les bases de données de ces symptômes, l'IA pourrait apporter des solutions à ces problématiques et seconder le médecin dans le choix des investigations ou des avis spécialisés à demander. »⁴³

Ces données forment une masse d'informations considérable dont l'augmentation rapide rend l'assimilation de la mise à jour difficile. « L'utilisation de l'IA, nourrie par ces jeux de données, permettrait au médecin d'être non seulement constamment tenu au courant des dernières avancées, mais aussi d'être plus efficace, plus précis dans son diagnostic et plus focalisé dans la prise en charge à mettre en place. »⁴⁴

⁴³ BECKMANN, Eytan, PEYROU, Bruno, GALLAY, Laure, et al. L'intelligence artificielle à l'aide des myologues - Le point de vue d'un non robot. *médecine/sciences* [en ligne]. Éditions EDK, Groupe EDP Sciences, Novembre 2017, Vol. 33, p. 39-45. [Consulté le 19 juillet 2021]. DOI 10.1051/medsci/201733s108.

⁴⁴ BECKMANN, Eytan, PEYROU, Bruno, GALLAY, Laure, et al. L'intelligence artificielle à l'aide des myologues: Le point de vue d'un non robot. *médecine/sciences* [en ligne]. Novembre 2017, Vol. 33, p. 39-45. [Consulté le 26 août 2021]. DOI 10.1051/medsci/201733s108.

Détecter certaines maladies rares à partir de visages, ce n'est pas de la science-fiction. Une étude utilise le Deep Learning afin d'identifier des phénotypes faciaux de maladies rares, notamment les maladies génétiques rares.

Certaines maladies génétiques, comme le syndrome d'Angelman, s'accompagnent en effet de traits caractéristiques. Toutefois, afin d'établir un diagnostic fiable, les médecins ont souvent besoin de plusieurs observations et examens. Désormais, grâce à un système d'observation avancée baptisé DeepGestalt, il est désormais possible de détecter des centaines de maladies sur la base d'une simple photo. La machine examine les traits du visage qui lui sont présentés et en tire des conclusions. Pour en arriver là, des chercheurs se sont intéressés à 17 000 visages d'enfants avec plus de 2000 syndromes génétiques différents. Les résultats de DeepGestalt sont excellents et ont même détrôné les performances des médecins.

Toutes les maladies rares n'entraînent pas une transformation au niveau du phénotype facial des personnes concernées. Elles s'accompagnent de caractéristiques physiques, comme un nez plus court et un front plus grand pour la maladie de Williams par exemple. Ou encore des yeux en amande pour la trisomie 21. Dans la plupart des cas, cette modification du phénotype est quasiment invisible à l'œil nu et perceptible uniquement (et encore pas systématiquement) par certains experts. En disséquant le visage par région, DeepGestalt permet d'établir des comparaisons avec les différents syndromes génétiques. Avec une limite toutefois, pour le moment du moins, cette technologie est aujourd'hui beaucoup plus efficace avec des images de visages caucasiens qu'avec ceux d'autres groupes ethniques. Ce problème devrait être résolu avec le temps, affirment les chercheurs.

« Les potentialités de l'intelligence artificielle sont énormes, et à terme, il sera sans doute possible d'élargir le procédé de reconnaissance faciale à d'autres maladies beaucoup plus répandues. Ainsi, un projet d'étude laisse entendre qu'il serait possible de reconnaître la maladie d'Alzheimer avec près de 6 ans d'avance par rapport aux diagnostics actuels. Beaucoup d'espoirs en vue donc, puisque cette révolution de l'intelligence artificielle pourrait permettre aux médecins, dans l'avenir, d'apporter aux patients les informations nécessaires afin d'organiser les traitements nécessaires le plus en amont possible. » ⁴⁵

⁴⁵ Des maladies rares diagnostiquées grâce à l'intelligence artificielle.

« Actuellement, 3 millions de Français et 50 milles personnes dans la région méditerranéenne sont atteintes de maladies génétiques rares. Plus de 95% des patients y compris un nombre considérable d'enfants, ne disposent pas d'un traitement adapté. Qui plus est, dans la majorité des cas, les conditions sont très graves, chroniques et touchent toute la famille. Voilà pourquoi, une approche innovante est tellement nécessaire.

Et dans ce contexte, l'institut de génétique pour les patients, les thérapies, l'innovation et la science (GIPTIS) et la société Genomic Vision ont annoncé leur partenariat visant à améliorer les traitements et les soins attribués aux personnes atteintes de maladies génétiques spécifiques. Cette association comprend plus particulièrement un grand nombre de programmes de recherche et de nouveaux tests tant attendus. »⁴⁶

« L'IA dispose d'un potentiel encore peu exploité comme outil d'appoint pour la gestion des maladies génétiques. Pour les maladies rares, la base de données OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) qui recense les gènes humains et phénotypes associés, dénombre à ce jour plus de 8 000 phénotypes dont environ 6 000 ont des bases moléculaires connues, et près de 4 000 gènes mutés liés à ces phénotypes ont été identifié. Cette liste se rallonge chaque année de quelques 50 nouveaux gènes. Cette accélération dans la croissance de la connaissance de l'étiologie génétique est due essentiellement aux développements des techniques de séquençage génomique et à la réduction des coûts afférents. Devant la variabilité majeure des expressions pathologiques et la difficulté de la validation formelle au niveau fonctionnel, les relations phénotypes-génotypes restent cependant complexes, requérant *in fine* une expertise médicale pour les définir. Pour certains de ces gènes, une mutation peut conduire à plus d'une pathologie. D'autre part, certains patients sont porteurs de mutations dans différents gènes, responsables de caractéristiques cliniques souvent floues et difficiles à classifier.

Dans OMIM, on dénombre ainsi plus de 200 maladies neuromusculaires qui diffèrent par leurs causes(génétiques,auto-immunes, inflammatoires, etc.), zones d'atteintes (cellules musculaires,

⁴⁶ Maladies génétiques et intelligence artificielle : une approche innovatrice. Dans : *Des idées de l'intérieur, du jardin, de l'ameublement et de la décoration*. [en ligne]. 16 janvier 2020. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://deavita.fr/actualite-nouvelles/maladies-genetiques-intelligence-artificielle-028/>.

jonctions neuromusculaires, etc.), conséquences (orthopédiques, cardiaques, respiratoires, digestives, etc.) et gravité sur l'organisme des patients. »⁴⁷

 *Alors, je ne suis pas experte en intelligence artificielle mais effectivement, au niveau de la biologie, oui je pense que l'on ne se passera jamais du contrôle et de l'expérience de l'humain. Effectivement, quand on voit la complexité des résultats qui sont rendus, quand vous avez l'analyse de tout un génome, un homme ne peut pas le faire tout seul, ce n'est pas possible.*

D'ailleurs, je pense que c'est déjà le cas. Les laboratoires vont bientôt recruter plus d'ingénieurs que de médecins car c'est extrêmement complexe au niveau de la gestion, de la multiplicité des données, des statistiques, mais on ne pourra pas se passer du contrôle du médecin, comme on ne pourra pas se passer non plus des relations humaines.

(entretien auprès de Catherine, généticienne)

 *Je ne sais pas bien, je vous avoue dans ce cadre-là ce que c'est que l'intelligence artificielle. On a besoin pour gérer nos bases de données cliniques, phénotypique et génétique, une bio-informatique qui est extrêmement forte.*

Par exemple des services de génétique manipulent maintenant des flux de données informatique qui sont supérieures aux flux d'imagerie radiologique, donc on a besoin d'une informatique extrêmement puissante.

On ne peut avancer dans des données structurées que si les données phénotypiques et génétiques sont envisagées en duo strictement associé.

⁴⁷ BECKMANN, Eytan, PEYROU, Bruno, GALLAY, Laure, et al. L'intelligence artificielle à l'aide des myologues: Le point de vue d'un non robot. *médecine/sciences* [en ligne]. Novembre 2017, Vol. 33, p. 39-45. [Consulté le 26 août 2021]. DOI 10.1051/medsci/201733s108.

Je ne crois pas que ce soit dans le cadre de l'intelligence artificielle. L'intelligence artificielle va identifier des tendances dans des groupes.

On a besoin de l'informatique, on a besoin de bio-informatique, mais je vous avoue que je ne sais pas ce que pourrait nous apporter l'intelligence artificielle.

(entretien auprès de Pierre-Simon, généticien)

3.1.3 Les soignants et l'intelligence artificielle



« Le développement de l'IA est appelé à transformer en profondeur les pratiques des professionnels de santé : aide au diagnostic, appui à la construction d'une thérapie, suivi évolutif du patient... S'il n'est pas question de remplacer les médecins par la machine, l'enjeu est bien d'organiser des interactions vertueuses entre l'expertise humaine et les apports de l'IA dans l'exercice quotidien de la médecine.

L'appropriation des technologies médicales basées sur l'IA dans les pratiques de médecine va entraîner une réorganisation des professions médicales.

Les professionnels de santé vont jouer un rôle fondamental dans l'expérimentation et l'entraînement des IA à des fins médicales dans des conditions réelles. Les données cliniques renseignées par les médecins sont des sources d'apprentissage permanentes des IA. Il est donc nécessaire que les professionnels de santé soient sensibilisés et formés pour encoder ces informations de manière à les rendre lisibles et réutilisables par la machine.

La production des informations cliniques est en mesure d'améliorer la traçabilité des décisions, notamment les plus complexes, ainsi que la détermination des responsabilités. En effet, les étapes du diagnostic et du traitement pourront être davantage tracées, argumentées et décrites. Le déploiement massif des programmes d'intelligence artificielle dans un contexte médical, nécessitera de clarifier le régime de responsabilité médicale en cas d'erreur.

Partant de ces éléments, il est proposé de :

- transformer les voies d'accès aux études de médecine : d'une part pour diversifier les profils et intégrer davantage d'étudiants spécialisés dans le domaine de l'informatique et de l'IA (création de double cursus, reconnaissance d'équivalence), et d'autre part pour mettre un terme à la logique de compétition tout au long du cursus universitaire qui s'avère contre-productive pour développer une coordination transdisciplinaire et structure les postures d'autorité médecins/patients ;
- former les professionnels de santé aux usages de l'intelligence artificielle, de l'IOT et du *big data* en santé, ainsi qu'aux compétences de coordination, d'empathie et du rapport avec les patients (*ex.* : expérience virtuelle pour mieux voir, comprendre la vie des patients). Cette transformation de la formation initiale pourrait avoir lieu dans la réforme en cours du premier et deuxième cycle de médecine entreprise par la Conférence des Doyens des Universités de médecine. Elle pourrait donner lieu à des modifications de la DPF. »⁴⁸

« Il faut clarifier la responsabilité médicale des professionnels de santé en cas d'utilisation de technologies d'intelligence artificielle : à l'heure actuelle, la responsabilité médicale d'un médecin peut être engagée en raison d'une faute ou d'un manquement déontologique (généralement conçu comme un manquement à des obligations d'information et au droit du patient à consentir de manière éclairée à l'acte médical). En l'absence de la reconnaissance

⁴⁸ *rapport villani.pdf*. [s. d.].

d'une personnalité juridique autonome pour l'algorithme et le robot, il serait envisageable de tenir le médecin pour responsable de l'utilisation des programmes, algorithmes et systèmes d'intelligence artificielle, sauf défaut de construction de la machine. »⁴⁹



Je pense que ça peut être un support mais Il ne faut pas que ce soit le seul choix d'arbitrage. Ouais, enfin, après je te dis cela peut-être que j'ai grandi avec L'intelligence artificielle.

Elle devenait la superpuissance et du coup l'humain était à son service. Mais je pense que vraiment, d'un point de vue éthique, ça peut, comme on disait aussi tout à l'heure sur le médecin traitant qui ne peut pas tout savoir, c'est impossible qu'il ait un support. Clairement, je pense que c'est vraiment bien, mais la systématique de chaque être humain de mettre une intelligence artificielle qui diagnostique une maladie génétique,

ça fait un peu peur.

Et là, je pense que dans mon cerveau, il y a tous les films apocalyptiques, avec une l'intelligence artificielle qui sont là et disent : ont « va vous bouffer » ! Puis il y a l'éthique aussi, juste l'eugénisme sur les trisomiques 21 ou on a commencé par faire une petite sélection...

Est-ce que le monde d'après sera mieux parce qu'on fait une sélection à l'eugénisme comme ça? Je ne suis pas sûr.

Est-ce qu'il est intéressant de savoir si à 80 ans, tu vas développer une démence, un truc comme ça, alors que si ça se trouve tu vas mourir à 50 ans d'un accident de la route !

(entretien auprès de Marion, atteinte de mucoviscidose)

⁴⁹ *rapport_numerique_et_sante_19112018.pdf* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.allistene.fr/files/2018/11/rapport_numerique_et_sante_19112018.pdf.p32-38

3.1.4 Quels bénéfices pour les soignants et les patients

« Les chercheurs de l'Université de Bonn montrent, avec l'aide d'une centaine d'experts, que l'analyse de portraits en combinaison avec des données génétiques et des données de santé des patients permet d'améliorer et d'accélérer le diagnostic de maladies rares. Ce système innovant, présenté dans la revue *Genetics in Medicine*, qui combine ainsi des données d'images, des données génétiques et des données de santé plus "classiques" va considérablement aider les scientifiques, puis les médecins, à raccourcir les parcours de soins des patients atteints.

Chaque année, environ un demi-million d'enfants dans le monde naissent avec une maladie héréditaire rare. Obtenir un diagnostic définitif peut être difficile et prendre beaucoup de temps. Ces scientifiques de l'Université de Bonn et de la charité (Universitätsmedizin Berlin), montrent ici la précieuse contribution possible de l'intelligence artificielle pour diagnostiquer les maladies rares de manière plus efficace, plus rapide et plus fiable. »⁵⁰

⁵⁰ MAURISSE, Rosalie. Intelligence Artificielle : Elle permet de diagnostiquer plus vite les maladies rares. Dans : *Annuaire #HealthTech* [en ligne]. 29 juillet 2019. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse :

« Une étude comparative a souligné leur valeur ajoutée dans la démarche diagnostique de cancers de la peau, l'analyse par l'IA d'images issues de biopsies, surpassant en vitesse et en exactitude la plupart des techniques conventionnelles. Même si pour l'heure, le diagnostic du médecin, assisté de ces techniques, reste le plus précis et fiable, le binôme fonctionnel, praticien/IA apparaît comme précieux dans des situations complexes, et semble appelé à se développer dans un avenir proche.

Les médecins sont aujourd'hui victimes de la progression vertigineuse des connaissances médicales (le temps de doublement des connaissances médicales en 1950 était de 50 ans, en 2010 de 3,5 ans et en 2020, il devrait être de seulement 73 jours).

Cette augmentation explosive est plus rapide que nos capacités à les assimiler et à les appliquer efficacement, d'où l'utilité d'outils comme le *deep learning*.

Compte tenu de l'avancée rapide dans ces domaines, il est légitime d'anticiper que le *deep learning*, qui, pour certaines applications, atteint déjà une précision comparable, voire meilleure que celle du diagnostic d'un médecin non-assisté, continuera à s'améliorer.

Son application clinique, sous forme d'algorithmes d'analyse et de soutiens décisionnels, jumelée au savoir-faire du praticien, permettra ainsi d'affiner le diagnostic, de diminuer le nombre d'erreurs et d'optimiser la prise en charge du malade et l'orientation rapide et personnalisée du processus thérapeutique.

C'est encore plus vrai dans la recherche des maladies génétiques rares, là où les mutations génétiques rendent le diagnostic plus complexe.

En analysant les symptômes des patients et en examinant les bases de données de ces symptômes, l'IA pourrait apporter des solutions à ces problématiques et seconder le médecin dans le choix des investigations ou des avis spécialisés à demander.

Ces données forment une masse d'informations considérable dont l'augmentation rapide rend l'assimilation de la mise à jour difficile. L'utilisation de l'IA, nourrie par ces jeux de données, permettrait au médecin d'être non seulement constamment tenu au courant des dernières

<https://reseau-healthtech.fr/Intelligence-Artificielle-Elle-permet-de-diagnostiquer-plus-vite-les-maladies.html>.p 34-38

avancées, mais aussi d'être plus efficace, plus précis dans son diagnostic et plus focalisé dans la prise en charge à mettre en place. »⁵¹

L'intelligence artificielle et/ou le monde illusoire de demain ?

À son entrée, le patient passe devant une caméra contenant une application IA en mesure de détecter une maladie pour laquelle il ne venait pas consulter :

« Vous vous rendez à l'hôpital pour une opération du cœur : Dès la salle d'attente, vous êtes pris(e) en charge instantanément grâce à une solution d'intelligence artificielle (IA) qui va transmettre au secrétaire médical votre dossier médical numérique. Ainsi, vous ne patientez pas pendant de longues heures avant que l'on s'occupe de vous.

Un logiciel de reconnaissance vocale met immédiatement à jour votre dossier selon les informations que vous lui fournissez : nouvelle adresse, traitements médicamenteux, nom de la personne qui viendra vous chercher lors de votre sortie, etc. Tous ces éléments permettront à l'hôpital de réaliser une prise en charge personnalisée et adaptée à votre situation médicale.

Vous êtes ensuite transféré(e) directement par un(e) infirmier(e) vers votre chambre. À partir des données d'admission, un système d'IA aide à gérer les flux et la répartition des patients dans les différents services, et mobilise les ressources humaines selon les besoins du service de cardiologie. Cela vous évite une longue attente dans les couloirs du service ; Une fois installé(e) dans votre chambre, une communication est établie avec votre chirurgien par le biais d'une e-consultation sur tablette électronique. La conversation est enregistrée et un algorithme analyse un éventuel problème cardiaque en fonction du ton de votre voix et de votre rythme respiratoire. Ceci permet d'anticiper et d'évaluer tout risque lié à l'anesthésie. Vous êtes ensuite emmené(e) au bloc. Un(e) infirmier(e) prend le temps de vous expliquer quelles sont les étapes pré et post-opératoires, leur durée et les procédures à suivre lors du réveil ;

Le ou la chirurgien(ne) et l'anesthésiste sont alors prévenu(e)s de votre arrivée au bloc, l'intervention peut commencer.

⁵¹ BECKMANN, Eytan, PEYROU, Bruno, GALLAY, Laure, et al. L'intelligence artificielle à l'aide des myologues -

Cela vous paraît futuriste ? Pourtant, ces innovations existent déjà et se mettent peu à peu en place à l'hôpital. Dans l'hôpital du XXIème siècle, l'ensemble des professionnels de la santé vont voir leurs métiers se transformer.

L'objectif de cette note est d'interpeller les pouvoirs publics sur la nécessité d'anticiper les effets de l'IA sur l'emploi en santé et de proposer une stratégie d'accompagnement. Elle vise également à déployer une méthodologie d'évaluation des effets du déploiement de l'intelligence artificielle et de la robotisation sur le secteur de la santé. »⁵²

Par le biais de ces recherches exploratrices, nous pouvons constater que L'IA pourrait être un moyen permettant d'améliorer et accélérer le diagnostic de différentes maladies et surtout des maladies génétiques rares.

Ceci grâce à des algorithmiques de pointes mais aussi à la précision de ses données. Aussi, l'utilisation de phénotypes faciaux permettrait d'identifier plus rapidement certaines maladies rares, ce qui permettrait d'organiser les traitements nécessaires le plus en amont possible.

L'enjeu actuel consiste à établir la meilleure alliance possible entre l'humain et la machine (Docteur + IA), à « augmenter » le potentiel du médecin grâce à l'usage de la technologie. L'intelligence artificielle a en effet la capacité de travailler considérablement plus vite et sur des volumes de données iconologies de réalité virtuelle et augmentée. »⁵³

Les domaines thérapeutiques où l'IA joue un rôle d'aide au diagnostic médical :

⁵² IA et emploi en santé: institut montaigne / David Grusson. Dans : *Institut Montaigne* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 14 février 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.institutmontaigne.org/publications/ia-et-emploi-en-sante-quoi-de-neuf-docteur.p12-18>

⁵³ « L'intelligence artificielle doit rester un outil au service des médecins ». p45

- Dans le domaine de l'imagerie médicale, une technologie de réalité augmentée qui permet de visualiser, en cours d'opération, l'anatomie interne d'un organe comme s'il était transparent.
- « Dans l'aide à la détection des troubles psychiatriques en identifiant et classifiant des phénotypes numériques objectifs, et donc mesurables, de ces troubles.
- Dans le domaine de la maladie d'Alzheimer en ajoutant des mesures par biocapteurs, afin de décrypter très finement l'interaction sociale patient-clinicien. »⁵⁴
- Dans le traitement de rétinopathie pigmentaire qui rend peu à peu les gens aveugles. Le développement d'une puce électronique placée derrière la rétine, elle convertit la lumière en signaux électriques, et grâce à l'aide d'une électrode elle transmet des signaux qui parcourent le nerf optique pour atteindre le cerveau, afin qu'ils les transforment en image.

« Lors d'une coloscopie, un système d'IA peut repérer des cellules cancéreuses, à l'instar d'un oncologue, parce qu'il a appris à reconnaître ce type de cellules.

Dans les instituts de recherche médicale, l'IA va augmenter les capacités du médecin. En effet, certains établissements de pointe développent déjà des projets très avancés. C'est le cas de l'Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) de Strasbourg qui souhaite intégrer des techniques d'IA aux opérations chirurgicales.

Le projet Virtual and augmented reality permet, grâce à des solutions assistées par ordinateur, de réaliser une modélisation 3D et personnalisée du patient avant l'opération. Cette technologie simplifie l'intervention chirurgicale, car le chirurgien peut planifier son opération à l'avance. Ces informations 3D sont ensuite stockées afin de créer une importante base de données, très utile pour le développement de technologies d'IA en chirurgie.

En radiologie, une start-up développe en France un algorithme qui améliore le dépistage par mammographie pour détecter le cancer du sein.

⁵⁴ *MePheSTO, l'IA au service de la détection des troubles psychiatriques / Inria* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 9 novembre 2020]. p42-44

En cardiologie, une entreprise française a développé un algorithme extrêmement puissant, capable d'analyser des électrocardiogrammes et d'améliorer le diagnostic des maladies cardiaques. »⁵⁵

Avant d'aborder cette dernière partie qui concerne les différents types de tests et diagnostics postnataux et anténataux, leurs limites et dérives, il est nécessaire de définir la cartographie de notre patrimoine génétique et de connaître la différence entre phénotype et génotype. A ce jour, comment les observe-t-on ?

Adn

« Molécule qui porte les gènes (plusieurs milliers par cellule).

Chromosome

Support de l'information génétique constitué par l'ADN condensé dans chacune de nos cellules. Chez l'homme, cette information génétique est répartie en 23 paires de chromosomes (46 chromosomes), 22 paires de chromosomes appelés les autosomes et une paire de chromosomes sexuels (gonosomes).

Aneuploïdie

Anomalie du nombre de chromosomes.

Gène

Segment d'ADN localisé sur une position spécifique d'un chromosome. Chaque gène a une fonction spécifique qui permet la transmission d'un caractère héréditaire. Une maladie génétique peut survenir si un ou plusieurs gènes ne fonctionne(nt) pas correctement, parce qu'ils sont absents ou qu'ils sont «mutés», c'est-à-dire qu'ils ont une séquence d'ADN inhabituelle, différente de celle d'un génome de référence.

génom

⁵⁵ IA et emploi en santé: institut montaigne / David Grusson. Dans : *Institut Montaigne* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 14 février 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.institutmontaigne.org/publications/ia-et-emploi-en-sante-quoi-de-neuf-docteur.p18-24>

Ensemble de l'information génétique portée par tous les chromosomes.

Exon

Partie d'un gène codant pour la production des protéines.

Exome

Ensemble des exons du génome. Représente 1 à 2 % de l'intégralité du génome. Environ 85 % des modifications génétiques associées à une maladie ou un problème de santé d'origine génétique sont localisées dans l'exome.

Embryon

Ensemble cellulaire qui résulte de la fusion entre l'ovocyte et le spermatozoïde. Il compose un être en devenir jusqu'à 8 semaines de développement. La recherche sur l'embryon concerne l'embryon conçu par fécondation in vitro avant le transfert dans l'utérus.

Blastocyste

Stade de développement embryonnaire préimplantatoire correspondant à l'état de l'embryon au 5^e ou 6^e jour après la fécondation.

Fœtus

Être en devenir à partir de 8 semaines de développement.

Génomique

Ensemble d'analyses permettant d'étudier le génome d'un individu ou d'une tumeur, sa structure et son organisation, l'identification des gènes, de leurs fonctions, de leur expression et de leur contrôle.

Séquençage

Technique d'analyse de l'ADN. Permet de repérer les éventuelles variations ou mutations.

Séquençage d'exome complet

Analyse de l'ensemble des exons de tous les gènes (exome). Permet d'identifier des anomalies pouvant expliquer les maladies génétiques rares. »⁵⁶

Phénotype et génotype

« Le phénotype, c'est ce qui se voit ; le génotype, c'est ce que l'on observe dans les gènes. Les patients demandent souvent s'il peut y avoir des sauts de génération dans la transmission des maladies génétiques. En apparence, oui : certains membres d'une « lignée » familiale atteinte par une maladie génétique peuvent ne manifester aucun symptôme de cette maladie ; mais lorsqu'on étudie leur génotype, on constate qu'il n'y a pas eu de saut de génération. Ils sont bien porteurs du gène muté, mais ils n'ont pas développé la maladie (ou n'en sont pas conscients car les symptômes sont mineurs).

Pénétrance

La pénétrance est le nombre d'individus phénotypiquement atteints, c'est-à-dire le nombre d'individus malades, rapporté au nombre d'individus génotypiquement atteints, c'est-à-dire le nombre d'individus qui sont porteurs de la mutation. Certaines maladies ont une pénétrance complète : on sait que la maladie va toujours s'exprimer à un moment ou à un autre. C'est le cas de la maladie de Marfan, par exemple. D'autres maladies ont une pénétrance incomplète, qui se traduit par des sauts apparents de génération sur l'arbre généalogique. D'autres encore ont une pénétrance dépendante de l'âge, comme la maladie de Huntington, maladie neurologique gravissime qui débute presque toujours à l'âge adulte et évolue de façon dramatique sur plusieurs années, voire sur plusieurs dizaines d'années, avec une démence progressive.

Néo-mutation

⁵⁶ FRANCE et COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ. *Rapport de synthèse du Comité consultatif national d'éthique: opinions citoyennes*. [S. l.] : [s. n.], 2018. ISBN 978-2-7598-2297-3.

Une néo-mutation est l'accident génétique suite auquel un individu se trouve porteur d'un gène muté sans pour autant avoir hérité celui-ci. C'est ainsi que la maladie fait son apparition dans une famille. Les parents du patient atteint n'étaient ni l'un ni l'autre porteurs de la maladie génétique. Par contre, le risque que ce patient transmette la maladie à ses propres enfants sera de 50 %.

Expressivité

L'expressivité est la manière dont la maladie s'exprime, à travers des symptômes qui peuvent être extrêmement variables. La myotonie de Steinert est l'une de ces maladies dont l'expressivité est, dans l'état actuel des connaissances, totalement imprévisible : sur quatre générations, on peut relever quatre formes cliniques différentes, tellement différentes qu'on a l'impression qu'il ne s'agit pas de la même maladie. Dans la forme la plus grave, l'enfant présente à la naissance une absence complète de mouvement, de respiration, de déglutition. Son incapacité à respirer et à manger va nécessiter une ventilation et la pose d'une sonde nasogastrique ; par la suite, il se développera avec un retard psychomoteur et mental, puis sera atteint d'une maladie musculaire progressive... Mais la forme la moins grave de cette maladie est celle du grand-père ou de la grand-mère dont la cataracte a débuté un peu plus tôt que la moyenne, vers 30-40 ans au lieu de 60-70 ans et qui perdait un peu ses cheveux. Une variabilité d'expression considérable, donc, pour un même gène. Alors même que celui-ci est connu depuis des années et facile à chercher sur le plan technique, il sera impossible de dire au patient porteur quelle forme la maladie va revêtir pour lui et pour ses enfants. On sait seulement qu'elle a tendance à s'aggraver de génération en génération (phénomène d'anticipation). »⁵⁷

3.2 LES DIFFÉRENTS TESTS ET DIAGNOSTICS GÉNÉTIQUES

De nombreux tests génétiques apportent des informations relatives à la santé des individus ou à celle de leur famille. « Ces tests consistent à rechercher des anomalies sur la molécule d'ADN

⁵⁷ HÉRON, Delphine et GARGIULO, Marcela. Tests génétiques et médecine prédictive : quels enjeux ? *Laennec* [en ligne]. Paris : Centre Laennec, 2009, Vol. 57, n° 3, p. 21-38. DOI 10.3917/lae.093.0021. Cairn.info.

elle-même ou à dépister des anomalies concernant le nombre ou la forme des chromosomes. Il faut distinguer les tests qui apportent des informations sur le patrimoine génétique transmissible, présent dans toutes les cellules de l'organisme (génétique constitutionnelle) et les tests qui informent sur l'état du génome de cellules tumorales (génétique somatique). En outre, d'autres tests permettent d'obtenir des informations sur la réponse à un traitement ou sur les risques d'effets secondaires (pharmacogénomique).

Les tests de génétique constitutionnelle (ou héréditaire) reposent sur l'étude du patrimoine génétique d'une personne, le plus souvent à partir d'une prise de sang. »⁵⁸ « La loi de bioéthique ne concerne que l'examen génétique constitutionnel. »⁵⁹ Ils peuvent être réalisés avant la naissance (test prénatal). « Le diagnostic prénatal (dpn) permet de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus «une affection d'une particulière gravité», ou après, à n'importe quel âge (test postnatal). »⁶⁰

« « Un test génétique n'est pas un examen biologique de base, comme une glycémie ou une numération. Son résultat va engager l'avenir en donnant un caractère définitif à la maladie. C'est « inscrit dans les gènes », il n'y a plus de retour en arrière possible. L'avenir du patient qui a demandé le test n'est pas seul en jeu : les apparentés risquent également d'être concernés, sans forcément l'avoir souhaité. »⁶¹

⁵⁸ Tests génétiques · Inserm, La science pour la santé. Dans : *Inserm* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.inserm.fr/dossier/tests-genetiques/>.

⁵⁹ FRANCE et COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ. *Rapport de synthèse du Comité consultatif national d'éthique: opinions citoyennes*. [S. l.] : [s. n.], 2018. ISBN 978-2-7598-2297-3.

⁶⁰ Tests génétiques · Inserm, La science pour la santé. Dans : *Inserm* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 4 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.inserm.fr/dossier/tests-genetiques/>.

⁶¹ HÉRON, Delphine et GARGIULO, Marcela. Tests génétiques et médecine prédictive : quels enjeux ? *Laennec* Cairn.info.

« En France, les tests génétiques sont faits uniquement sur prescription médicale dans des laboratoires autorisés par les agences régionales de santé, et interprétés et rendus par des praticiens agréés. »⁶²

3.2.1 Les différents tests et moyens de dépistages

- **Le test présymptomatique :**

« Il concerne des personnes en bonne santé, à risque de développer une maladie familiale dont le gène est connu et l'anomalie clairement identifiée.

L'intérêt médical de ce test va dépendre d'abord des possibilités de prévention et de traitement curatif. Lorsqu'une telle possibilité existe, l'utilité du test est évidente. Dans les familles touchées par le QT long congénital, par exemple, maladie qui induit un trouble de la conduction cardiaque, on fait le test très précocement au bébé. Dans les premiers mois de vie, en effet, un traitement peut être mis en place avec lequel le risque d'accident cardiaque devient extrêmement faible, et sans lequel il existe au contraire un risque important. Le diagnostic génétique est donc intéressant parce qu'il permet de commencer à traiter avant l'apparition des premiers signes et d'empêcher que la maladie soit grave.

D'autres maladies nécessitent une surveillance adaptée. La polypose familiale, notamment, exige de contrôler régulièrement l'évolution des polypes afin d'intervenir chirurgicalement avant qu'ils ne dégèrent en cancer du côlon. La coloscopie est proposée dès l'enfance. Il s'agit d'un examen invasif, avec anesthésie générale, pas du tout agréable pour l'enfant. Au sein d'une famille à risque, le test présymptomatique, réalisé à l'âge où devrait débiter la surveillance invasive, évitera à tous les enfants non-porteurs de subir ces inconvénients.

Mais dans la grande majorité des pathologies – c'est-à-dire les maladies neurodégénératives et neuromusculaires et, dans une moindre mesure, les maladies cardiaques (cardiomyopathies) le bénéfice médical apporté par le diagnostic présymptomatique apparaît quasiment nul, en l'état

⁶² FRANCE et COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ. *Rapport de synthèse du Comité consultatif national d'éthique: opinions citoyennes*. [S. l.] : [s. n.], 2018. ISBN 978-2-7598-2297-3.

actuel des connaissances. Le test va bien révéler si le patient est porteur de l'anomalie génétique responsable de la maladie familiale ou s'il ne l'est pas mais, faute d'une bonne corrélation entre le génotype et le phénotype, il ne permettra pas de savoir quand la maladie va débiter, à quel âge, sous quelle forme et avec quelle sévérité. Et le plus souvent, il n'y aura pas de traitement permettant d'éviter ou de retarder l'apparition des symptômes. Pour certaines maladies neuromusculaires avec atteinte cardiaque (myotonie de Steinert, laminopathies...) ou pour les cardiomyopathies, à la rigueur, on pourrait mentionner le petit avantage de la prévention des accidents cardiaques ; mais les examens de surveillance n'étant pas invasifs, l'intérêt du test reste très limité : un électrocardiogramme, un holter de contrôle chaque année constituent une alternative tout à fait acceptable. Quant à la maladie de Huntington, c'est la maladie -type pour laquelle il n'existe absolument aucun bénéfice médical pour la personne à connaître son statut génétique. Et pourtant, certains patients de famille à risque demandent à faire le test présymptomatique.

Quand on parle de maladies génétiques, on parle essentiellement des maladies monogéniques, c'est-à-dire liées à la mutation d'un seul gène. Si l'observation des chromosomes s'effectue au moyen d'un caryotype, l'étude de l'ADN qui compose ces chromosomes, et en particulier l'étude d'un gène, exige de recourir aux techniques de biologie moléculaire. Actuellement, aucune technique de routine ne permet d'analyser, à l'échelle d'un gène, le génome complet d'un individu – contrairement au discours que diffuse parfois la presse grand public. L'étude d'un gène ne peut être que ciblée par la clinique. C'est très important : il ne faut pas se tromper de gène. En effet, les enjeux du test présymptomatique sont tels – nous y reviendrons – qu'il faut être certain que l'anomalie génétique observée correspond réellement à la pathologie ayant fait l'objet d'un diagnostic clinique. Dans le cadre des maladies monogéniques, les tests génétiques sont extrêmement fiables. Pour certaines autres maladies, cela ne va pas forcément de soi, notamment concernant les maladies polygéniques ou multifactorielles, c'est-à-dire liées à la fois à la mutation d'un ou plusieurs gènes et à des facteurs environnementaux favorisant l'installation de la maladie.

Les maladies concernées par le test présymptomatique recourent un grand nombre de spécialités médicales : il en va ainsi des maladies neurologiques (avec comme exemple-phare la maladie de Huntington), des maladies neuromusculaires (comme la myotonie de Steinert, la myopathie facio-scapulo-humérale, la maladie d'Emery-Dreifuss...), des maladies cardiaques (syndrome du QT long congénital, cardiomyopathies hypertrophiques ou dilatées) et également

des formes familiales de cancer, dont les plus connues sont certaines formes de cancer du sein ou de cancer du côlon. »⁶³

- **Les tests prédictifs :**

« Ils sont effectués chez des personnes qui ne présentent aucun symptôme, afin de prédire le risque de développer une maladie. La prédiction est généralement élevée dans le cas des maladies monogéniques ; par exemple, la mutation cherchée dans la maladie de Huntington est une condition nécessaire et suffisante pour développer la maladie. La prédiction est bien moins élevée dans le cas des maladies multifactorielles ; par exemple, une mutation d'un gène impliqué dans une prédisposition à certains cancers augmente significativement le risque de développer ces cancers mais ce n'est pas une certitude. A l'extrême, on sait que la majorité des maladies (asthme, diabète, démence sénile...) ont une composante génétique, avec même des gènes de susceptibilité identifiés, mais la valeur prédictive des variants identifiés est beaucoup trop faible pour augmenter significativement le risque de développer la maladie en cause.

Un test prédictif est pertinent... s'il est réellement prédictif, mais aussi si la positivité du test permet d'optimiser la prise en charge médicale, par exemple chirurgie préventive en cas de mutation d'un gène BRCA. »⁶⁴

« Les critères fixés assurent que le test est réellement prédictif d'une maladie et que la valeur prédictive est satisfaisante. Le doublement du risque d'apparition de la maladie dans les années qui suivent est souvent considéré comme une valeur acceptable, mais ce seuil peut varier selon la gravité de la maladie et les conséquences pour le patient. En outre, le test doit être utile : un diagnostic positif doit pouvoir déclencher une prise en charge adaptée. En cancérologie, les tests permettent par exemple de renforcer la prévention ou le dépistage. Il existe toutefois des exceptions à cette règle : dans le cas de la maladie de Huntington un test génétique prédictif est disponible alors qu'il n'existe actuellement aucun moyen de prévenir le développement de la

⁶³ HÉRON, Delphine et GARGIULO, Marcela. Tests génétiques et médecine prédictive : quels enjeux ? *Laennec* [en ligne]. Paris : Centre Laennec, 2009, Vol. 57, n° 3, p. 21-38. DOI 10.3917/lae.093.0021. Cairn.info.

⁶⁴ Loi de bioéthique, les examens génétiques. Dans : *Le Stétho* [en ligne]. 29 janvier 2021. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://lestetho.fr/loi-de-bioethique-les-examens-genetiques/>.

maladie ou de la traiter. Mais dans ce cas particulier et quelques autres, les patients évoquent le droit de savoir.

La pertinence d'un test génétique prend également en compte le respect de la dimension éthique, avec par exemple la nécessité d'une fin médicale (et non eugénique). »⁶⁵

- **Dépistage génétique préconceptionnel**

« Il permet de rechercher chez les membres d'un couple d'anomalies génétiques dont chaque membre peut être porteur sain, mais transmetteur. Il est non généralisé en France aujourd'hui à l'exception de quelques maladies. »⁶⁶

3.2.2 Les différents diagnostics

- **Le diagnostic présymptomatique**

« Le diagnostic présymptomatique concerne les apparentés de personnes atteintes d'une maladie génétique connue. Il s'agit le plus souvent de maladies à révélation tardive - sans quoi les patients seraient déjà malades et ne demanderaient pas à faire un tel test - dont le diagnostic moléculaire est certain. Savoir que l'anomalie génétique recherchée correspond bien à la pathologie diagnostiquée chez le ou les membre(s) de la famille déjà malade(s) est un préalable absolu au test présymptomatique. Dans le cas contraire, on risquerait d'annoncer à des patients porteurs qu'ils ne le sont pas, et inversement.

Recevoir des « patients » qui ne se plaignent de rien est une nouveauté en médecine, et une particularité des consultations de génétique présymptomatique. Les généticiens cliniciens reçoivent de nombreux patients malades, qui viennent faire un test génétique pour confirmer le

⁶⁵ Tests génétiques · Inserm, La science pour la santé. Dans : *Inserm* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.inserm.fr/dossier/tests-genetiques/>.

⁶⁶ FRANCE et COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ. *Rapport de synthèse du Comité consultatif national d'éthique: opinions citoyennes*. [S. l.] : [s. n.], 2018. ISBN 978-2-7598-2297-3.

diagnostic clinique porté sur leur maladie ou demander un « conseil génétique » pour leur descendance ; mais ils reçoivent aussi des personnes en bonne santé - faut-il les appeler des « patients » ? - qui demandent à bénéficier d'un test génétique à visée présymptomatique. Ce qui pose question : en cas de résultat défavorable, arriveront-elles à sortir du bureau du généticien sans penser « je suis malade ? » Il n'est pas facile d'intégrer la différence entre le fait d'être porteur du gène muté et celui d'être atteint par la maladie...

La situation est encore plus complexe lorsque les « candidats » au test présymptomatique sont déjà malades mais se considèrent comme non malades, soit parce que leurs symptômes sont extrêmement ténus, soit parce que ces symptômes sont très anciens et qu'ils ont appris à vivre avec, soit encore, et c'est la situation la plus compliquée, parce qu'il existe un déni complet de symptômes pourtant bien présents.

Quel est l'intérêt d'un diagnostic présymptomatique, génomique, quelles en sont les limites et les conséquences ? Est-il toujours souhaitable de connaître son statut génétique ? Qu'en dit la législation, et comment s'effectue aujourd'hui la prise en charge de ces patients ? »⁶⁷

- **Diagnostic prénatal (dpn):**

« Il permet de mettre en évidence des anomalies génétiques, chromosomiques ou des malformations (par échographie) chez le fœtus et dans certains cas de les traiter.

L'approche de ces diagnostics prénataux (dpn, dpi) mais aussi en postnataux, est bouleversée par l'avènement de technologies nouvelles de séquençage et de génétique moléculaire, permettant des études sur des panels de gènes, voire le génome entier, ou la détection d'anomalies chromosomiques fœtales dans le sang maternel, ouvrant ainsi la voie à une extension considérable des indications de l'examen des caractéristiques génétiques, à visée diagnostique, mais aussi de dépistage, et ce, hors du contexte des indications ciblées qu'autorise la loi actuellement. la diminution constante du coût des analyses génétiques et des délais de leur réalisation encourage cette évolution. y contribue également l'offre de tests génétiques sur internet, quoiqu'interdits par la loi française, mais qui explose ces dernières années. Cela crée

⁶⁷ HÉRON, Delphine et GARGIULO, Marcela. Tests génétiques et médecine prédictive : quels enjeux ? *Laennec* [en ligne]. Paris : Centre Laennec, 2009, Vol. 57, n° 3, p. 21-38. DOI 10.3917/lae.093.0021. Cairn.info.

de nouvelles questions éthiques, dont le débat sur la recherche de mutations «actionnables», pour lesquelles il serait possible d'améliorer la prise en charge de la maladie non encore déclarée, la possibilité d'examens génétiques préconceptionnels, les modalités d'information concernant la probabilité accrue des découvertes incidentes de mutations associées à des pathologies non recherchées initialement, la sécurisation des données génétiques massives. à ces stratégies diagnostiques ou de dépistage s'ajoutent les développements technologiques permettant des interventions de «correction» du génome, en particulier la possibilité aujourd'hui d'éditer le génome, c'est-à-dire ajouter, enlever, modifier une ou quelques bases dans une séquence d'ADN.

La loi n'autorise les examens sur le génome d'une personne qu'à des fins médicales et de recherche scientifique (dans ces cas, le consentement éclairé est recueilli). Les examens génétiques, réalisés dans un cadre médical, ont pour finalité de poser, confirmer ou infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique, de rechercher les caractéristiques d'un ou de plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine du développement d'une maladie et d'adapter la prise en charge médicale d'un patient selon ses caractéristiques génétiques. Ils permettent aussi de mettre en place des mesures médicales ou de prévention, de faire un choix éclairé dans le cadre d'un projet parental. «Nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques» (art. 16-13 du Code civil). L'article 225-1 du Code pénal prohibe ainsi toute distinction fondée sur les caractéristiques génétiques. »⁶⁸

- **Le diagnostic préimplantatoire (dpi) :**

« Il permet de détecter la présence d'éventuelles anomalies génétiques ou chromosomiques dans les embryons conçus après fécondation in vitro, en analysant une ou deux cellules de ces embryons. Seuls les embryons indemnes de la mutation. »⁶⁹

« Si l'un de ces embryons est non porteur de l'affection génétique, il sera implanté dans le ventre de la femme au quatrième jour dans l'espoir de permettre la naissance d'un enfant

⁶⁹ FRANCE et COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ. *Rapport de synthèse du Comité consultatif national d'éthique: opinions citoyennes*. [S. l.] : [s. n.], 2018. ISBN 978-2-7598-2297-3.

indemne de la maladie génétique. Les embryons atteints seront détruits. Telle est cette technique très sophistiquée, autorisée en France depuis 1994 et qu'on appelle "diagnostic préimplantatoire".

Un couple susceptible de transmettre une maladie génétique grave à sa descendance peut demander un test génétique préimplantatoire. Ce test consiste à rechercher l'anomalie génétique dans le génome d'embryons conçus par fécondation in vitro avant implantation dans l'utérus de la mère.

Le DPI est un parcours difficile qui nécessite l'épreuve de la fécondation in vitro afin de disposer de quelques embryons à analyser. Cela suppose un prélèvement des ovocytes, un geste intrusif pénible, qui plus est assorti d'un taux d'échec important. Comme dans toute conception naturelle d'enfant, en effet, il n'y a guère plus que 20 % de chances que l'embryon s'implante dans la paroi utérine. Il faut donc très souvent recommencer l'opération. »⁷⁰

La maladie recherchée doit présenter un risque élevé de transmission (25 à 50% de risque), être grave et incurable. Des dizaines de maladies répondent à ces critères.

En France, seule une cinquantaine d'enfants naissent chaque année par DPI. Cela représente un chiffre dérisoire comparé aux 800 000 naissances annuelles.

« Le Comité national d'éthique, a rendu un avis depuis novembre 2009 sur la question sur les problèmes éthiques liés au diagnostic anténatal (DPI,DPN) »⁷¹, s'est gardé de verser dans quelque complaisance catastrophiste pour nous ramener à la réalité prosaïque. On ne saurait passer sous silence le fait que le DPI est une technique sophistiquée dont les limites n'ont pu

⁷⁰ LE COZ, Pierre. Le diagnostic préimplantatoire va-t-il améliorer l'espèce humaine? *La pensée de midi* [en ligne]. Marseille : Actes sud, 2010, Vol. 30, n° 1, p. 51-57. DOI 10.3917/lpm.030.0051. Cairn.info.

⁷¹ *Décision n°2009-14 du 14 mai 2009 modifiant la décision n°2006-44 fixant la composition du dossier prévu à l'article R. 2131-13 du code de la santé publique à produire à l'appui d'une demande d'autorisation de centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal - APHP DAJDP* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/decision-n2009-14-du-14-mai-2009-modifiant-la-decision-n2006-44-fixant-la-composition-du-dossier-prevu-a-larticle-r-2131-13-du-code-de-la-sante-publique-a-produire-a-lap/>.

être reculées au cours des deux dernières décennies. Personne à l'heure actuelle ne voit comment on pourrait améliorer cette technique. »⁷²

- **Diagnostic préimplantatoire des aneuploidies (dpi-a) :**

« Il concerne la recherche d'anomalies chromosomiques chez un embryon préimplantatoire conçu par FIV, avant le transfert dans l'utérus. Non réalisé, car non autorisé en France aujourd'hui en dehors des indications de DPI.

- **Analyse de l'adn fœtal circulant (dpni):**

ADN provenant du placenta et qui circule dans le sang des femmes enceintes. Le dépistage de certaines anomalies chromosomiques ou génétiques est possible à partir de cet ADN.

- **Crispr-Cas9:**

Outil simple, rapide et efficace pour couper l'ADN à un endroit précis du génome. Certaines anomalies du génome peuvent être, en théorie, corrigées par cette technique. »⁷³

⁷² LE COZ, Pierre. Le diagnostic préimplantatoire va-t-il améliorer l'espèce humaine? *La pensée de midi* [en ligne]. Marseille : Actes sud, 2010, Vol. 30, n° 1, p. 51-57. DOI 10.3917/lpm.030.0051. Cairn.info.

⁷³ FRANCE et COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ. *Rapport de synthèse du Comité consultatif national d'éthique: opinions citoyennes*. [S. l.] : [s. n.], 2018. ISBN 978-2-7598-2297-3.

3.2.3 Les limites et dérives

« En France, il est interdit de réaliser un test génétique sans ordonnance médicale, injonction judiciaire ou projet de recherche strictement défini. Pourtant 100.000 à 200.000 personnes auraient recours à ce genre de tests chaque année, via les services d'entreprises privées étrangères. Que faut-il penser ? Catherine Bourgain, sociologue, généticienne, directrice du Cermes3 (unité Inserm 988, Villejuif) et membre du comité d'éthique de l'Inserm, Bernard Baertschi, maître d'enseignement et de recherche en philosophie et éthique à l'université de Genève et membre du comité d'éthique de l'Inserm, directeur du laboratoire Neglected Human Genetics (CNRGH/CEA, Évry) donnent leur opinion.

Y a-t-il du Néandertal en vous ? D'où viennent vos ancêtres ? À quelles ethnies êtes-vous apparenté ? Vos gènes rendent-ils vos cheveux incoiffables ou votre palais sensible à l'amertume des asperges ? Avez-vous une forte susceptibilité génétique au surpoids ou à des maladies multifactorielles ?

Des entreprises privées (23andMe, MyHeritage, LivingDNA, Gene by Gene, AncestryDNA...) proposent au monde entier de répondre à une liste hétéroclite de questions, qui enfile avec la science : il suffit de remplir un questionnaire en ligne, d'envoyer un échantillon de salive aux États-Unis et de payer 60 à 100 euros.

La loi serait-elle en retard, ou y aurait-il des risques tels que le jeu n'en vaudrait pas la chandelle ? Une sociologue décrit ici l'économie sous-jacente de ce marché, tandis qu'un éthicien évalue les possibles conséquences psychologiques, éthiques et sociales. Faudrait-il ouvrir une troisième voie, comme le prône enfin un chercheur en génétique : celle d'une recherche alimentée par une offre de tests "à la française" ?

Outre les résultats d'analyse et les réponses aux questionnaires, certaines entreprises conservent les échantillons de leurs clients et suivent leurs déplacements par téléphone ou leur navigation sur Internet. Elles constituent ainsi d'immenses bases de données génétiques, qui intéressent les laboratoires pharmaceutiques : les autorisations de mise sur le marché de médicaments sont de plus en plus conditionnées à la réalisation d'un test génétique, notamment pour déterminer pour quels groupes de patients les thérapies sont les plus efficaces. Cet été, 23andMe a ainsi vendu à GlaxoSmithKline une licence exclusive d'accès aux données de ses 5 millions de

clients pour 300 millions de dollars. L'enjeu économique est là, une économie de la promesse: la valeur de ces données est très incertaine. Beaucoup y croient car l'ADN fascine.

Ces tests véhiculent un discours qui réduit la parenté, l'identité et la santé à leurs dimensions génétiques. C'est oublier que ces notions sont aussi sociales. Dans nos sociétés, être père ne se résume pas à être "père biologique", et, le plus souvent, une simple déclaration de paternité fait foi ! Comparer son ADN à celui de populations actuelles apporte une orientation géo-génétique amusante, mais pas une information précise sur nos ancêtres réels.

Elle dépend en outre de la façon dont les bases de données sont constituées. Et en santé, les mutations génétiques ne suffisent souvent pas à préciser un risque de maladie. La probabilité de développer un cancer du sein chez des femmes porteuses des mêmes mutations *BRCA1* diffère selon leur histoire familiale et individuelle. Les médecins généticiens ont une expertise clinique et scientifique qui permet de tenir compte de ces spécificités de contexte pour proposer une prise en charge personnalisée. Mais la marchandisation des données génétiques incite chacun à les consommer de façon "récréative" et "décontextualisée" au lieu de laisser les citoyens réfléchir à la place qu'il convient d'accorder aux bases de données génétiques dans notre société. Catherine Bourgain.

Ni la paternité d'un enfant, ni le risque de développer une maladie grave, comme un cancer ou la maladie d'Alzheimer, ne relèvent du "récréatif" !

Les tests d'ancestralité sont plus distrayants, mais relèvent du fantasme, de l'histoire imaginaire, alimentée par une offre de voyages vers les zones géographiques dont on serait en partie issu. Les entreprises qui réalisent ces tests proposent aussi de constituer des groupes, virtuels ou physiques, avec ceux qui auraient les mêmes quartiers de noblesse que nous, pour ainsi dire. Ils pourraient ainsi renforcer les discriminations sociales ou le racisme. Mais, dans nos démocraties actuelles, ces risques majeurs sont très hypothétiques. Je ne pense pas qu'ils justifieraient une interdiction spécifique.

En revanche, les tests de susceptibilité à une maladie peuvent nuire à la tranquillité de la personne : comment interprétera-t-elle le risque de développer une maladie ? Pour les pathologies cardiovasculaires, l'expression de nombreux gènes de prédisposition connus est modulée par de multiples facteurs encore mal appréciés. Tout n'est pas génétique ! Quel est le risque psychologique de recevoir de simples informations chiffrées sans accompagnement médical ? L'être humain ne sait pas bien décider en situation d'incertitude. En France, si le

champ de la pratique médicale peut évoluer, et inclure de nouveaux tests, ce n'est qu'après une réflexion éthique poussée. Les entreprises privées américaines, elles, développent des tests sans tergiverser, sans assurer la confidentialité de données qui intéressent banquiers, assureurs ou employeurs. Même un détective privé a pu remonter la piste d'un criminel par l'ADN de ses cousins ...

On peut s'étonner que des publicités pour des tests génétiques commercialisés via Internet, strictement interdits en France, aient été récemment diffusées à la télévision. Ou que des universités, instituts ou hôpitaux publics français signent des publications avec 23andMe, l'une des principales entreprises privées à produire et valoriser des données génétiques, notamment françaises.

La France ne peut absolument pas se permettre une fuite aussi importante de données de si grande valeur, pour elle et pour ses citoyens qui, d'ailleurs ne sont pas protégés comme ils devraient l'être quand ils passent par ces entreprises privées étrangères.

La solution à ce problème est "simple" et maintenant inévitable : développer une "génétique 2.0" à la française. Actuellement, chaque étude génétique est limitée à un projet de recherche précis, avec un consentement éclairé papier qui rend difficile de réutiliser les données ou de regrouper de multiples cohortes.

C'est pourquoi il est essentiel d'opter pour un consentement électronique, plus dynamique et évolutif dans le cadre de protocoles multithématiques et connectés, comme nous le préconisons dans le rapport Villani. Ceci permettrait à nos universités, instituts ou hôpitaux publics d'obtenir d'autres solutions que 23andMe.

Nous pourrions alors rendre aux personnes intéressées les informations relatives à leur génome qu'elles désirent, scientifiquement validées, et gratuites car intégrées à un protocole de recherche impliquant la personne humaine (RIPH), encadré par décret.

De plus, par notre système de santé gratuit, nous pourrions prendre en charge les 2 à 4 % de ceux qui présenteraient un risque pathologique identifié via ces tests. Nos bases de données gagneraient en volume et en qualité. Guillaume Vogt .⁷⁴

⁷⁴ Tests génétiques « récréatifs » : Juste un jeu ? · Inserm, La science pour la santé. Dans : *Inserm* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.inserm.fr/actualite/tests-genetiques-recreatifs-juste-jeu/>.

« Concernant le diagnostic préimplantatoire (DPI), il suscite des questions éthiques, des fantasmes aussi. Certains imaginent une généralisation de cette méthode d'analyse et de tri des embryons. Ils y voient un procédé révolutionnaire qui permettrait aux femmes d'avoir une grossesse paisible, en étant sûres à l'avance que leur enfant sera en bonne santé. Tout le monde en viendrait, peu à peu, à concevoir des enfants par cette méthode afin de s'assurer qu'ils seront en bonne santé. Ainsi, nous serions en train de nous acheminer vers une société où les enfants seraient présélectionnés en fonction de leur qualité génétique. En un mot, une société eugéniste...

L'eugénisme est un concept forgé par Francis Galton pour désigner un programme biopolitique consistant à favoriser les bonnes naissances (*eu-genos*) et à éviter les mauvaises pour améliorer l'espèce humaine. Avons-nous aujourd'hui les moyens des ambitions de Galton ? Rien n'est moins sûr. A dire vrai, nombreuses sont les raisons qui amènent à penser que le scénario d'une société future où chaque couple passerait par une sélection des embryons pour donner naissance à des enfants purs de toute défectuosité génétique n'est pas d'actualité.

A dire vrai, nombreuses sont les raisons qui amènent à penser que le scénario d'une société future où chaque couple passerait par une sélection des embryons pour donner naissance à des enfants purs de toute défectuosité génétique n'est pas d'actualité.

Il existe d'abord un frein affectif : aujourd'hui non moins qu'hier, les couples préfèrent avoir des enfants qui soient le fruit d'un lien charnel plutôt que d'embryons conçus artificiellement. Il s'agit d'un aspect infra-rationnel, psychologique et symbolique dont on ne peut faire l'économie. Il existe en l'homme une sensibilité universelle, et les travaux philosophiques entrepris de longue date sur les attitudes affectives des hommes montrent qu'aucune culture ne peut fondamentalement changer les émotions naturelles.

Aucune culture n'empêchera l'homme de rester un animal accessible à des affects (amour, répugnance, indignation, etc.).

Ensuite, dans une société démocratique, on imagine mal que la puissance publique en vienne à exercer une incitation obligeant les couples à recourir à un test génétique pour les contraindre à faire des enfants normaux, soit en interrompant une grossesse dont on sait qu'elle aboutira à la mise au monde d'un enfant gravement malade, soit en incitant les couples à recourir au diagnostic préimplantatoire. En l'état actuel des choses, si une telle pression sur les couples

existait, elle mettrait l'État hors la loi et susciterait la mobilisation des associations et des institutions de défense des droits de l'homme.

Enfin, il importe de toujours garder présent à l'esprit que du fait de l'existence de néo mutations. L'humanité ne pourra jamais s'affranchir de ses maladies génétiques. Un projet eugénique visant à "l'amélioration de l'espèce" est d'emblée voué à l'échec. D'autant que les maladies graves ne sont pas toutes d'origine génétique. En analysant l'embryon, on peut certes éviter que l'enfant soit atteint d'une maladie d'origine génétique, mais il existe bien d'autres anomalies sévères qu'on découvre souvent à l'échographie et qui n'ont pas d'origine génétique avérée. On ne pourra probablement jamais rien faire contre ces défaillances de la nature.⁷⁵

4 CONCLUSION

Est-ce que l'intelligence artificielle est une réponse aux maladies génétiques rares ?

Depuis quelques temps, la santé est un secteur prioritaire pour le développement de l'IA. « Repris lors de la présentation du Plan de transformation du système de santé « Ma Santé 2022 », qui comprend un important volet consacré au numérique. Dans son avis rendu le 25

⁷⁵ LE COZ, Pierre. Le diagnostic préimplantatoire va-t-il améliorer l'espèce humaine? *La pensée de midi* [en ligne]. Marseille : Actes sud, 2010, Vol. 30, n° 1, p. 51-57. DOI 10.3917/lpm.030.0051. Cairn.info.

septembre 2018, le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) consacrait lui aussi un volet spécifique au numérique et à l'IA en santé. »⁷⁶

Aujourd'hui, la médecine fait face à de nombreux défis : immense quantité de données médicales à mémoriser, découverte de nouvelles pathologies et de nouveaux gènes ou de mutations pouvant ralentir l'établissement d'un diagnostic (cause d'errances), ainsi qu'aux très fortes similarités cliniques pouvant induire des erreurs médicales.

« Pour de nombreuses maladies génétiques rares, certains tableaux cliniques atypiques et mutations génétiques, compliquent la tâche du médecin. L'IA peut apporter des solutions à ces problématiques et seconder le médecin dans le choix des investigations. La précision de ses algorithmes d'analyse, jumelée au savoir-faire du praticien, permettra d'affiner le diagnostic, de diminuer le nombre d'erreurs et d'optimiser la prise en charge du malade et l'orientation rapide et personnalisée du processus thérapeutique. »⁷⁷

L'intelligence artificielle permet-elle de prédire un diagnostic ?

« La prédiction génétique est au cœur des différentes acceptions du concept de médecine personnalisée. »⁷⁸ L'IA apporte une aide à la prédiction et son degré de performance est tel qu'elle peut diagnostiquer une maladie rare à partir de croisement de phénotypes.

Les algorithmes analysent l'ADN des tissus, séquence un génome humain entièrement et de fait, permet de proposer un traitement ciblé selon les variants physiologiques et nouvelles mutations génétiques repérés.

⁷⁶ IA et emploi en santé : quoi de neuf docteur ? Dans : *Institut Montaigne* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.institutmontaigne.org/en/node/6379>.

⁷⁷ BECKMANN, Eytan, PEYROU, Bruno, GALLAY, Laure, et al. L'intelligence artificielle à l'aide des myologues: Le point de vue d'un non robot. *médecine/sciences* [en ligne]. Novembre 2017, Vol. 33, p. 39-45. [Consulté le 26 août 2021]. DOI 10.1051/medsci/201733s108.

⁷⁸ CAMBON-THOMSEN, Anne. Chapitre 8. Acteurs et outils de la prédiction génétique : l'éthique au cœur de la gouvernance. *Journal International de Bioéthique* [en ligne]. Septembre 2014, Vol. Vol. 25, n° 2, p. 159-168. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.cairn.info/revue-journal-international-de-bioethique-2014-2-page-159.htm>. Bibliographie_available: 0Cairndomain: www.cairn.infoCite Par_available: Ipublisher: ESKA.

« Aussi, le dépistage peut se faire in utéro, grâce aux tests prédictifs et diagnostics prénataux, (art. 16-13 du Code civil). L'article 225-1, »⁷⁹ « il est possible de détecter chez l'embryon ou le fœtus affection d'une particulière gravité, ou après, à n'importe quel âge (test postnatal). »⁸⁰ « Ces tests prédictifs et diagnostics anténataux sont tous encadrés par des lois, notamment la plus récente concernant la bioéthique et l'IA du 2 Aout 2021 . »⁸¹ « L' article 11 vise à sécuriser la bonne information du patient lorsqu'un traitement algorithmique de données massives (« intelligence artificielle ») est utilisé à l'occasion d'un acte de soins. Il décline également la garantie d'une intervention humaine. »⁸²

Par ailleurs, les différents textes de loi qui concerne l'IA sont repris dans la bibliographie.

De plus, ont été créés des centres de diagnostic anténataux multidisciplinaires qui, avec le couple, sont censés décider d'avoir accès ou non au diagnostic anténatal et à l'interruption médicale de grossesse en fonction de la pathologie. Autre alternative au diagnostic anténatal et à l'interruption de grossesse, Il y a ce qu'on appelle le diagnostic préimplantatoire, c'est à dire la fécondation In vitro.

« Ces différents tests et diagnostics, sont toujours encadrés afin d'éviter toutes dérives et ne pas tomber dans l'avènement d'une société eugéniste, "*favoriser les bonnes naissances (eu-genos)*." »⁸³ »

⁷⁹ FRANCE et COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ. *Rapport de synthèse du Comité consultatif national d'éthique: opinions citoyennes*. [S. l.] : [s. n.], 2018. ISBN 978-2-7598-2297-3.

⁸⁰ Tests génétiques · Inserm, La science pour la santé. Dans : *Inserm* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 4 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.inserm.fr/dossier/tests-genetiques/>.

⁸¹ *LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique - Dossiers législatifs - Légifrance* »

⁸² FRANCE, ERER des Hauts-de-France; *Le projet de loi relatif à la bioéthique est disponible en ligne* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.ethique-hdf.fr/detail-article-egb-2018/?cHash=ce74f817dc2e1ebd221b7b76f19c7a9d&tx_news_pi1%5Bnews%5D=599.

⁸³ *francis galton hereditary genius - Recherche Google* [en ligne]. [s. d.]. [Consulté le 17 août 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.google.com/search?gs_ssp=eJzj4tVP1zc0zDCpNDU2NcsyYPRSSctKzEvOLFZIT8wpyc9TyEgtSk3JLEksqIRIT83LLC0GAHs3ELM&q=francis+galton+hereditary+genius&oq=Francis+Galton%2C+Hereditary+Genius&aqs=chrome.1.69i59j46i19j69i59j0i19j0i19i22i30i2j69i60.4104j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8.

Néanmoins, pour quelle raison aujourd'hui nous ne voyons-nous presque plus de naissances d'enfants atteints de trisomie 21 et pourquoi pour cette anomalie génétique, un test prénatal est systématique?

À ce jour, tests, diagnostics et séquençage génomique sont encadrés par le législateur alors que nous savons que nous partageons très peu de gènes propres à l'homme dans notre ADN. En revanche nous partageons 98% du génome du chimpanzé, (à quand le chimpanzé pilote de ligne) ? « Peut-on en conclure que le respect de l'espèce humaine n'a pas grand-chose à voir avec le fait de modifier le génome d'un être humain ? »⁸⁴

Enfin, ce travail de recherche pose aussi deux questions :

La première plus générale, porte sur le traitement des phénomènes qui ne sont pas massifs ou majoritaires, de l'inclusion, en quelque sorte. Ainsi, sous prétexte qu'une pathologie n'est pas statistiquement élevée au sein d'une population, qu'elle ne concerne que peu de personnes, peut-on faire pour autant l'économie d'un intérêt et d'une prise en compte efficace la concernant ? Toute maladie, tout symptôme, aussi à la marge soient-ils, ne mériteraient-ils pas d'être identifiés et soulagés ? Peut-on passer à côté de l'humanisme qui fait les civilisations et le serment d'Hippocrate.

La seconde repose aussi sur ce travail qui place la prédiction de diagnostic par l'intelligence artificielle au-devant de la scène. Mais pour autant, doit-on faire en sorte que le diagnostic anténatal soit irrévocable, au risque de placer les parents dans une situation sans équivoque, avec un choix cornélien?

Y a-t-il une place pour la fragilité humaine dans notre société moderne ? Cette espérance de vie qui est raccourcie par l'annonce du diagnostic, apporte de fait, un renoncement de la part de l'enfant, puis des parents. Mais n'ouvre-t-elle pas la porte à des choses incroyables, en consolidant les liens avec ses parents, ses frères et sœurs et ses grands-parents ?

Pour autant, nous constatons, que l'errance de diagnostic chez les personnes atteintes de maladies génétiques rares est toujours d'actualité. Le temps d'errance diagnostique semble avoir diminué mais néanmoins, la question de l'errance demeure bien toujours centrale dans les maladies génétiques rares.

⁸⁴ ALEXANDRE, Dr Laurent et BESNIER, Jean-Michel. *Les robots font-ils l'amour ? Le transhumanisme en 12 questions: Le transhumanisme en 12 questions*. Malakoff: Dunod, 12 octobre 2016. ISBN 978-2-10-074758-0.

« C'est pourquoi le premier axe du troisième plan national maladies rares 2018-2022 y est consacré avec un objectif principal : « les seules personnes sans diagnostic précis au plus tard un an après la première consultation d'un spécialiste se limiteront à celles en impasse diagnostique pour lesquelles l'état de l'art ne permet pas d'aboutir à un diagnostic précis. »⁸⁵

L'IA va s'inscrire dans le futur comme incontournable dans l'aide au diagnostic prédictif. Elle va apporter aux médecins des précisions cliniques des maladies génétiques rares.

Les performances des intelligences artificielles et humaines sont différentes, l'IA possède des capacités d'analyses, de mémoires et une constance de prise de décision supérieures mais l'humain est inégalable quand on parle d'adaptation, d'intuition et émotion.

La transformation ne pourra se faire grâce à une prise de conscience de tous les acteurs de santé, avec une formation adaptée et une intégration au programme de médecine.

L'éthique devra participer à cette transformation et continuer à encadrer ces avancées.

Enfin, j'espère que ce travail servira de « passage de témoin » pour de nouvelles recherches universitaires, avec ses mots de personnes atteintes de maladies génétiques rares, Merci à eux.

« Personnellement, je n'ai pas de regrets de ne pas avoir été diagnostiqué avant. Je sais très bien que si j'avais été diagnostiquée avant, je n'aurais pas du tout la même vie qu'aujourd'hui. Déjà je ne sais pas si j'aurais eu un frère et une sœur et connaissant ma mère, par exemple, une enfant malade c'était déjà dure. »

« Le débat sur la fin de vie est intéressant parce que moi, je trouve que c'est important. On nous demande d'être acteur de sa vie depuis que l'on est né, d'aller à l'école, d'apprendre, de se former à un métier, d'aller travailler et pourquoi on ne serait pas maître de la fin de sa vie, lorsque l'on a envie de mourir à tel instant. »

« Est-ce qu'il est intéressant de savoir si à 80 ans, tu vas développer une démence, un truc comme ça, alors que si ça se trouve tu vas mourir en 50 ans d'un accident de la route? »

⁸⁵ *plan_national_maladies_rares_2018-2022.*

« *Est-ce qu'on a le droit, de dire à des parents que leurs enfants sera malade un jour?* »

5 BIBLIOGRAPHIE

- ❖ *Alliance Maladies Rares—Nos combats*. (s. d.). Consulté 6 juillet 2021, à l'adresse <https://www.alliance-maladies-rares.org/nos-combats>
- ❖ *Avis n° 107 du Comité Consultatif National Ethique intitulé « Avis sur les problèmes éthiques liés au diagnostic anténatal : Le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic pré-implantatoire (DPI) en date du 17 novembre 2009 (CCNE – Diagnostic prénatal – Diagnostic pré-implantatoire) - APHP DAJDP*. (s. d.). à l'adresse <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/avis-n-107-du-comite-consultatif-national-ethique-intitule-avis-sur-les-problemes-ethiques-lies-au->

diagnostic-antenatal-le-diagnostic-prenatal-dpn-et-le-diagnostic-pre-implantatoire

- ❖ Beckmann, E., Peyrou, B., Gallay, L., & Vignaux, J.-J. (2017a). L'intelligence artificielle à l'aide des myologues—Le point de vue d'un non robot. *médecine/sciences*, 33, 39-45. <https://doi.org/10.1051/medsci/201733s108>
- ❖ Beckmann, E., Peyrou, B., Gallay, L., & Vignaux, J.-J. (2017b). L'intelligence artificielle à l'aide des myologues—Le point de vue d'un non robot. *médecine/sciences*, 33, 39-45. <https://doi.org/10.1051/medsci/201733s108>
- ❖ Beckmann, E., Peyrou, B., Gallay, L., & Vignaux, J.-J. (2017c). L'intelligence artificielle à l'aide des myologues—Le point de vue d'un non robot. *médecine/sciences*, 33, 39-45. <https://doi.org/10.1051/medsci/201733s108>
- ❖ Beckmann, E., Peyrou, B., Gallay, L., & Vignaux, J.-J. (2017d). L'intelligence artificielle à l'aide des myologues—Le point de vue d'un non robot. *médecine/sciences*, 33, 39-45. <https://doi.org/10.1051/medsci/201733s108>
- ❖ Cambon-Thomsen, A. (2014). Chapitre 8. Acteurs et outils de la prédiction génétique : L'éthique au cœur de la gouvernance. *Journal International de Bioéthique*, 25(2), 159-168. Cairn.info. <https://doi.org/10.3917/jib.252.0159>
- ❖ Coz, P. L. (2010). Le diagnostic préimplantatoire va-t-il améliorer l'espèce humaine ? *La pensée de midi*, N° 30(1), 51-57. <https://www.cairn.info/revue-la-pensee-de-midi-2010-1-page-51.htm>
- ❖ *Deep Learning Based Diagnostics : Unlocking a \$16 Billion Market*. (2016, décembre 22). ARK Invest. <https://ark-invest.com/articles/analyst-research/deep-learning-based-diagnostics/>

- ❖ *Des maladies rares diagnostiquées grâce à l'intelligence artificielle.* (2019, mars 26). Voix des patients. <https://www.voixdespatients.fr/des-maladies-rares-diagnostiquees-grace-a-lintelligence-artificielle.html>
- ❖ DGOS. (2021, juin 13). *Les maladies rares.* Ministère des Solidarités et de la Santé. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
- ❖ *Erradiag-l-errance-diagnostic-dans-les-maladies-rares1.pdf.* (s. d.-a). Consulté 4 juillet 2021, à l'adresse <https://www.alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2020/05/Erradiag-l-errance-diagnostic-dans-les-maladies-rares1.pdf>
- ❖ *Erradiag-l-errance-diagnostic-dans-les-maladies-rares1.pdf.* (s. d.-b). Consulté 22 juin 2021, à l'adresse <https://www.alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2020/05/Erradiag-l-errance-diagnostic-dans-les-maladies-rares1.pdf>
- ❖ *Évaluation du plan national maladies rares 2 2011-2016.* (s. d.). 159.
- ❖ Faivre, L., Vitobello, A., Padre, M., Odent, S., Domenighetti, L., Giot, G., & Thauvin, C. (2019). L'errance et l'impasse diagnostiques dans les maladies rares d'origine génétique. *Les Tribunes de la santé*, 62(4), 79-96. Cairn.info. <https://doi.org/10.3917/seve1.062.0079>
- ❖ FERRY, L. (2016). *La révolution transhumaniste.* Place des éditeurs.
- ❖ Haiech, J. (2020). Parcourir l'histoire de l'intelligence artificielle, pour mieux la définir et la comprendre. *M.S. Médecine sciences*, 36(10), 919-923. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020145>

- ❖ HCSP. (2016). Évaluation du plan national maladies rares 2, 2011-2016. In *Rapport de l'HCSP*. Haut Conseil de la Santé Publique.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=558>
- ❖ *Hector: La réalité augmentée au service des chirurgiens* | Inria. (s. d.). Consulté 17 novembre 2020, à l'adresse <https://www.inria.fr/fr/hector-la-realite-augmentee-au-service-des-chirurgiens>
- ❖ Héron, D., & Gargiulo, M. (2009). Tests génétiques et médecine prédictive : Quels enjeux ? *Laennec*, 57(3), 21-38. Cairn.info.
<https://doi.org/10.3917/lae.093.0021>
- ❖ *IA et emploi en santé : Institut montaigne / David Grusson*. (s. d.). Institut Montaigne. Consulté 14 février 2021, à l'adresse <https://www.institutmontaigne.org/publications/ia-et-emploi-en-sante-quoi-de-neuf-docteur>
- ❖ Le Coz, P. (2010). Le diagnostic préimplantatoire va-t-il améliorer l'espèce humaine ? *La pensée de midi*, 30(1), 51-57. Cairn.info.
<https://doi.org/10.3917/lpm.030.0051>
- ❖ *Les chiffres clés 2018 de l'offre de soins*. (s. d.). Consulté 4 juillet 2021, à l'adresse <http://www.ars.sante.fr/les-chiffres-cles-2018-de-loffre-de-soins>
- ❖ Les plans nationaux maladies rares. (s. d.). *MHEMO*. Consulté 8 juillet 2021, à l'adresse <https://mhemo.fr/la-filiere-mhemo/presentation-generale-des-plans-nationaux-maladies-rares/>
- ❖ Maladies génétiques et intelligence artificielle : Une approche innovatrice. (2020, janvier 16). *Des idées de l'intérieur, du jardin, de l'ameublement et de*

la décoration. <https://deavita.fr/actualite-nouvelles/maladies-genetiques-intelligence-artificielle-028/>

- ❖ Maurisse, R. (2019, juillet 29). *Intelligence Artificielle : Elle permet de diagnostiquer plus vite les maladies rares*. Annuaire #HealthTech. <https://reseau-healthtech.fr/Intelligence-Artificielle-Elle-permet-de-diagnostiquer-plus-vite-les-maladies.html>
- ❖ *MePheSTO, l'IA au service de la détection des troubles psychiatriques | Inria*. (s. d.). Consulté 9 novembre 2020, à l'adresse <https://www.inria.fr/fr/mephesto-lia-au-service-de-la-detection-des-troubles-psychiatriques>
- ❖ *Plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf*. (s. d.-a). Consulté 4 juillet 2021, à l'adresse https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf
- ❖ *Plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf*. (s. d.-b). Consulté 22 juin 2021, à l'adresse https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf
- ❖ Près de 3,8 millions de Français vivent dans un désert médical. (2020, février 14). *Le Monde.fr*. https://www.lemonde.fr/societe/article/2020/02/14/pres-de-3-8-millions-de-francais-vivent-dans-un-desert-medical_6029632_3224.html
- ❖ *Rapport villani*. (s. d.).
- ❖ Test de Turing - Un test pour mesurer l'intelligence artificielle. (2017, mars 24). *Artificiel.net*. <https://www.artificiel.net/test-de-turing>

- ❖ *Tests génétiques* · Inserm, *La science pour la santé*. (s. d.). Inserm. Consulté 4 août 2021, à l'adresse <https://www.inserm.fr/dossier/tests-genetiques/>
- ❖ *Tests génétiques « récréatifs » : Juste un jeu?* (s. d.). Inserm - La science pour la santé. Consulté 25 février 2021, à l'adresse <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/tests-genetiques-recreatifs-juste-jeu>
- ❖ Thibout, C. (2019). La compétition mondiale de l'intelligence artificielle. *Pouvoirs*, 170(3), 131-142.

5.1 Textes et Articles :

- ❖ *2019_42_42.pdf*. (s. d.). Consulté 26 août 2021, à l'adresse https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/10260/2019_42_42.pdf?isAllowed=y&sequence=1
- ❖ Beckmann, E., Peyrou, B., Gallay, L., & Vignaux, J.-J. (2017). L'intelligence artificielle à l'aide des myologues : Le point de vue d'un non robot. *médecine/sciences*, 33, 39-45. <https://doi.org/10.1051/medsci/201733s108>
- ❖ *Cinq Mille Maladies Rares Le Choc de La Genetique | PDF | Épilepsie | Cellule (Biologie)*. (s. d.). Scribd. Consulté 26 août 2021, à l'adresse

<https://fr.scribd.com/document/42186186/Cinq-Mille-Maladies-Rares-Le-Choc-de-La-Genetique>

- ❖ *De l'IA en Amérique : Les GAFAM mènent la danse stratégique.* (s. d.). IRIS. Consulté 26 août 2021, à l'adresse <https://www.iris-france.org/129644-de-lia-en-amerique-les-gafam-menent-la-danse-strategique/>
- ❖ *Des prédictions trop précises pourraient remettre en cause la mutualisation du risque* ». (s. d.). Consulté 11 août 2021, à l'adresse <https://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/Sante/predictions-trop-precises-pourraient-remettre-cause-mutualisation-risque-2019-07-26-1201037770>
- ❖ *Évaluation du plan national maladies rares 2 2011-2016.* (s. d.). 159.
- ❖ Faivre, L., Vitobello, A., Padre, M., Odent, S., Domenighetti, L., Giot, G., & Thauvin, C. (2019). L'errance et l'impasse diagnostiques dans les maladies rares d'origine génétique. *Les Tribunes de la santé*, 62(4), 79-96. Cairn.info. <https://doi.org/10.3917/seve1.062.0079>
- ❖ France & Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. (2018). *Rapport de synthèse du Comité consultatif national d'éthique : Opinions citoyennes.*
- ❖ Haecke, D. van. (2018). *Génétique: Révolutions, révélations : aux sources de l'humanité et du soin* [Phdthesis, Université Paris-Est]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02388768>
- ❖ Haiech, J. (2020). Parcourir l'histoire de l'intelligence artificielle, pour mieux la définir et la comprendre. *médecine/sciences*, 36(10), 919-923. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020145>

- ❖ *IA et emploi en santé : Quoi de neuf docteur ?* (s. d.). Institut Montaigne.
Consulté 26 août 2021, à l'adresse
<https://www.institutmontaigne.org/en/node/6379>

- ❖ *La fascination pour la médecine prédictive est le signe d'une forme de volonté à se délivrer de notre corps* ». (s. d.). Consulté 11 août 2021, à l'adresse
<https://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/Sante/fascination-medecine-predictive-signe-dune-forme-volonte-delivrer-notre-corps-2019-07-26-1201037767>

- ❖ Lequillier, C. (2020). L'impact de l'IA sur la relation de soin. *Journal du Droit de la Santé et de l'Assurance - Maladie (JDSAM)*, 25(1), 84-91. Cairn.info.
<https://www.cairn.info/revue-journal-du-droit-de-la-sante-et-de-l-assurance-maladie-2020-1-page-84.htm>

- ❖ *Les plans nationaux maladies rares*. (s. d.). MHEMO. Consulté 26 août 2021, à l'adresse <https://mhemmo.fr/la-filiere-mhemmo/presentation-generale-des-plans-nationaux-maladies-rares/>

- ❖ Loi de bioéthique, les examens génétiques. (2021, janvier 29). *Le Stétho*.
<https://lestetho.fr/loi-de-bioethique-les-examens-genetiques/>

- ❖ Loi de bioéthique : L'intelligence artificielle et la robotisation. (2021, mai 28). *Le Stétho*. <https://lestetho.fr/loi-de-bioethique-lintelligence-artificielle-et-la-robotisation/>

- ❖ Maladie rare et transmission génétique. (2020a, février 28). *RespiFIL - Filière de santé des maladies respiratoires rares*. <https://respifil.fr/maladies/maladie-rare-et-transmission-genetique/>

- ❖ Maladies génétiques et intelligence artificielle : Une approche innovatrice.
(2020, janvier 16). *Des idées de l'intérieur, du jardin, de l'ameublement et de la décoration*. <https://deavita.fr/actualite-nouvelles/maladies-genetiques-intelligence-artificielle-028/>
- ❖ Maurisse, R. (2019, juillet 29). *Intelligence Artificielle : Elle permet de diagnostiquer plus vite les maladies rares*. Annuaire #HealthTech.
<https://reseau-healthtech.fr/Intelligence-Artificielle-Elle-permet-de-diagnostiquer-plus-vite-les-maladies.html>
- ❖ Ndior, V. (2019). Éthique et conscience des robots. *Pouvoirs*, 170(3), 59-69.
Cairn.info. <https://doi.org/10.3917/pouv.170.0059>
- ❖ *Nos missions | fondation maladies rares*. (s. d.). Consulté 26 août 2021, à l'adresse <https://fondation-maladiesrares.org/la-fondation/nos-missions/>
- ❖ *Orphanet-cahier-2-prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas-janvier-2019.pdf*. (s. d.). Consulté 26 août 2021, à l'adresse https://amadys.fr/wp-content/uploads/2019/03/orphanet-cahier-2-prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas-janvier-2019.pdf
- ❖ *Plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf*. (s. d.). Consulté 4 juillet 2021, à l'adresse https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf
- ❖ *Prédire un cancer de l'utérus grâce aux gènes*. (s. d.). *MyDataModels*. Consulté 2 mars 2021, à l'adresse

<https://www.mydatamodels.com/fr/solutions/predire-un-cancer-de-luterus-grace-aux-genes/>

- ❖ *Rapport_numerique_et_sante_19112018.pdf*. (s. d.). Consulté 26 août 2021, à l'adresse https://www.allistene.fr/files/2018/11/rapport_numerique_et_sante_19112018.pdf
- ❖ *Tests génétiques · Inserm, La science pour la santé*. (s. d.). Inserm. Consulté 26 août 2021, à l'adresse <https://www.inserm.fr/dossier/tests-genetiques/>
- ❖ *Tests génétiques « récréatifs » : Juste un jeu? · Inserm, La science pour la santé*. (s. d.). Inserm. Consulté 26 août 2021, à l'adresse <https://www.inserm.fr/actualite/tests-genetiques-recreatifs-juste-jeu/>
- ❖ *UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf*. (s. d.). Consulté 3 septembre 2021, à l'adresse https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/nous-connaître/domaines-therapeutiques/maladies-rares/UniR-LIVRE_BLANC_A-BD.pdf?hash=8C884481847CDF6F2431CC4138ED17038A7C764A&la=fr
- ❖ Zalila, Z. (2018). Chapitre 36. L'intelligence artificielle floue augmentée : Vers une médecine prédictive personnalisée. In *Architecture et ingénierie à l'hôpital* (p. 271-282). Presses de l'EHESP; Cairn.info. <https://www.cairn.info/architecture-et-ingenierie-a-l-hopital--9782810907113-p-271.htm>

5.2 Ouvrage :

- ❖ Alexandre, D. L., & Besnier, J.-M. (2016). *Les robots font-ils l'amour ? Le transhumanisme en 12 questions: Le transhumanisme en 12 questions*. Dunod.
- ❖ Alexandre Laurent. (2016). *Les robots font-ils l'amour ? : Le transhumanisme en 12 questions / Laurent Alexandre, Jean-Michel Besnier*.
- ❖ Cambon-Thomsen, A. (2014a). Chapitre 8. Acteurs et outils de la prédiction génétique : L'éthique au cœur de la gouvernance. *Journal International de Bioéthique*, 25(2), 159-168. Cairn.info. <https://doi.org/10.3917/jib.252.0159>
- ❖ Cambon-Thomsen, A. (2014b). Chapitre 8. Acteurs et outils de la prédiction génétique : L'éthique au cœur de la gouvernance. *Journal International de Bioéthique*, Vol. 25(2), 159-168. <https://www.cairn.info/revue-journal-international-de-bioethique-2014-2-page-159.htm>
- ❖ Chakchouk, M., & Nurock, V. (2019). Réflexion éthique sur l'intelligence artificielle. *Cités*, 80(4), 91-99.
- ❖ Damour, F., & Doat, D. (2018). *Transhumanisme. Quel avenir pour l'humanité ?* Le Cavalier Bleu; Cairn.info. <https://www.cairn.info/transhumanisme--9791031802831.htm>
- ❖ Deffains, B. (2019). Le monde du droit face à la transformation numérique. *Pouvoirs*, 170(3), 43-58. Cairn.info. <https://doi.org/10.3917/pouv.170.0043>
- ❖ Duguet, J., Chassang, G., & Béranger, J. (2019). Enjeux, répercussions et cadre éthique relatifs à l'Intelligence Artificielle en santé. Vers une Intelligence

Artificielle éthique en médecine. *Droit, Santé et Société*, 3(3), 30-39.

Cairn.info. <https://doi.org/10.3917/dsso.064.0030>

- ❖ FERRY, L. (2016). *La révolution transhumaniste*. Place des éditeurs.
- ❖ Ferry, L. (2019). À quoi bon vivre deux cents ans ? L'hypothèse transhumaniste. *Pouvoirs*, 170(3), 19-32. Cairn.info.
<https://doi.org/10.3917/pouv.170.0019>
- ❖ *francis galton hereditary genius—Recherche Google*. (s. d.). Consulté 17 août 2021, à l'adresse
https://www.google.com/search?gs_ssp=eJzj4tVP1zc0zDCpNDU2NcsyYPRS SCtKzEvOLFZIT8wpyc9TyEgtSk3JLEksqIRIT83LLC0GAHs3ELM&q=francis+galton+hereditary+genius&oq=Francis+Galton%2C+Hereditary+Genius&aqs=chrome.1.69i59j46i19j69i59j0i19j0i19i22i30i2j69i60.4104j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8
- ❖ Ganascia Jean-Gabriel. (2017). *Le mythe de la singularité : Faut-il craindre l'intelligence artificielle ? / Jean-Gabriel Ganascia*. Éditions du Seuil.
- ❖ Héron, D., & Gargiulo, M. (2009). Tests génétiques et médecine prédictive : Quels enjeux ? *Laennec*, 57(3), 21-38. Cairn.info.
<https://doi.org/10.3917/lae.093.0021>
- ❖ Le Coz, P. (2010). Le diagnostic préimplantatoire va-t-il améliorer l'espèce humaine ? *La pensée de midi*, 30(1), 51-57. Cairn.info.
<https://doi.org/10.3917/lpm.030.0051>

- ❖ Lequillier, C. (2020). L'impact de l'IA sur la relation de soin. *Journal du Droit de la Santé et de l'Assurance - Maladie (JDSAM)*, 25(1), 84-91. Cairn.info. <https://doi.org/10.3917/jdsam.201.0084>
- ❖ Menissier, T. (s. d.). *Quelle éthique pour l'IA*. 11.
- ❖ Monin, P. (2019). Ganascia J.G., Le mythe de la singularité. Faut-il craindre l'intelligence artificielle ?, Le Seuil, Coll. Science ouverte, 2017. *RIMHE : Revue Interdisciplinaire Management, Homme & Entreprise*, 36(3), 121-128. Cairn.info. <https://doi.org/10.3917/rimhe.036.0121>
- ❖ Thibout, C. (2019). La compétition mondiale de l'intelligence artificielle. *Pouvoirs*, 170(3), 131-142.

5.3 Vidéo

- ❖ *Eric sadin emission you tube de 2018*. (s. d.).
- ❖ MINATEC. (2021, janvier 29). *Midi MINATEC du 29/01/2021 : DML : de l'Intelligence Artificielle à l'Irresponsabilité Artificielle?*
https://www.youtube.com/watch?v=86xvGMx_ulU&feature=youtu.be
- ❖ *Nick*. (s. d.).

5.4 Articles de loi et textes législatifs

- ❖ L'article 225-1 du Code pénal prohibe ainsi toute distinction fondée sur les caractéristiques génétiques. «Nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques» (art. 16-13 du Code civil).
- ❖ Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain

- ❖ Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal
- ❖ L'article L1132-1 du Code du travail interdit toute discrimination à l'embauche en raison de caractéristiques génétiques. De la même façon, les assureurs ne peuvent réclamer de tests génétiques
- ❖ Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique
- ❖ loi du 7 juillet 2011 Les résultats des examens génétiques peuvent présenter un intérêt non seulement pour la personne qui en a bénéficié, mais aussi pour les membres de sa famille. De ce constat est né un dispositif particulier pour assurer la transmission de l'information aux membres de la famille potentiellement concernés
- ❖ Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique
- ❖ Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine
- ❖ Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales
- ❖ Loi du 7 octobre 2016 rend possible l'accès à tous les algorithmes utilisés par les administrations publiques.
- ❖ Rapport de la CNIL de décembre 2017 recommande que les entreprises privées soient soumises aux mêmes obligations.
- ❖ Le Règlement Général Européen sur la Protection des Données modifie ce contexte juridique dès le 25 mai 2018 : il encadre l'intelligence artificielle à un niveau supranational, renforce le droit de regard de chaque citoyen sur l'usage fait de ses propres données et oblige les entreprises à s'assurer du consentement de leurs utilisateurs avant de prélever et d'exploiter leurs données.
- ❖ art. 16-13 du Code civil). L'article 225-1 du Code pénal prohibe ainsi toute distinction fondée sur les caractéristiques génétiques Loi n°2021-1017 du 2août 2021 relative à la bioéthique- dossiers législatifs- Légifrance

TABLE DES ANNEXES

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des entretiens

Annexe 2 : Guide d'entretien

Annexe 3 : Retranscription intégrale des entretiens

5.5 Annexe 1 : Tableau récapitulatif des entretiens

Entretien	Interviewer	Expérience	Date	Durée
Entretien 1	Présidente association « ostéogenèse imparfaite »	Supérieure à 10 ans	15 Avril 2021	43m23s
Entretien 2	Généticienne	Supérieure à 10 ans	26 Avril 2021	41m38s
Entretien 3	Généticien	Supérieure à 10 ans	15 Avril 2021	30m53s
Entretien 4	Médecin biologiste	Supérieure à 10 ans	24 Mai 2021	33m45s
Entretien 5	Patiente Mucoviscidose	Supérieure à 20 ans	11 Mai 2021	41m38s

5.6 Annexe 2 : Guide d'entretiens

L'IA peut-elle contribuer à passer d'une errance de diagnostic dans les maladies génétiques rares à une prédiction de diagnostic ?

Contact :

« Bonjour je m'appelle Stéphane Gabet. Je suis salarié chez Pasteur vaccins et étudiant à l'université de Grenoble. Dans le cadre de mes études, et de la réalisation d'un mémoire de fin d'année, je mène un travail de recherche, nécessaire à la validation de mon diplôme. . Pour cela, je réalise une enquête qui porte sur le thème de l'errance de diagnostic des maladies génétiques .

Cette enquête n'est pas sous forme d'un questionnaire. Il s'agit d'une discussion libre : un entretien d'une heure environ (pour lequel nous prendrons rdv), qui me permettra de prendre en compte votre avis précieux , vos opinions, vos attentes concernant les maladies génétiques. Je suis là pour vous écouter, recueillir votre opinion, dans le respect complet de votre anonymat. Pour ne rien perdre de notre conversation (Dans l'optique de faciliter ma prise de note ?), je vais enregistrer l'entretien. Voulez-vous bien participer à cette enquête ? »

Arguments :

- Cette enquête se déroule dans le cadre d'un exercice universitaire. Ma Directrice de mémoire, Mme Anne-Marie Benoît est enseignante-chercheuse. Elle guide ce travail de recherche, pour valider ce cursus. **Le thème général de l'enquête** porte sur les maladies génétiques. Nous ne cherchons rien de compliqué. Nous souhaitons très simplement recueillir des avis, des opinions afin de mieux comprendre.
- Cet entretien est strictement confidentiel. Votre nom ne sera pas énoncé ou écrit dans cette étude.
- Votre interview viendra enrichir celles des autres personnes et l'analyse sera globale.
- Pour ne pas perdre l'information et être écouté. Chaque entretien est enregistré. L'enregistrement est détruit après analyse.
- Je n'ai rien à vous vendre/ je ne suis pas commercial/ cette enquête n'a pas de finalité commerciale.

Les personnes interviewées seront : Deux généticiens, une présidente d'association des maladies « os de verre », un patient atteint de mucoviscidose.

CONSIGNE : Aujourd'hui, le diagnostic des maladies génétiques se fait souvent longtemps après les premiers symptômes, qu'en pensez-vous ?

DIMENSIONS	SOUS-DIMENSIONS	INDICATEURS
------------	-----------------	-------------

<p>Le diagnostic des maladies génétiques ` rares</p>	<p>Pratiques actuelles sur le diagnostic des maladies génétiques</p>	<p>Aujourd'hui, le diagnostic des maladies génétiques se fait souvent longtemps après les premiers symptômes, qu'en pensez-vous ?</p> <p>Selon vous combien de temps en moyenne un malade attend -il avant d'être orienté vers un centre spécialisé ?</p> <p>A votre avis pourquoi un délai si long ?</p> <p>Pour vous qu'est-ce qui pourrait permettre de diagnostiquer plus vite une Maladie génétique rare ?</p> <p>Selon vous quelle est la différence entre l' Errance de diagnostic et l' impasse de diagnostic ?</p>
<p>I. La génétique et votre métier</p> <p>Objectifs: repérer l'identité professionnelle , connaître la perception du métier, les pratiques quotidiennes , les attentes, l'opinion</p>	<p>Vos pratiques</p> <p>Satisfaction</p> <p>Projections</p>	<p>En quoi consiste votre métier?</p> <p>Quel est votre perception des maladies génétiques rares?</p> <p>Que pouvez-vous me dire sur les maladies génétiques et rares ?</p> <p>À quel moment de la vie se manifeste une maladie génétique rare?</p> <p>Quelles sont les raisons qui motivent ce point de vue ?</p> <p>Parlez-moi d'une expérience professionnelle dont vous êtes fier</p> <p>Quelles sont les améliorations que vous souhaiteriez apporter dans votre service, dans la recherche.</p>

<p>l'errance et la prédiction de diagnostic, évaluer les coûts</p>	<p>La prédiction de diagnostic</p>	<p>selon vous quels seraient les moyens qui permettraient de passer de l'errance à une prédiction ?</p> <p>Selon vous L'IA peut-elle prédire une anomalie génétique plus rapidement que le soignant?</p> <p>Est-ce que l'IA peut vous assister et vous aider à un diagnostic médical ?</p> <p>Comment et dans quels domaines ?</p>

On vient de parler de l'IA et son rôle dans un diagnostic, je vous propose de parler des politiques de santé et aborder l'aspect institutionnel.

<p><i>I.</i> La Santé et les institutions</p> <p>Objectifs: identifier les lois bioéthiques, repérer les actions nationales et locales, déterminer les acteurs nationaux et locaux</p>	<p><i>1.</i> La politique de santé (Lois éthique et bioéthique , projets)</p> <p><i>2.</i> Actions publiques privées nationales (Ministère, état, associations nationales)</p> <p><i>3.</i> Actions publiques/ privées locales ou régionales (associations, Ars....)</p>	<p>Les lois bioéthiques ont progressé dans le domaine de la génétique prénatal , qu'en pensez-vous ?</p> <p>Quel serait l'idéal, selon vous, dans la prévention des maladies génétiques ?</p> <p>Quels sont les moyens attribués à la recherche génétique ?</p> <p>Selon vous existe-t-il une volonté aux institutions de développer la recherche Fondamentale ?</p> <p>Quelles sont les dernières lois bioéthiques ?</p> <p>Les maladies rares sont-elles inscrites dans le Projets de loi 2022 ?</p> <p>Quelles sont les associations ?</p> <p>Existe-t-il localement des institutions qui traitent des lois bioéthiques ?</p> <p>Quelles sont les associations de patients de maladies rares ?</p> <p>Les maladies génétiques font elles partie des priorités de l'ARS ?</p>
--	---	---

Pour terminer, j'ai quelques questions afin de mieux analyser cet entretien

<p><i>II.</i> Fin de l'entretien</p>		<p>Je note que vous êtes :</p> <p>un homme / une femme</p> <p>En quelle année êtes-vous né ?</p> <p>Quel est le diplôme le plus élevé que vous avez obtenu ?</p>
--------------------------------------	--	--

<p>Objectif: identifier les interlocuteurs , leur fonction, leur rôle</p>		<p>Quelle est votre situation professionnelle actuelle ? Quel type d'horaires faites-vous ?</p> <p>Depuis combien de temps travaillez-vous dans ce domaine ?</p> <p>Avez-vous des enfants ? Combien sont à charge ?</p> <p>Dans quelle commune habitez-vous ?</p>
---	--	---

5.7 Annexe 2 : Retranscription intégrale des entretiens

5.7.1 Entretien N°1 : Présidente d'association ostéogénèse imparfaite

Durée de l'entretien téléphonique : 43mn23s

Signalétiques :

Enquêtée : Femme

Année de naissance : 1963

Diplôme : Maîtrise sciences comptabilité finance

Profession actuelle : Présidente ostéogénèse imparfaite

Situation familiale : mariée

Nb d'enfants à charge : 0

Vit : à la campagne

Consentement recueilli : oui

(Q1) : En termes de diagnostic aujourd'hui, le diagnostic des maladies génétiques se fait souvent longtemps après les premiers symptômes, Qu'en pensez-vous ?

(R1) : Il est très compliqué parce que ça dépend ou pas du diagnostic déjà accueilli avec le diagnostic quand on est enfant de 0 et 15 ans et après il y a le diagnostic d'adulte.

On se rend compte maintenant qu'on a des adultes qui n'ont jamais été diagnostiqués d'une maladie rare parce que les médecins ne sont pas forcément branchés sur tel ou tel problème et rechercher analyse qui n'allait pas, ou parce qu'on ne connaît pas la maladie.

On sait qu'on a encore une bonne partie de maladies rares qui n'ont pas de nom, Que l'on appelle, non diagnostiquée, on sait qu'il y a un problème mais on n'a pas de noms à donner cette maladie.

L'errance de diagnostic peut durer cinq ans, sept ans.

Cela dépend de plusieurs choses : le médecin, le Chu, jusqu'au jour, ou on tombe sur un médecin qui cherche à aller plus loin dans la recherche symptomatique.

(Q2) : Qu'est-ce qui pourrait donc permettre de diagnostiquer plus vite une maladie génétique?

(R2) : Moi, je pense qu'on a tous aujourd'hui. A l'heure actuelle, on a tous un médecin généraliste référent. Le médecin généraliste référent n'est pas un spécialiste de la maladie rare et pas possible avec

7 ou 8000 maladies rares recensés. Je pense que c'est à ces gens-là qui sont en première ligne de dire : il y a un souci là, il faut peut-être envisager une consultation avec telle ou telle équipe. Je pense que ce sont ces gens-là qui doivent être le premier relai. Ce n'est peut-être pas eux qui poseront le premier diagnostic mais c'est eux qui doivent envoyer le patient

Je prends mon cas car je connais bien ma maladie. On ne peut pas se contenter de dire que cet enfant a fait 3 ou 4 fractures en moins de 4 ans en raison de la chute liée à son activité sportive et de dire là, il n'y a aucun problème osseux ou un problème ligamentaire.

Il faut consulter des gens plus spécialisés. Je pense que c'est important.

Je dis ça parce qu'aujourd'hui, on se retrouve avec des enfants qui naissent avec une ostéogenèse imparfaite et quand ils sont consultations spécialisées, les spécialistes regardent les parents et disent : « c'est vous papa ou maman qui êtes atteints » !

Là, les parents tombent de leur chaise !!

Sur ce point-là, papa et maman petit et après je me faisais de nombreuses fractures mais on a toujours mis ça sur le compte du sport trop violent, la faute à pas de chance, j'étais mal tombé.

(Q3) : Et selon vous, qu'elle différence entre l'errance de diagnostic et l'impasse de diagnostic?

(R3) : Je n'entends pas trop l'impasse de diagnostic mais plutôt l'errance de diagnostic.

(Q4) : En quoi consiste vos fonctions en tant que présidente de la maladie génétique?

(R4) : C'est donc une association qui a maintenant trente-six ans d'existence, qui a quand même évolué dans le temps. On a quand même beaucoup de gènes découverts ces dix dernières années. On savait qu'on avait deux gènes qui endommageaient notre collagène. Aujourd'hui, on est à 23 gènes.

Notre association a été un point fort pour le développement de la recherche fondamentale et clinique, qui mobilise des médecins qui sont intéressés. Maintenant, il est quand même assez vaste et on peut être d'ostéogenèse imparfaite qui ne se voit pas ou comme moi, sévère.

Cette association est constituée d'un conseil scientifique avec des gens qui sont très mobilisés sur cette pathologie, cette partie pour moi est très importante et qui permet de donner des informations aux familles, qui permet de réorienter les familles sur tel ou tel médecin.

On a ces dix dernières années, un bon tissu médical pour les enfants, en pédiatrie, on s'en sort bien, comparé aux pays européens qui nous entourent.

C'est moins structuré, même si nous devons encore évoluer au niveau des bases de données, mais au niveau pédiatrie, on s'en sort bien. La chirurgie orthopédique notamment, on a des traitements. Il nous reste un gros travail sur les adultes car les orthopédistes se sont spécialisés sur des membres inférieurs et supérieurs ou sur le rachis.

Or, lorsque nous sommes atteints de partout, il nous faudrait 3 orthopédistes et toute une équipe pluridisciplinaire. l'association est là pour informer les patients de tout ce qui se passe et surtout, on est là aussi pour aider à l'inclusion scolaire et dans l'aide administrative.

En France, avec les dossiers manichéens ce n'est pas toujours très simple dans les divers besoins. Aussi, la garde de l'enfant auprès des nourrices car elles ont peurs de garder un enfant comme ça, mais aussi dans la désensibilisation au niveau des écoles car la responsabilité est beaucoup dans notre société si elle entre à l'école.

On travaille aussi avec l'Europe dans des ressources de la vie quotidienne, pas que dans la médecine, la personne qui a créé cette fondation aimerait l'étendre au niveau mondial avec une communauté de personnes. Notre grande force est l'ouverture.

(Q5) : Pouvez-vous me parler d'une expérience personnelle ou professionnelle, dont vous êtes très fière?

(R5) : j'ai eu la chance, je pense d'avoir un cerveau bien constitué, d'avoir pu faire des études comme tout un chacun. J'ai travaillé à l'association des **paralysés de France** en 1987 durant 21 ans, j'ai travaillé à mi-temps. En fait, j'ai fait des études de finances et fiscalité et comme je ne trouvais pas de travail, j'ai fait une spécialisation informatique pendant un an et j'ai pu me faire embaucher par **l'APF**.

J'ai beaucoup appris, mais je peux le dire car il y a prescription, je suis tombée sur un comptable qui ne faisait pas grand-chose. Comme j'avais envie d'apprendre, le directeur financier m'a demandé mon nom et mes coordonnées et le lendemain, il m'a demandé de venir travailler avec lui à la direction financière à Paris.

J'étais déjà à **Bordeaux**. Le défi, c'est que je suis parti. Les logements étaient beaucoup trop chers mais j'ai eu une chambre de de fonction au 7^{ème} étage et mon bureau était au 3^{ème}.

À l'époque **l'APF** comptait près de 30.000 salariés. J'ai fait ça pendant 2ans et demie

Mon directeur financier était très rigide, très carré et handicapé, donc il avait beaucoup d'exigence et donc il m'a formé et je me suis formé aussi. J'étais souvent seule car il partait souvent dans les structures. Au bout d'un certain temps, j'ai décidé d'arrêter car j'étais trop fatiguée de faire les allers-retours.

Les services informatiques gérés par un prestataire étaient à **Bordeaux**. Il m'a proposé un mi-temps à **Bordeaux** et l'autre à **Paris**. J'étais directrice du service informatique formé à la base de 3 personnes pour finir à 38. On a informatisé un logiciel de gestion pour toutes les structures et j'y suis resté 15 ans jusqu'en 2007.

J'ai dû m'arrêter pour des raisons de santé car je ne faisais plus que 24 Kg. Mon médecin traitant m'a dit et je m'en souviendrais toujours : Si tu veux continuer à vivre, il faut t'arrêter de travailler ».

(Q6) : À quel moment de la vie se manifeste une maladie génétique?

(R6) : Ola, la, la !

Tu peux naître avec mais tu ne le sais pas et tu peux en développer une sans le savoir. Il y a des maladies génétiques très sournoises et qui ne se voient pas. Tu peux avoir une maladie neurologique à la naissance.

Après, ça coûterait très cher de faire tous les tests des maladies génétiques à un enfant.

(Q7) : Vous voulez dire qu'il y a encore y a un effort à faire sur la recherche génétique ?

(q7) : Oui, c'est inconcevable dans notre société, si nous devions passer notre corps au « check », imagerie médicale, gène, ça coûterait des fortunes. Nous savons que nous sommes peut-être porteurs de gènes qui peuvent muter. La prévention est certainement moins coûteuse que la prise en charge.

Après Une maladie, que l'on connaît, au moins aussi transmissible que la mienne, il y a des choses qui sont faites rapidement. Mais imagines mes parents n'avaient rien, arrière-parents non plus.

(Q8) : Il n'y avait aucune hérédité ?

(R8) : Non, aucune. La chance que mes parents aient eue, c'est que je suis née à la campagne il y a 57 ans et aussi bizarre que cela puisse paraître, j'ai été diagnostiquée très vite, à 3 Mois.

Je me fracturais beaucoup, personne ne parlait de maltraitance, comparé à ce qui pourrait être dit aujourd'hui avec tout le process.

Moi, j'ai la chance que mes parents connaissaient un cadre infirmier qui travaillait avec eux et comme j'habitais non loin de **Chartres**, ils ont pris rendez-vous avec un généticien. Lorsqu'il m'a vu, sans analyses sanguines, il a dit ce n'est pas grave, elle a la maladie d'os de verre, elle va se tasser, il faut faire attention. Moi et mes parents sont repartis avec cela !

Du coup, le diagnostic était posé. À l'époque il n'y avait pas Internet, sinon tu aurais pu approfondir.

(Q9) : Les premiers symptômes sont arrivés en même temps que le diagnostic ?

(R9) : Non, je suis née avec un bras cassé. L'obstétricien a dit à ma mère, ils ont beaucoup trop tiré sur le bras. Mais en fait, il était cassé. Deux semaines après, Maman en me changeant mes couches, elle me cassait mes deux jambes, elle m'a sauvé les jambes et elle a entendu un craquement et elle me cassait les deux fémurs.

(Q10) : Selon toi, comment tu vois évoluer la recherche génétique?

(R10) : Il faut que l'état soit plus ambitieux concernant la recherche en **France**. Pour parler avec des chercheurs, ils me disent qu'ils n'ont pas les moyens nécessaires. Il y a des cerveaux, il y a du matériel, mais trop peu des moyens financiers pour pouvoir aboutir.

(Q11) : C'est tout de même inscrit dans le plan de santé 2025 ?

(R11) : Oui c'est vrai

(Q12) : Pouvez-vous me parler du séquençage génomique ?

(R12) : C'est ce qui se fait de mieux aujourd'hui.

Alors je ne sais pas combien d'hôpitaux sont dotés de ce matériel. Je pense que c'est un bon outil pour dépister.

(Q13) : Qu'est-ce que voudrait dire Prédiction de diagnostic?

(R13) : Que l'on subodore !

Après, on va dire qu'on veut faire un être parfait et qu'on va rentrer dans un schéma éthique complexe. Est-ce que l'on va trier l'être humain afin de dire on ne prend pas de risque. On ne va pas donner suite à cette naissance, on touche à un vrai problème éthique de l'être humain.

C'est une question qui reste très philosophique, parce que dans notre culture, aujourd'hui je ne sais pas dans 20 ans ce qui va se passer, on est très attachés à une image de l'autre. Pourquoi un humain avec les yeux bleus, blonds ?

Mais je trouve qu'on est sur le fil d'un rasoir. T'imagines si, il y a dix ans, on dit cet enfant, il a des préférences à avoir une maladie de **parkinson, Charcot**.

Mieux vaut ne pas être malade avec une maladie invalidante. Justement, ça ne doit pas empêcher les gens de vivre leur vie. Malgré un handicap, une maladie rare, un bon nombre d'entre nous a le droit de vivre, Non ?

(Q14) : Puisque beaucoup sont concernées patients atteints de la maladie, entourage, proches et professionnels de santé, est ce que ce regard et cette vision que tu décris peuvent-ils changer d'un individu à l'autre?

(R14) : Oui en fonction de sa religion, de ses convictions et de son mode de vie. On n'est pas tous pareils, qui peut prendre une décision ? Chacun doit être acteur de sa maladie mais en connaissant toute sa maladie et ce qu'on en est capable d'entendre les effets retors de sa maladie?

Parce que l'on parle plutôt de maladie grave. Est-ce que quelqu'un est capable de l'entendre? Le débat sur la fin de vie est Intéressant parce que moi, je trouve que c'est important. On nous demande d'être acteur de sa vie depuis que l'on est né, d'aller à l'école, d'apprendre, de se former à un métier, d'aller

travailler et pourquoi on ne serait pas maître de la fin de sa vie, lorsque l'on a envie de mourir à tel instant.

au niveau des lois éthiques bioéthiques, en tant que présidente de cette association, ça a réellement évolué par rapport à tous ces critères institutionnels notamment?

On n'a pas d'impact là-dessus, même si on a des formes létales, les patients restent avec les équipes pluridisciplinaires des hôpitaux. En ce qui nous concerne les patients jeunes ne nous contacte pas car ils sont pris en charge par les équipes dans des lieux fermés et encadrés.

(Q15) : Et selon toi, quel serait l'idéal, notamment dans la prévention des maladies génétiques?

(R15) : Que les gens soient bien orientés dès le départ pour éviter les angoisses, le stress lié au devenir de l'enfant. Alors peut-être dans la création de plates formes de maladies rares, peut être avec l'aide aussi psychologique qui pourrait prendre en charge les familles dans leur globalité.

Davantage sur son aspect psychologique. Avec des aides psychologiques auprès de psychologues bien formés pour qu'ils restent dans l'espoir et la confiance, pour rétablir une certaine confiance, pour mener à bien une vie.

Ça, c'est hyper Important.

Nous sommes devenus des êtres très fragile.

(Q16) : Pour quelles raisons?

(R16) : Pour moi, les médias, l'enfermement derrière les écrans. On ne voit que des images et en fait, on oublie très souvent la réalité du quotidien. Je pense que les gens se sentent trop dans l'idéal quelque part, un bonheur inaccessible et que ça rassure, être acteur de sa vie devient de plus en plus compliqué

5.7.2 Entretien N°2 : Généticienne

Durée de l'entretien téléphonique : 41mn38s

Signalétiques :

Enquêté : Femme

Année de naissance : 1958

Diplôme : DIU diplômé de neurosciences , médecin

Profession actuelle : Praticien Hospitalier à plein temps.

Nb d'enfants : 3

Vit : en Ville

Consentement recueilli : oui

(Q1) : La première question que j'aimerais vous poser, c'est donc aujourd'hui. Le diagnostic des maladies génétiques se fait souvent longtemps après les premiers symptômes. Que pensez-vous de cette question très généraliste?

(R1) : Pour prendre l'exemple des maladies neuro génétiques qui constituent quand même une bonne partie des maladies rares, le retard au diagnostic est dû à plusieurs faits. Le premier, c'est que lorsque c'est un premier cas dans une famille, le diagnostic est retardé par une passion lui-même, parce qu'il se dit que les symptômes sont progressifs, sont sournois.

Ça peut être une fatigue musculaire.

(Q2) : On ne connaît pas forcément les raisons ?

(R2) : Oui en effet. entre le moment où il se dit c'est anormal, il faut que je consulte et l'apparition véritable des premiers symptômes, Il peut parfois, pour certaines pathologies en tout cas, se dérouler plusieurs mois, voire plusieurs années.

Ensuite, il va consulter, en règle générale, son médecin traitant, qui n'est pas forcément un expert. La plupart des maladies génétiques, on ne les a jamais apprises à la fac de médecine. Actuellement, il y a un petit enseignement de génétique, mais sur quoi? Sur une dizaine de pathologies seulement. Donc voilà, il reste avec son médecin traitant qui l'envoie aux spécialistes ou neurologue, etc.

Donc suivant la géographie du patient, parce qu'il y a effectivement, dans tous les **CHU** des centres de référence de pathologies neuromusculaires comme il peut y avoir des centres de référence pour d'autres pathologies ou génétiques, osseuses mucoviscidose, etc. Mais c'est dans les **CHU**.

Il faut être dans un endroit où il y a **CHU**, ou tombez sur un Neurologue qui connaît bien le sujet parce qu'il a déjà vu un cas.

Ensuite, une fois que le patient consulte dans le **CHU**, tout n'est pas arrivé non plus. À dire que pour ne parler que des myopathies, il doit y avoir une cinquantaine de myopathies différentes. Donc maintenant, il y a des panels de gènes, c'est à dire que les progrès de la biologie moléculaire ont fait, qu'on analyse plus un gène à la fois. Il y a des panels de gènes qui sont analysés, mais ce sont des études qui sont longues parce que souvent, le laboratoire spécialiste d'un groupe de pathologie est spécialiste pour toute la France ou la moitié de la France.

Donc, ce sont des études en biologie moléculaire qui durent au minimum 6 mois au maximum deux ans.

Ce délai vient s'ajoute à tout ce qui a précédé, puis, si Le tableau clinique est atypique, il n'est pas forcément sûr que le clinicien vous ait bien orienté vers la bonne étude en biologie moléculaire qui ne va pas falloir réorientées. D'autre part, plus les études en biologie moléculaire sont performantes, plus on trouve des choses et plus c'est difficile d'interpréter.

On s'aperçoit qu'il peut y avoir des variantes physiologiques, des nouvelles mutations qui ne sont pas connues. Est-ce que c'est une variation physiologique? Est-ce que c'est véritablement la mutation pathogène qui explique la maladie en question? Les interprétations ne sont pas toujours aisées. Et maintenant, il va y avoir des programmes qui vont démarrer. Deux

programmes : **SeqOIA et Oragène** qui font le séquençage total du génome mais là aussi, on a beaucoup investi dans les machines. On a beaucoup investi dans les techniciens. Mais il y a peu de biologistes derrière, référent pour interpréter les résultats tombés et qui vont être extrêmement complexes. Est-ce que quand vous analysez un génome entier, vous êtes sûr que vous allez trouver un certain nombre de variant physiologiques, voire même de mutations qui n'étaient pas forcément chargés?

(Q3) : Et selon vous, qu'est ce qui pourrait permettre de diagnostiquer plus vite une maladie génétique?

(R3) : Alors moi, je pense que la première chose, c'est que les progrès de la génétique et de la biologie Moléculaire vont toujours laisser la place aux finitions et qu'il y aura toujours besoin de bons cliniciens et qu'une étude en biologie moléculaire pour qu'elle ait le maximum de chances d'aboutir à un diagnostic, il faut qu'elle soit bien orientée sur des hypothèses diagnostiques précises. Donc, je pense que ça passe par la formation, des médecins, ça passe par l'information aussi des médecins et des patients pour savoir où sont les centres de référence.

À qui s'adresser? Je pense que c'est ça , et en particulier pour les pathologies neuromusculaires, il y a une association, l'AFM, qui a beaucoup œuvré pour ça et dont le programme actuel depuis deux ans et pour les années à venir, est justement de récupérer tous ces toutes ces errances de diagnostics, parce que quand on parle d'errances diagnostiques, ça peut durer 20 ans.

Le premier **Téléthon** date de 87 ! On est en 2021, Il y a encore quelques malades qui n'ont pas leur diagnostic, donc les choses sont complexes, on n'a pas identifié toutes les mutations et l'AFM œuvre justement avec les centres de référence neuromusculaires pour faire le recensement de tous ces patients qui sont en errance diagnostique et les réorienter vers les centres neuromusculaires et reprendre leurs bilans.

(Q4) : Donc, là, on est dans une impasse de diagnostic ?

(R4) : En fait, oui, là, on est dans des impasses diagnostiques. Peut-être aussi parce que les on n'a pas fait tout ce qu'il fallait.

(Q5) : Parlez-moi un peu de vous, en quoi consiste votre métier?

(R5) : Alors, mon métier : j'étais neurologue à l'origine. Et puis, très rapidement, je suis devenue généticienne, donc j'ai la double casquette. Mon métier, c'est de m'occuper du diagnostic du conseil génétique, du diagnostic anténatal, du diagnostic préimplantatoire, du diagnostic prédictif des patients atteints de maladies neurologiques, génétiques et de leurs familles, c'est à dire qu'à partir du moment où vous mettez un diagnostic sur une sur un patient, ce n'est pas le patient qui est concerné, c'est aussi sa fratrie, ses oncles et tantes, cousins et cousines qui peuvent être porteurs sains et qui peuvent être à risque de transmettre. Donc, là-dessus, il y a le conseil génétique et éventuellement pour des maladies à révélation tardive, Le test prédictif, c'est à dire connaître à l'avance son statut de porteur ou non de la mutation familiale. Puis, il y a des personnes handicapées de plus en plus ou des apparentés de personnes atteintes qui veulent avoir accès au diagnostic anténatal ou au diagnostic préimplantatoire pour ne pas transmettre la maladie à leurs futurs enfants.

Moi, je m'occupe de toute la chaîne, concernant les maladies neuromusculaires, myopathies, neuropathie génétique, etc... , soit les maladies neurodégénératives centrales comme la maladie d'**Alzheimer** familiale, **la chorée de Huntington**.

(Q6) : A quel moment de la vie se manifeste une maladie génétique?

(R6) : Tout dépend de la maladie en question. Il y a des maladies génétiques comme la **myopathie de Duchenne**, par exemple, qui peut se manifester très tôt, à l'âge de la marche.

Quand nous sommes enfants, il y a d'autres maladies génétiques, même d'autres myopathies, qui peuvent se manifester, même en anténatal.

(Q7) : De quelle façon?

En ce qui concerne les myopathies, par des immobilismes fœtaux, du liquide amniotique en quantité trop importante et puis, il y a beaucoup de maladies génétiques, myopathie en particulier, qui se manifestent à l'âge adulte. Durant toute l'enfance et parfois même le début de l'âge adulte, la maladie ne sera pas présente.

(Q8) : Quand vous parlez de vie anténatale, c'est de quel âge à quel âge?

(R8) : On peut faire un diagnostic anténatal à partir de 12 semaines d'aménorrhée donc 10 semaines de grossesse.

(Q9) : L'accord, il se fait de quelle façon?

(R9) : Par une ponction.

Si la mutation familiale est connue et que la sévérité de la maladie justifie que l'on interrompe éventuellement une grossesse, par exemple pour la **myopathie de Duchenne**, on peut faire une ponction à 10 semaines de grossesse avec le résultat en huit jours avec une interruption médicale de grossesse si le couple demande à 11 12 semaines de grossesse, par une ponction qui est un peu comme une amniocentèse, que l'on appelle une ponction de **Trophoblaste**, c'est à dire une ponction placentaire à un âge où le placenta contient encore des cellules embryonnaires, que l'on analyse en quelques jours, on a le résultat. Soit l'enfant est porteur et on peut interrompre grossesse, soit l'enfant n'est pas porteur et la grossesse va se dérouler normalement.

(Q10) : Vous avez une idée du pourcentage de parents qui ont des antécédents, notamment un problème génétique, qui demandent ou pas, des tests ?

(R10) : Tout dépend de la sévérité de la maladie. Quant à la **myopathie de Duchenne**, ils sont très, très nombreux. Il y a un gros pourcentage de familles concernées, de couples concernés qui demandent un diagnostic anténatal.

(Q11) : Qu'est-ce que la sévérité d'une maladie ?

(R11) : La loi dit : l'interruption médicale de grossesse est autorisée si l'on fait la preuve que le fœtus a un fort risque de maladie incurable au moment du diagnostic. Donc, c'est facile et incurable au moment du diagnostic et d'une particulière gravité.

Sauf que dans ce texte de loi, on ne l'a pas et heureusement fait la liste de toutes les pathologies génétiques qui rentrent le cadre ou pas. Le gouvernement a créé des centres de diagnostic anténataux multidisciplinaires qui ne comportent pas seulement des généticiens, mais des obstétriciens, des échographistes, des pédiatres, des psychiatres, des psychologues, qui, avec le couple, sont censés décider d'avoir accès ou non au diagnostic anténatal et à l'interruption médicale de grossesse en fonction de la pathologie, mais pas forcément uniquement, ça peut être aussi en fonction du vécu du couple. Ainsi, le couple a déjà un enfant atteint qui demande des hospitalisations successives qui demandent beaucoup d'accompagnement, ça se décide un peu au cas par cas. Heureusement, la loi ne fait pas une liste de pathologies stricto sensu qui rentrent ou pas. Autre alternative au diagnostic anténatal et à l'interruption de grossesse, Il y a ce qu'on appelle le diagnostic préimplantatoire, c'est à dire la fécondation In vitro.

Et le diagnostic sur 9 au stade de 8 cellules, on prélève une dans chaque éprouvette, on voit si elle est porteuse ou pas de la mutation familiale et on ne réimplante dans l'utérus de la femme que les œufs qui ne sont pas porteurs, donc, cela évite la transmission de la maladie et ça évite l'interruption médicale de grossesse.

Mais c'est une méthode qui passe par une procréation médicalement assistée qui astreignante, qui est contraignante et longue.

(Q12) : Comment voyez-vous évoluer la recherche génétique?

(R12) : Je pense qu'elle est ciblée sur les thérapeutiques. La recherche génétique sur les thérapies géniques.

Je pense que la génétique a évolué en plusieurs périodes, la première, ça a été jusqu'en 1987 c'étaient les chromosomes, la **trisomie 21**, le diagnostic anténatal de **trisomie 21**, puis ensuite est survenue la biologie moléculaire et l'identification des gènes. Donc, successivement, il y a eu des campagnes de prélèvements pour identifier les gènes de telle ou telle pathologie, maintenant, on a pratiquement identifié, pas complètement tous les gènes responsables de maladies génétiques et on est passé à une autre étape : comment guérir ?

Avant d'avoir des essais thérapeutiques, il fallait bien qu'on identifie les mutations responsables.

Avant d'avoir la thérapie génique, il fallait qu'on identifie les maladies et les gènes.

Je pense qu'effectivement, il va y avoir une grosse étape, qui va être de finir de diagnostiquer tout ce qu'il n'a pas pu l'être jusqu'à présent, puis verser dans la thérapeutique. D'ailleurs, la politique de l'**AM**, cette association française contre les myopathies a quand même fait avancer beaucoup les choses en France.

Aujourd'hui son effort, c'est sur les thérapeutiques.

(Q13) : Quelles seraient les améliorations à apporter dans votre service ?

(R13) : Je suis presque proche de la retraite, je peux dire ce que je pense.

La première amélioration, c'est que les **Hospices civils de Lyon**, comme tous les hôpitaux en France d'ailleurs, prennent conscience que leur mission est une mission de prise en charge des malades, quel que soit le coût de la pathologie. Et pour vous dire les choses simplement, un chirurgien est beaucoup plus rentable qu'un généticien.

Parce qu'un généticien, lorsqu'il voit un patient, il fait rentrer le prix de la consultation à l'hôpital et il fait dépenser à l'hôpital une étude en biologie moléculaire coûte au minimum dix fois plus que le prix de la consultation.

Donc plus vous travaillez en tant que généticien, plus vous faites dépenser de l'argent à l'hôpital. C'est pour cela que les services de génétique ne sont pas bien dotés.

Je suis hospitalière depuis 92. Depuis 92, ma secrétaire à temps plein est encore payée à 65 pour cent de son salaire et ces 65% sont pris en charge par **l'Association française contre les myopathies**.

J'ai qu'une secrétaire qui est prise à 65% mais pas par l'hôpital. Par une association sur des subventions.

Je ne suis pas le seul cas en France. Je me suis « battue » pendant des années, je suis allée monter au créneau tous les ans auprès de la direction, pour faire bouger les choses. Je ne relaterais rien qu'une réponse d'un directeur d'il y a environ une quinzaine d'années qui me disait « arrêtez de travailler cela ne suivra pas derrière !! ».

Si j'ai un désir, c'est effectivement que les pouvoirs publics arrêtent de parler coût et rentabilité et prennent conscience que la mission du service public, c'est justement de prendre en charge tous les malades et d'assurer les moyens pour les prendre en charge correctement.

Il faut arrêter de penser de dire et parier sur la bonne volonté des soignants.

(Q14) : Nous venons de parler du diagnostic des maladies génétiques, des tests prédictifs préimplantatoire, je vous propose que l'on parle plus particulièrement de l'intelligence artificielle et son rôle dans l'interprétation d'un diagnostic.

Selon vous, est-ce que l'intelligence artificielle pourrait d'une certaine manière aider à un diagnostic plus rapide, aider le spécialiste à un diagnostic plus rapide de la maladie génétique ou en tout cas, arriver à isoler plus rapidement une maladie génétique?

(R14) : Alors, je ne suis pas experte en intelligence artificielle mais effectivement, au niveau de la biologie, oui je pense mais que l'on ne se passera jamais du contrôle et de l'expérience de l'humain. Effectivement, quand on voit la complexité des résultats qui sont rendus, quand vous avez l'analyse de tout un génome, un homme ne peut pas le faire tout seul, ce n'est pas possible.

D'ailleurs, je pense que c'est déjà le cas. Les laboratoires vont bientôt recruter plus d'ingénieurs que de médecins car c'est extrêmement complexe au niveau de la gestion, de la multiplicité des données, des statistiques, mais on ne pourra pas se passer du contrôle du médecin, comme on ne pourra pas se passer non plus des relations humaines.

(Q15) : Selon vous, les soignants sont-ils prêts à ce changement d'une aide extérieure ? Sont-ils formés?

(R15) : Je pense que nous les jeunes généticiens, nous sommes formés. Ils vont être de plus en plus formés à cela et que la profession va complètement changer.

(Q16) : Aujourd'hui quel est le parcours d'un généticien, sa formation , est-ce une spécialité ?

(R16) : Moi, je fais partie d'une jeune génération à l'époque où la génétique n'était pas une spécialité reconnue par le Conseil de l'ordre. La génétique n'existait pas, En 1994, nous étions obligés d'avoir une autre spécialité, soit neurologue comme moi, soit la plupart, pédiatres, mais depuis la formation des généticiens, elle est obligatoire par l'internat, à la fois, ils ont trois versants : la biologie moléculaire, la cytogénétique et la génétique, une triple formation.

Ils passent forcément durant leur internat de quatre ans dans des services de biologie moléculaire. Ce qui n'était pas le cas avant.

(Q17) : Donc, vous pensez que ces médecins ont maintenant une formation?

(R17) Je pense que les généticiens auront une formation qui tiendra la route. Le problème, c'est que les généticiens n'en n'auront pas des tonnes non plus. On a déjà une pénurie de médecins et il y aura forcément aussi une pénurie de généticiens. Parce que le généticien, ce n'est qu'une carrière hospitalière. À ce jour, un généticien ne peut pas aller s'installer dans le privé. Donc, il faut que le jeune interne ait un débouché hospitalier.

(Q18) : Que peut changer l'intelligence artificielle dans les maladies génétiques?

(R18) : Une rapidité du diagnostic, donc une prise en charge plus rapide.

(Q19) : Est-ce que vous pensez que ça peut bouleverser justement ce rapport patient/soignant?

(R19) : Ça peut, mais je pense qu'il ne faudrait pas que ça le bouleverse. Ça, ce n'est pas une obligation. il faut que ça apporte à tout le monde.

il faut que L'intelligence artificielle bénéficie aux biologistes qui conservent des relations avec les cliniciens qui fera l'intermédiaire avec le patient?

(Q20) : Et quel bénéfice pour les usagers?

(R20) : Un diagnostic plus précoce.

S'il y a une thérapeutique à la clé, on voit très bien le bénéfice.

Dans les maladies génétiques à ce jour, la plupart des malades n'ont pas de traitement mais malgré cela, on voit très bien que pour un patient, c'est important d'avoir une étiquette diagnostique et de savoir de quoi il souffre. Même si ça ne change rien derrière cette prise en charge, parce que la prise en charge est symptomatique, elle est possible, même sans diagnostic, dans une myopathie, vous pouvez prescrire de la kiné, vous pouvez prescrire de la ventilation assistée, vous pouvez prescrire une surveillance cardio, sans forcément avoir le diagnostic exact de la myopathie. Pour ces patients, c'est important d'avoir une étiquette et de savoir de quoi ils souffrent. Et puis, il y a le conseil génétique derrière, aussi.

Savoir comment se transmet leur maladie, S'il y a des risques pour leurs enfants ou pour les enfants de leurs frères et sœurs. Le diagnostic anténatal, donc il y a beaucoup de retombées.

(Q21) : Selon vous, quels sont les moyens attribués réellement à la recherche génétique? Sont-ils suffisants?

(R21) : Les moyens qui viennent du public, Je ne pense pas qu'il soit suffisant. Quand je pense qu'il y a des associations fortes de malades comme **l'Association française contre la myopathie**, qui supplée un peu. Après, c'est sûr que c'est nous, les moyens de la recherche sont peut-être insuffisants, mais les moyens de la prise en charge du patient le sont encore plus. Parce qu'avant qu'on ait trouvé un traitement, il se passera encore pas mal d'années et entre temps, il faut bien que ces personnes handicapées puissent vivre correctement et puissent être aidées pour leur fauteuil roulant pour l'acquisition d'une voiture adaptée, pour pleins de choses. Je pense que les moyens, effectivement, en matière de génétique sont insuffisants.

(Q22) : Il y a un PMR 2025, de quoi s'agit-il ?

(R22) : Il finance surtout la recherche au niveau de certains centres de référence pour telle ou telle pathologie. Donc, c'est vrai qu'il va faire avancer les choses au niveau de la recherche.

(Q23) : Et là, vous faites partie d'une région. C'est Rhône-Alpes-Auvergne, c'est ça ?

(R23) : **Paca, Rhône-Alpes**, on est Donc,

Pour les maladies neuromusculaires, **Marseille, Nice**. C'est un avantage aussi par rapport à des régions qui sont plus petites.

(Q24) : Au niveau politique de santé, selon vous, les lois de bioéthique ont-elles progressées?

(R24) : Je pense qu'elles ont progressé.

Il ne faut pas qu'elles progressent trop vite non plus.

(Q25) : Trop vite, plus vite que quoi?

(R25) : Les lois de bioéthique : je pense que quand on se met à la place du public. Normalement on doit être pour le diagnostic anténatal.

Un couple devrait pouvoir décider de l'interruption ou pas de grossesse et on ne voit pas forcément à quoi servent ces centres de diagnostic anténatal qui vont donner leur avis.

(Q26) : C'est à dire?

(R26) : Je pense qu'il y a des personnes qui disent pourquoi ces commissions multidisciplinaires de médecins décideraient d'arrêter ou pas une grossesse d'un couple qui demande.

Alors il faut voir les choses autrement, c'est à dire que les commissions n'ont pas un droit de vie ou de mort sur le fœtus, mais ils doivent le protéger, ils doivent accompagner le couple dans leur décision qui ne doit pas être une décision impulsive, sous l'emprise du malheur. Enfin, il faut que ce soit une décision accompagnée, réfléchie, en pleine connaissance de cause, de ce qu'est la pathologie de présenter leur enfant. Donc, ces commissions, elles sont là surtout pour accompagner le couple dans la prise de décision et je pense donc qu'on a quand même besoin d'un cadre et c'est pareil pour le test prédictif. Quand vous avez dans votre famille un **Alzheimer familial** qui survient à 40 et à 50 ans, vous êtes mort, ou pire **une chorée de Huntington** ou vous pouvez mourir à 20 ans d'une maladie neurodégénérative et bien votre première impression, c'est moi qui suis concerné, c'est ma famille, donc, si j'ai envie de savoir, c'est moi que ça concerne. En fait, on s'aperçoit que ça nous concerne, mais qu'il faut que vous soyez accompagnés, parce que ce n'est pas facile d'apprendre à 20 ans ou à 25 ans qu'on va mourir d'une maladie neurodégénérative comme son père ou sa mère à 35 ans. Donc, la décision, elle n'est pas à prendre comme ça sous le coup de l'impulsion.

Donc les équipes pluridisciplinaires, avec généticiens, psychiatres, neurologues, etc. Elles sont là pour vous accompagner, pour prendre votre décision en toute connaissance de cause, pour que ça vous porte préjudice. C'est à dire que vous n'allez pas vous suicider à la sortie ou que vous puissiez continuer à vivre le plus normalement possible. Voilà pourquoi on a quand même besoin d'un cadre.

On a besoin d'un accompagnement, d'un cadre, d'un temps de réflexion. il ne faut pas tout lâcher. Exemple : Je décide de faire ça et je me débrouille avec mon résultat.

(Q27) : La commission éthique est-elle informée à partir de quel moment ?

(R27) : On saisit les commissions éthiques locale quand il y a vraiment des problèmes, mais ce n'est pas très fréquent les problèmes, contrairement à ce qu'on peut penser, quand vous accompagnez bien les gens et que vous êtes un peu humain, ce n'est pas très fréquent les problèmes de distorsion entre le patient et le groupe médical.

(Q28) : En fait cette commission éthique est saisie à partir du moment où il y a un problème ?

(R28) : A partir du moment où il y a un cas un peu difficile ou une décision est difficile à prendre.

Cette décision est prise en accord avec le couple et l'équipe.

En tout cas en ce qui concerne le diagnostic anténatal, ces commissions on enregistre un contrôle.

(Q29) : Avez-vous des interactions avec les ARS ?

(R29) : Pour ces problèmes d'éthique, non.

(Q30) : Et sinon dans votre quotidien ?

(R30) : non jamais.

Moi, je suis chef d'unité. Il y a un chef de service. Est ce qu'il a des interactions en ce qui concerne les moyens de direction que doit prendre le service, oui peut-être, mais pas sur des cas pratiques de patients.

(Q31) : Existe-t-il des associations qui sont très ancrées dans la recherche génétique localement sur la région PACA Rhône-Alpes?

(R32) : Il y a des laboratoires qui sont sur la recherche génétique. Il y en a même plusieurs. D'autres dans la recherche fondamentale, mais avec lesquels on n'a pas forcément beaucoup d'interactions en tant que clinicien, il y a notamment un grand laboratoire à la **faculté Rockefeller à Lyon** sur recherche neuromusculaire sur l'animal. Et puis après, il y a les laboratoires de diagnostic qui font aussi un peu de recherche appliquée. Il y en a beaucoup sur **Lyon**, où il y a un laboratoire de neuro génétique et un laboratoire référent sur la **mucoviscidose**, un autre référent des maladies métaboliques (**Fabry, Pompe...**)

5.7.3 Entretien N°3 : Généticien

Durée de l'entretien téléphonique : 30mn53s

Signalétiques :

Enquêté : : Professeur émérite depuis le 1er septembre 2020

Année de naissance : 1952

Lieu de travail : CHU

Nb d'enfants : 2

Vit : en ville

Consentement recueilli : oui

(Q1) : Selon vous le diagnostic de maladie génétique se fait souvent bien longtemps après les premiers symptômes. Et qu'en pensez-vous? Et plus précisément, pour quelles raisons?

(R1) : C'est un sujet vaste !

Premièrement, les affections Syndromiques avec des malformations présentes dès la naissance, qui permettent d'évoquer une cause génétique et ensuite j'envisagerais une maladie génétique qui n'ont pas de signe à la naissance, mais où une anomalie neuro développementale va se constituer, se manifester progressivement du fait, d'une anomalie du développement de l'enfant.

En ce qui concerne les anomalies décelables dès la naissance, voire même dès la période anténatale. En général, on a une stratégie qui est séquentielle, qui commence par des caryotypes.

Ensuite, une analyse « **d'ACPA** » complète la recherche de micro remaniements chromosomiques, puis ensuite sur des hypothèses, sur des gènes spécifiques, sur des gènes candidats qui ont déjà été décrits comme donnant des ensembles malformatifs du même type que celui qui est observé chez l'enfant.

Parfois, des panels de ces jeunes candidats ont déjà été établis pour essayer d'éviter une cascade successive de gènes, « ce n'est pas celui-ci, on passe un autre », on a déjà essayé de réduire en établissant des panels de gènes et enfin seulement on passe à l'exome, puis si l'exome ne répond pas on passe au génome.

Tout ceci prend plusieurs années. Je dirais tout de même qu'en moyenne, c'est autour d'un an à 2 ans, jusqu'à ce que l'ensemble des investigations soient réalisées, sachant que certains enfants un diagnostic caryotype, d'autres un diagnostic d'**ACPA**, d'un diagnostic dès le panel, d'autres sur l'exome et certains, n'auront des diagnostics qu'au génome.

Il y a une large variabilité entre 1 mois pour 10% d'entre eux à 2 ans pour 10% d'entre eux. Les 80 autres pour cents sont répartis entre la naissance et les 2 ans, sachant que nos études restent encore incomplètes puisque à l'heure actuelle, on connaît mieux, les maladies monogéniques responsables de formes syndromiques.

On a encore énormément à apprendre des multigéniques, des maladies multifactorielles et de l'épigénétique qui peut être un élément décisif pour mimer des syndromes d'origine génétique.

(Q2) : Selon vous, qu'est ce qui pourrait permettre de diagnostiquer plus vite une maladie génétique?

(R2) : **Le plan France médecine génomique** répond à ça, c'est la mise en place de deux grandes plates formes, actuellement une à **Paris** et l'autre dans la région **Rhône-Alpes**, pour aboutir en 2025, du fait de l'industrialisation des techniques d'investigation génétique, a commencé d'emblée par un séquençage complet du génome, qui permettra de retrouver en un seul passage toutes les anomalies, tous les variant qui nécessitaient cette succession de passages par des techniques différentes.

J'espère qu'en 2025/2026, on aura exaucé ce projet qui a des avantages en termes de rapidité, mais aussi si la diminution des coûts du génome suit le cours que nous observons, auquel nous tenons actuellement, sera aussi et économiquement efficient.

(Q3) : Vous parliez de moyens techniques pour le séquençage génomique. Vous pensez à quoi précisément?

(R3) : Par exemple, nous on est en responsabilité d'une plateforme dite **Auragen**, qui va séquençer 18000 génomes.

Cette année nous serons à 1000, l'année prochaine 6000 et dans deux ans 18000 à un prix légèrement supérieur à 1000 euros. Si vous faites la somme de tous les prix : prix coûtant la plateforme, de toutes les investigations réalisées, que je vous ai détaillé au départ, ce sont des prix qui sont beaucoup plus importants.

Sur le deuxième cas de figure : il y a des enfants dont on s'aperçoit qu'il y a une anomalie du développement à 2ans, 3, 4 ans, parce que les étapes à travers lesquelles ils devaient passer normalement, ne se passent pas où les parents, les médecins l'attendaient.

Souvent il y a une longue phase de latence, avant que l'évocation d'une maladie génétique soit faite.

À partir du moment où s'est fait, il y a un emballement, c'est à dire que l'enfant a été considéré comme sain, alors même qu'il y avait des éléments qui forçaient un peu les parents à être rassurés, pour éviter de sombrer dans l'inquiétude trop marquée mais à partir de là il y a une barrière d'inquiétude qui est franchie. À ce moment, il y a une volonté de bouger le plus rapidement ce diagnostic.

Là, on tombe dans la cascade, de modification qui a été faite et qui, elle, a été déclenchée dès la naissance, ou avant la naissance pour les syndromes Poly-malformatiques.

Diagnostic n'est pas égal à pronostic.

On sait maintenant que sous le terme, par exemple, syndrome charge, il y a des enfants qui auront un développement intellectuel normal et d'autres une surdité et un développement intellectuel très préoccupant.

On pourrait multiplier les gens d'ailleurs pour la **trisomie 21**, vous voyez bien qu'il y a des enfants qui vont être quasiment autonome et d'autres malheureusement auront des post traumatique auto-immune et d'autres une malformation cardiaque et une altération beaucoup plus marquée de leur neuro-développement.

À travers cette description de la maladie et des modalités de la surveillance, ça va nous permettent de les mettre en contact avec des associations de parents qui se sont constituées autour des différentes maladies génétiques et ça, c'est devenu une composante essentielle, de la prise en charge des enfants et adultes aussi d'ailleurs porteurs de maladies génétiques.

Le milieu associatif a pris une part très importante.

Ensuite, après avoir utilisé toutes les techniques, il faut faire circuler l'information chez les parents pour les informer sur le risque de récurrence, si en fonction de la gravité ils veulent recourir au diagnostic prénatal et enfin faire circuler l'information auprès des apparentés pour les informer lorsqu'il y a un risque de transmission d'une maladie et si la gravité qui en particulier, pourrait faire l'objet d'une prévention.

(Q4) : En quoi consiste votre métier, précisément?

(R4) : C'est celui d'être généticien, c'est à dire d'être un médecin, clinicien, qui sait caractériser les signes d'appel, les nombreux signes d'appel, les nombreuses anomalies morphologiques qui orientent vers les maladies génétiques et ensuite d'optimiser la démarche génétique chromosomique et moléculaire, qui va permettre d'identifier le gène en cause et ensuite, premièrement, informer les parents sur la maladie génétique identifiée. Deuxièmement, les avertir du très large éventail de pronostic.

(Q5) : À quel moment de la vie se manifeste une maladie génétique ?

(R5) : De... Jusqu'à 70 ans

Vous avez certaines maladies neuromusculaires, expression très tardive qui se manifeste par des enraidissements des extrémités, je pense à la maladie **Charcot-marie-tooth**, c'est une neuropathie qui entraîne des déformations, des inconforts, des mains, des pieds, des difficultés à se chauffer.

Au bout de dix paires de chaussures qui n'ont pas résolu les problèmes, ils vont voir un neurologue qui fait les investigations et découvre qu'il s'agit de cette maladie.

(Q6) : Au niveau de la génétique prénatal. Aujourd'hui, à quel âge peut-on poser un premier diagnostic sur une maladie génétique?

(R6) : Disons que là, il y a deux grands cadres : Lorsque la maladie génétique est évoquée lors de la surveillance de la grossesse. Là, on va essayer de réaliser le plus rapidement possible les investigations, qui vont permettre de préciser le pronostic de cet ensemble informatif diagnostiqué sur le fœtus.

Souvent nous sommes limités par le temps et les parents vont avoir à se décider la plupart du temps sur les données d'imagerie et parfois avec un complément d'investigation génétique ou de la négativité des investigations génétiques réalisées jusqu'à maintenant.

Il faut attendre que les premiers signes échographiques apparaissent, soit 12 semaines, soit 22 semaines, soit 32 semaines.

Par contre, situation très différente, si le cas index, la mutation a déjà été identifiée, que les parents souhaitent un diagnostic prénatal ultérieur, celui-ci peut être réalisé dans le cas d'un diagnostic préimplantatoire après une fécondation in vitro menée chez les parents l'identification, dont la règle d'obtention de plusieurs embryons préimplantatoire de façon à ne réimplanter que les embryons indemnes de la maladie génétique qui faisait l'objet de mesures de dépistage anténatal.

Ça c'est plus tôt, avant même l'implantation in utero, à un stade de quelques dizaines de cellules, on en extrait 2 pour faire ce diagnostic.

Ensuite, ce sont les techniques de diagnostic prénatal par biopsia corial à 12 semaines d'aménorrhée à partir de 6 semaines d'aménorrhée.

Là, par contre, c'est très rapide parce que tout travail en a été réalisé. Les outils de mise en évidence du variant génétique sont connus ont été mis au point préalablement à la réalisation de ce diagnostic prénatal, en règle générale nous avons le résultat en 1 semaine.

(Q7) : Comment voyez-vous évoluer la recherche génétique?

(R7) : La recherche génétique est basée sur deux choses : l'industrialisation, la production des séquences du génome complet, c'est mondial et la deuxième chose, la constitution de base de données solides, comportant des éléments phénotypiques.

La description des symptômes, des manifestations des individus qui sont inclus dans ces bases de données, avec en regard les variants génomique qui ont été identifiés. Ce sont des grandes tendances qui s'organisent au niveau mondial.

(Q8) : Y aurait-il d'autres moyens de diagnostic précoce?

(R8) : Moi, je suis généticien. Je ne parle que de techniques génétiques.

Les syndromes malformatifs anténataux : l'appréciation de leur gravité repose souvent largement sur l'imagerie anténatal et dans un faible nombre de cas sur l'apport de la génétique

qu'elle apporte un diagnostic positif ou qu'elle élimine des diagnostics positifs diminuant le risque lié à la découverte des anomalies de l'imagerie.

Cette imagerie progresse et a énormément progressé ces trente dernières années, dans l'échographie que l'**IRM**, je pense qu'il y a encore beaucoup de progrès qui vont être réalisés par l'**IRM** pour apprécier les anomalies plus fines du développement cérébral.

Bien entendu, il a des limites, puisque vous avez des enfants qui ont des déficiences intellectuelles sévères avec des **IRM** cérébrales post-natal strictement normales, donc vous voyez que ça a ces limites.

C'est quand même un facteur pour avancer dans l'évaluation des pronostics chez l'enfant.

(Q9) : Est-ce que, selon vous, l'intelligence artificielle peut vous assister à un diagnostic médical?

(R9) : Je ne sais pas bien, je vous avoue dans ce cadre-là ce que c'est que l'intelligence artificielle. On a besoin pour gérer nos bases de données cliniques, phénotypique et génétique, une bio-informatique qui est extrêmement forte.

Par exemple des services de génétique manipulent maintenant des flux de données informatique qui sont supérieures aux flux d'imagerie radiologique, donc on a besoin d'une informatique extrêmement puissante.

Alors là, je me tourne vers vous car vous connaissez mieux ça probablement que moi.

(Q10) : Vous me renvoyer la question, c'est ça ?

(R10) : Disons que je vais vous dire ce que j'en pense.

On ne peut avancer dans des données structurées que si les données phénotypiques et génétiques sont envisagées en duo strictement associé.

Je ne crois pas que ce soit dans le cadre de l'intelligence artificielle. l'intelligence artificielle va identifier des tendances dans des groupes.

On a besoin de l'informatique, on a besoin de bio-informatique, mais je vous avoue que je ne sais pas ce que pourrait nous apporter l'intelligence artificielle.

(Q11) : Les lois de bioéthique, ont-elles progressé dans le domaine de la génétique prénatal ?

(R11) : Elles ont progressé, du fait que le législateur répondait à une demande sociétale. Il faut bien concevoir qu'il y a Il y a des millions d'investigations génétiques qui sont réalisées tous les ans et des centaines de millions dans le monde.

Donc, il y a une situation de diminution de l'anonymat. C'est bien entendu vrai dans la génétique judiciaire, celle qui fait partie de la recherche des auteurs de délits et de crimes mais sachez qu'à l'heure actuelle, les techniques existent, mais elles ont un encadrement, qui permet assez facilement de connaître les données, les bases généalogiques, qui sont accessibles dans le monde entier et les bases génomiques, elles aussi en « open Access », un bon étudiant de fin Master 2, est capable d'identifier si le père est bien le père !

Il faut que tout soit encadré... La diversité génétique est la règle mais ça ne doit pas devenir la discrimination génétique.

Ça a été très bien ratifié dans le traité de Lisbonne et de Porto. Il y a plein d'actes qui essaient de faire que l'identification de cette diversité génétique ne puisse pas aboutir en Europe sous forme de discrimination.

(Q12) : Au niveau des moyens attribués à la recherche génétique sont-ils proportionnels à la demande ?

(R12) : Je vais vous faire un constat, je suis un homme de terrain, pas un politique.

Il y a 12 ans à 15 ans, on avait des **Chinois** qui venaient dans notre labo, ils étaient époustoufflés. Depuis 5 ans, ils nous regardent avec un peu de condescendance. Ils sont beaucoup mieux que nous en personnel, en matériel.

Je veux dire on a perdu du terrain par rapport à un nombre de pays émergents.

J'ai « rewievé » un projet indien avec des investigations sur des fœtus décédés in utéro, j'ai constaté que dans cette université de Mogador et la dixième université de l'Inde qu'ils ont des protocoles bien plus poussés que les nôtres, alors que nous ne sommes pas en retard en France sur les investigations sur le fœtus.

Donc, on avance mais je crois que si on nous donnait deux fois plus, on rattraperait notre retard par rapport au pays qui se sont lancés dans la recherche, je ne parle pas des **États-Unis**, qui ont des moyens considérables mais même par rapport à la **Chine et à l'Inde** ! Vous m'auriez dit ça il y a 10 ans, je ne l'aurais pas cru.

(Q13) : Au niveau des associations locales ou institutions locales, ou vous exercez, existe-t-il des institutions qui souhaitent développer la génétique?

(R13) : dans le domaine de la génétique, sont des associations nationales comme ce sont des maladies rares. Si vous voulez regrouper une centaine de familles ou quelques centaines de familles, il faut toujours que ce soit à l'échelon national, voire même francophone.

C'est souvent des **Franco-belges**, voir même du **Maghreb**, ou de **l'Afrique Francophone** son intérêt, voire même que la partie de **l'Afrique francophone**.

Comme toute la vie de l'association c'est riche, il y a des moments où ça va bien, des moments où les gros porteurs s'essouffent, parce qu'ils sont confrontés à des difficultés de la vie, ça repart. Avant que quelqu'un reprenne à son tour le flambeau.

Quoi qu'il en soit, ce sont des partenaires majeurs et pour que la recherche avance, on a besoin de soutien, donc, c'est elles qui vont nous aider à regrouper rapidement des échantillons, des prélèvements chez un grand nombre de patients à partir des nouvelles hypothèses qui sortent.

(Q14) : De quel projet de loi 2025 avez-vous pu bénéficier ?

(R14) Le projet initial prévoyait douze plates formes en **France**. On a bénéficié d'une plateforme, la **région Auvergne et Rhône-Alpes**. On est très content et l'**ARS** est très contente de recevoir 130 millions pour cinq ans pour ce projet.

Il y aura d'autres plates formes qui vont émerger mais on ne sait pas encore si ce sera 12 ou moins.

Ce qu'on croyait à l'échelle industrielle déjà ambitieuse, ne sont pas ambitieuses.

Deux plates formes ou quatre suffiront peut-être à couvrir l'ensemble des besoins en génome à l'horizon des 10ans. Pour une optimisation des processus industriels, c'est vraiment la grosse industrie.

5.7.4 Entretien N°4 : Patiente atteinte de mucoviscidose

Durée de l'entretien téléphonique : 41mn38s

Signalétiques :

Enquêté : Femme

Année de naissance : 1987

Diplôme : Sage-femme

Profession actuelle : arrêt maladie

Nb d'enfants : 0

Vit : à Erquinghem-lys

Consentement recueilli : oui

(Q1) : le diagnostic des maladies génétiques se fait souvent longtemps après les premiers symptômes. Qu'en penses-tu?

(R1) : Ce n'est pas totalement vrai pour la **mucoviscidose**, parce qu'en fait, c'est un dépistage qui se fait à la naissance.

Maintenant, le test des maladies métaboliques est en fait, depuis les années 2000, sous pression de **l'association Vaincre la mucoviscidose**. C'est intégré dans ce test-là.

Donc normalement, « **les mucoviscidoses** » sont toutes dépistées à la naissance mais il y a encore comme sur un dosage de **trypsine**, on peut encore avoir un diagnostic avec un léger retard, mais c'est beaucoup moins fréquent qu'avant les années 2000.

(Q2) : Et dans ton cas?

(R2) : Dans mon cas, j'ai été diagnostiquée en 2000, donc à 13 ans.

(Q3) : Donc, entre eux les premiers symptômes et le diagnostic, tu as attendu 13 ans ?

(R3) : Peut-être pas 13 ans, mais c'est drôle j'ai revu récemment des photos et vidéos de moi enfant. Et en fait, je toussais tout le temps. Mon médecin traitant disait que je devais m'immuniser. Donc, c'est pour ça que ça a pris autant de temps et puis j'avais bronchites sur bronchites.

C'est une radio qui a tout déclenché parce qu'elle était vraiment pourrie !

Le radiologue à 18heures, a dit à ma mère il faut qu'elle voie un pneumologue et c'est comme ça que tout a commencé. La recherche diagnostic allait démarrer.

(Q4) : Et selon toi, pourquoi un délai si long?

(R4) : Je pense que vraiment le médecin traitant n'a pas passé le relais à mon pneumologue.
C'est vraiment ça le gros souci de l'attente pour moi.

**(Q5) : Qu'est-ce qui pourrait permettre de diagnostiquer plus vite une maladie génétique?
Est-ce que ça pourrait-être la formation des médecins ?**

(R5) : Alors après les médecins traitants, ils ont quand même beaucoup de choses à savoir, toutes les pathologies, tous les panels. C'est pour ça que je pense que vraiment, le mien, il aurait dû passer le relais à un expert. En tout cas, un pneumologue.

Les formations, c'est intéressant si c'est fait régulièrement. Si tu as fait une formation il y a 10 ans, tu ne peux pas te souvenir de cette formation, il y a très peu de gens qui ont cette mémoire-là. Ça ne va pas être forcément pertinent. Aussi, on a des centres experts notamment à Lille, qui sont assez proches

(Q6) : Comment arriver à ce centre expert?

(R6) : Moi ça m'a pris 13, 14 ans. Et du coup, je t'avoue que je ne sais pas, je n'ai pas la réponse par exemple moi ma deuxième mutation, elle a été connue qu'en 2016.

La première comme je te le disais a été diagnostiquée en 2000. C'est la plus connue, c'est la **Delta L 508**, celle de mon père était inconnue, donc, si tu faisais juste un dépistage génétique dans les années 2000, tu ne l'avais pas avais pas fait mais le test à la sueur était positif.

À Lille il y a le **Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose** et il y en a vraiment plein en **France**.

Après, le problème, c'est qu'ils gèrent de plus en plus de patients parce qu'on vieillit et ils sont dépassés.

(Q7) : Comment tu as vécu ces expériences en tant que patiente entre 2000 et 2013?

(R7) : Ça a été un soulagement parce que déjà, je suis arrivée sur le diagnostic, j'étais épuisée car ça faisait des mois que je dormais très peu et du coup, j'ai eu enfin le traitement efficace. Après, il y a eu l'instauration de la routine ,kiné, médicaments... Au début à 13 ans, même si les soins prennent une demie-heure, une heure par jour, tu as l'impression que c'est l'éternité. Et donc, ça a été un peu compliqué à trouver un équilibre.

Après, j'ai accepté d'être malade, parce que j'ai grandi 13 ans « sans être malade ». En plus, il y a eu le diagnostic de mon frère, deux mois plus tard, en 2000.

Quand un enfant de la fratrie l'a, il dépiste les autres, car j'ai une sœur aussi mais qui n'a rien.

(Q8) : Vous êtes trois enfants, dont deux qui sont atteints de mucoviscidose de formes différentes ?

(R8) : Alors oui, c'est très surprenant parce que forcément, on a les mêmes gènes et on n'a pas du tout la même forme. Après, il y a eu l'environnement qui a beaucoup joué. Moi, j'ai dormi dans une chambre pendant des années où il y avait un **Aspergillus**, c'est un champignon qui ne gêne personne sauf les immunodéprimées et moi, il m'a bouffé mes poumons.

Après **Antoine**, mon frère a toujours été très sportif, moi pas du tout. Je le suis devenue par la force des choses, mais je m'arrache pour rester à 100% de capacité respiratoire, **Antoine** est à 120 sans forcer.

(Q9) : Et l'entourage dans tout ça ?

(R9) : Ça a été très compliqué pour différentes raisons. Le couple de mes parents qui n'allait pas bien et ça n'a pas aidé. Donc ils ont divorcé trois ans plus tard. Après moi, j'avoue que j'étais déjà chamboulée personnellement, Il a fallu que je me priorise par rapport au reste.

Mes amis, y'a pas eu de changement sont restés les mêmes.

Au final, c'est moi qui aie changé.

J'ai grandi d'un coup. J'étais une enfant une enfant assez peureuse, j'avais souvent le cafard quand j'étais loin de ma famille. Le premier été post diagnostic, j'ai eu mon diagnostic en juin, le premier été, juillet j'ai passé trois semaines en camp scout, style rien à faire de mes parents. C'est fou, le switch.

(Q10) : A refaire entre ces périodes? Période de diagnostic, d'accompagnement qu'est-ce que tu retiendras?

(R10) : Alors, j'ai eu un super pédiatre, vraiment un super pédiatre, il y a un truc où ça a été compliqué, c'est quand même quand on a eu l'annonce. Il a proposé de voir mes parents pour leur expliquer la **mucoviscidose** et il ne voulait pas que je vienne à la base. Et je me suis incrusté. Et voilà, je pense que vraiment, il faut intégrer le patient. C'est très important.

En fait, les pédiatres ont tendance à parler aux parents et très peu aux enfants. Mon pédiatre ne le faisait pas du tout, il m'intégrait à la conversation, c'est très important selon moi.

(Q11) : Tu avais quel âge à cette époque? Tu t'en rappelles bien ?

(R11) : j'avais 13 ans.

C'est bien de laisser l'enfant au centre de la structure. Après, un suivi « psychologue » aurait été bien aussi dès le début.

(Q12) : Il n'y pas d'équipes pluridisciplinaires qui prennent en charge rapidement ?

(R12) : Si, tu as assistante sociale, infirmière, Kinésithérapeute mais la psychologue ne s'est pas proposée de suite. Par exemple, les psychologues pour mon père, c'est pour les fous. Quand j'ai demandé des années plus tard à voir un psychologue, il ne m'a pas compris.

(Q13) : Plus généralement, quelle est ta perception des maladies génétiques ?

(R13) : Je crois qu'on va arriver, on est qu'au début la génétique !

(Q14) : Pour quelles raisons on n'est qu'au début ?

(R14) : Je pense qu'on va vraiment découvrir encore pleins de chose passionnantes, mais je pense qu'on va avoir plein de trucs qui sont dès le début dans nos gènes. Par exemple, **Alzheimer**, on sait que c'est génétique aussi et pourtant tu te dis que c'est en vieillissant, c'est bien plus tard. Aussi l'environnement a son impact.

(Q15) : Quand tu dis, on est qu'au début, c'est à dire sur la découverte des maladies génétiques, sur les mutations, sur l'avancée de la science ?

(R15) : Sur l'avancée de la découverte, je pense qu'on a encore beaucoup de choses à découvrir, mais après, le traitement évolue beaucoup. On a commencé la thérapie génique avec un traitement qui arrive difficilement sur le marché car il coûte très, très, très cher. Mais voilà, on y arrive.

Franchement, je ne pensais pas du tout connaître de mon vivant. Je pensais que c'était pour la génération d'après.

(Q16) : Et à quel moment de la vie se manifeste la mucoviscidose? Toi, tu m'as expliqué, il y a de grosses variations ?

(R16) : Il y a de très grosses variations. J'ai une de mes cousines, elle est née en 2000, elle a été hospitalisée à la naissance. Mais dans les mois qui ont suivi, on ne savait pas du tout si elle allait survivre à sa première année. Elle avait été greffée à 16 ans.

Il y a un panel de **mucoviscidose** qui est assez bluffant. On est que cinq à avoir, cette deuxième mutation, mon frère et moi n'avons pas les mêmes symptômes, dans les cinq il y en a une qui a été greffée.

(Q17) : Comment expliquer qu'avec les années qui passent, on n'arrive pas à réduire le temps de diagnostic?

(R17) : Je pense que le fait du dépistage à la naissance a fait avancer les choses. Avant il y avait des diagnostics sur une infertilité masculine à 60 ans passés. Là, on y est quand même moins. Après si les gens vont bien, est-ce qu'il y a vraiment une urgence? Car c'est ça, s'il y a un retard diagnostique, c'est que les gens vont bien. Y-a-t-il une urgence à diagnostiquer?

(Q18) : Sauf si on s'intéresse un peu à l'hérédité ?

(R18) : Personnellement, je n'ai pas de regrets de ne pas avoir été diagnostiqué avant.

Je sais très bien que si j'avais été diagnostiquée avant, je n'aurais pas du tout la même vie qu'aujourd'hui.

(Q19) : C'est-à-dire ?

(R19) : Déjà je ne sais pas si j'aurais eu un frère et une sœur.

Connaissant ma mère, par exemple, une enfant malade c'était déjà dure.

J'aurais été moins indépendante.

(Q20) : Tu peux me parler d'une expérience professionnelle ou personnelle, ou les deux dont tu es très fière ? Peut-être une expérience personnelle?

(R20) Le fait d'avoir réussi à être sage-femme, parce que ça n'a pas été simple du tout.

Je l'ai un peu vécu contre tous. Enfin, fatalement, mes parents, que je passe à un boulot moins à risque mais mon pédiatre m'a soutenu là-dessus, ma conseillère d'orientation, c'est pareil, elle m'a dit « tu n'as rien à faire là », j'ai eu des cadres aussi qui ont réagi comme ça sur mes stages, en me disant de faire autre chose. Du coup, la première année de médecine en ayant **la mucoviscidose**, tu ne peux pas bosser jusqu'à minuit tous les soirs, pour ne pas être trop fatiguée, de plus la kinésithérapeute qui aurait enlever du temps en moins pour bosser. Et malgré cela je l'ai eu. C'est une fierté.

Le rythme aussi, je faisais les gardes chaque jour, le lendemain, je faisais nuit. J'avais deux jours de repos, je recommençais.

(Q21) : De quelle façon tu vois la médecine changer à travers la prévention des maladies génétiques?

(R21) : Par rapport à cela, ce qui me vient tout de suite à l'esprit c'est le dépistage de la **trisomie 21**, en systématique chez les femmes au premier trimestre de grossesse, et les questions éthiques et l'eugénisme derrière tout ce que cela enclenche. Il y a plein de femmes à qui ont fait le dépistage ou ont leur n'explique pas pourquoi on le fait. Qu'est-ce que c'est, la **trisomie 21**. Ce dépistage est devenu systématique quand j'ai commencé à bosser. Le fait de ne pas bosser dans un centre hospitalier universitaire, moi-même je ne gère pas des patients qui ont la mucoviscidose. Je ne gère pas les grosses pathologies génétiques et volontairement.

(Q22) : Et le fait d'avoir un dépistage trisomie 21 au troisième mois, tu le vois donc comme une crainte liée à d'autres dépistages prénataux ?

(R22) : Il y en a pas mal entre les **Dpi**, les prénataux que tu peux faire sur les amniocentèses... On peut dépister beaucoup de choses maintenant. Mais après, ce qui est bien fait, c'est que dans le cadre de centres pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (**CPDP**) avec une décision collégiale sur la poursuite ou non de la grossesse.

(Q23) : Et au niveau du séquençage génomique, tu as un peu de recul là-dessus?

(R23) : Pas de manière précise et ça bouge tellement dans ce domaine.

Me concernant, j'ai eu la surprise de ma mutation qui ait été trouvée tardivement.

Après, c'est pareil pour les cancers, ça rentre dans les conditions de traitement, selon le génome.

Je trouve ça vraiment passionnant.

(Q24) : On va parler plus précisément si tu veux bien de l'intelligence artificielle. Que pourrait-elle apporter au diagnostic ?

(R24) : Je pense que c'est comme on disait juste avant, je pense que c'est super intéressant, mais pareil, il faut que ça reste cadré d'un point de vue éthique.

J'avoue que je n'y avais pas du tout pensé, avant que tu m'en parles mais est ce qu'il y a vraiment un intérêt de diagnostiquer quelqu'un qui va bien?

Est-ce que je suis tranquille dans l'innocence ou l'ignorance?

(Q25) : Est-ce que l'intelligence artificielle peut aider un médecin à diagnostiquer plus rapidement qu'aujourd'hui?

(R25) : Je pense que ça peut être un support mais Il ne faut pas que ce soit le seul choix d'arbitrage. Ouais, enfin, après je te dis cela peut-être que j'ai grandi avec L'intelligence artificielle.

Elle devenait la superpuissance et du coup l'humain était à son service. Mais je pense que vraiment, d'un point de vue éthique, ça peut, comme on disait aussi tout à l'heure sur le médecin traitant qui ne peut pas tout savoir, c'est impossible qu'il ait un support. Clairement, je pense que c'est vraiment bien, mais la systématique de chaque être humain de mettre une intelligence artificielle qui diagnostique une maladie génétique,

ça fait un peu peur.

Et là, je pense que dans mon cerveau, il y a tous les films apocalyptiques, avec une l'intelligence artificielle qui sont là, et disent ont « va vous bouffer » et puis il y a l'éthique aussi, juste l'eugénisme sur les trisomiques 21 ou on a commencé par faire une petite sélection.

Est-ce que le monde d'après sera mieux parce qu'on fait une sélection à l'eugénisme comme ça? Je ne suis pas sûre.

Est-ce qu'il est intéressant de savoir si à 80 ans, tu vas développer une démence, un truc comme ça, alors que si ça se trouve tu vas mourir en 50 ans d'un accident de la route ?

(Q26) : Pourtant, l'intelligence artificielle existe depuis longtemps.

Notamment le stéthoscope. Plus besoin de coller son oreille tout en tant que sage-femme, la couveuse aussi.

(R26) : J'ai fait une cure d'antibiotiques à domicile, le matériel n'est pas du tout le même qu'à l'hôpital. Je pense vraiment que c'est ces images apocalyptiques qui me viennent à l'esprit qui font beaucoup, comme je disais tout à l'heure, s'il y a un cadre qui structure, qui permet de rentrer, sur quelles conditions, si tu as une errance de diagnostic, par exemple, de quelqu'un qui ne va pas bien, qui a une pathologie pneumo depuis un an, deux ans, on ne sait pas pourquoi, oui L'intelligence artificielle, a toute sa place. Mais si c'est quelqu'un qui va bien, qui fait des marathons, a-t-il intérêt à le savoir.

J'aurais plus tendance à dire qu'il ne faut pas que ce soit du systématique mais après, ce n'est que mon opinion.

(Q27) : Ne peut-on pas la proposer lorsqu'il y a une hérédité ?

(R27) : Alors oui, si tu sais que la famille est à risque. Une fois par exemple dans ma famille. Moi, j'étais la première. Donc, oui lorsque tu as une hérédité dans la famille, là les gens veulent savoir.

La **mucoviscidose** est une maladie autosomique récessive, il y a que deux mutations, c'est que mutation de la mère qui est la plus connue, **la Delta L 508** et celle de mon père qui est très peu connu et en même temps, mon père est originaire du **Vietnam** et la première fois que j'ai vu mon premier pédiatre, il m'a vu et il m'a dit que l'on ne se reverra pas.

(Q28) : Au niveau des lois bioéthiques, localement, où il y a eu des évolutions qui ont eu lieu récemment, les lois bioéthiques ou éthiques. Dans le domaine de la mucoviscidose, par exemple ?

(R28) Ce sur quoi tous les regards se tournent c'est la thérapie génique.

À priori, si ma mémoire est bonne, on est 7000 à avoir la même qu'en **France**. Et le traitement coûte très cher et la Sécurité sociale ne veut pas le financer totalement.

(Q29) : J'imagine, l'affaire Grégory Le Marchal, a dû faire évoluer quelque chose, non ?

(R29) : Elle a fait un gros coup de projecteur. Ils ne l'ont pas vu malade, il est passé d'un chanteur en forme à une personne qui décède.

(Q30) : Quel est ton quotidien par rapport à cette maladie ?

(R30) : Mon quotidien assez cool quand tout va bien. Là, c'est kinésithérapie trois fois par semaine, j'ai des médicaments à prendre que le soir et une piqûre toutes les deux semaines. Bon, c'est quand même relativement soft, mais là, si tu m'avais posé la question Il y a un mois, j'avais une cure antibiotique en perfusion et en continue.

On passe du mieux au beaucoup moins bien en très peu de temps. C'est fulgurant parce que j'avais passé un an et demi sans antibiotiques et je suis passé cinq semaines d'antibiotiques, dont deux en perfusion.

(Q31) : Tu trouves qu'il y a des moyens importants attribués à la recherche génétique ?

(R31) : J'ai l'impression que c'est les associations qui font beaucoup.

Par exemple le centre de ressources dont je te parlais, le centre expert qui nous suit, il y a pas mal de personnes qui sont salariées de l'association. Et du coup, je pense que pour la recherche, j'avoue que je n'ai pas l'impression que ce soit vraiment de l'État qui finance, en tout cas, en ce qui concerne la mucoviscidose.

(Q32) : Tu as souvent des contacts ?

(R32) : Là, je dirais que j'ai battu un nouveau record, j'y suis allé neuf fois en deux en cinq semaines.

Quel est leur travail à travers cela?

C'est surtout un centre, de suivi mais qui est là aussi pour les urgences pneumos mais encore une fois comme on vieillit de plus en plus, ce n'est pas simple.

(Q33) : Combien y-a-t-il de centres experts en France ?

(R33) Tu as les référents Greffes, il y en a trois en **France**. Ils sont répartis dans les grandes villes.

Il y a aussi des endroits en **France** où il y a plus de **mucoviscidose** que d'autres.

(Q34) : Pour quelles raisons?

(R34) : Il y en a plus en **Bretagne**. La rumeur veut que ce soit cas, il y a eu un peu consanguin?

5.7.5 Entretien N°5: Médecin biologiste

Durée de l'entretien téléphonique : 33m45s

Signalétiques :

Enquêtée : Femme

Profession actuelle : Médecin biologiste

Consentement recueilli : oui

(Q1) : Aujourd'hui, le diagnostic des maladies génétiques se fait souvent longtemps après les premiers symptômes les rances. Qu'en pensez-vous? Et plus précisément, pour quelles raisons, selon vous?

(R1) : Alors il y a plusieurs raisons, la méconnaissance des maladies génétiques rares a été décrite comme rare en général, il y a un gros travail à faire sur la formation des futurs professionnels de santé, notamment pour les sensibiliser à cela. Ensuite elles sont extrêmement nombreuses, alors je vais associer maladies génétiques et maladies rares, parce qu'il y a à peu près huit milles maladies rares dont 80 % de maladies génétiques.

Ensuite, la symptomatologie est transversale, avec beaucoup de pathologies, donc en général, on pense d'abord à calculer le diagnostic différentiel de pathologies de haute fréquence et tant que l'on n'a pas entendu parler d'un diagnostic de spécialiste, on ne va pas explorer ces pistes-là.

C'est dû à un manque de formation. C'est vrai que tous les discours sont au coude à coude à savoir qu'il existe, des spécialistes qui ne savent mais ne le disent pas.

(Q2) : Quand vous parlez des professionnels de santé, vous parlez de la médecine de ville ?

(R2) : Oui la médecine ville, des généralistes mais même des spécialistes hospitaliers, qui ne connaissent pas forcément. Moi, je travaille sur 2 familles de maladies rares : les maladies lysosomales et les maladies neuromusculaires. Cela fait bientôt 30 ans que je suis dans le domaine, les gens me connaissent et me disent qu'est-ce que tu penses que ça pourrait être ça? Ça pourrait être dans ton domaine et parce qu'ils ont cette opportunité sur cette maladie-là.

On ne couvre pas tout. On travaille beaucoup en réseau dans le médical, nous avons notre filière, et j'irais même jusqu'à dire que des spécialistes, des cliniciens généticiens ne connaissent pas non plus toutes les maladies.

(Q3) : Il y a des nouvelles maladies génétiques chaque année ?

(R3) : Oui, il y en a des nouvelles parce qu'on est tous les patients que l'on pas pu identifier jusqu'à présent. Je dirais qu'il y a des modifications de diagnostics aussi.

Quand on parle de génétique, il y a plusieurs choses. La plupart des maladies sont, ce que l'on appelle récessive, c'est-à-dire qu'il faut que deux allèles touchés avec une mutation. Si un seul allèle est touché, les patients sont ce qu'on appelle « torkwat »

Quand on recherche des pathologies, on screen, et là, on va se retrouver avec des mutations, des échanges, des fautes d'orthographe dans le « disque dur » .

Ces fautes d'orthographe sont parfois reconnues, donc on identifie. Soit il y a des fautes d'orthographe qui ne sont pas connues pour être pathologiques et là on peut se placer dans dans plusieurs cas, soit c'est potentiellement quelque chose de pathologique mais on ne l'a pas encore identifié et c'est à force d'engranger des données que l'on va réussir à identifier la pathologie. Soit c'est une mutation que l'on va appeler polymorphie.

Parfois on peut identifier des patients et mettre dans la mauvaise boîte, c'est à dire qu'au départ on va avoir un allèle malade et puis l'autre on ne sait pas. Les gens peuvent avoir plusieurs altérations géniques, qui n'engrange pas de maladie, c'est aussi la complexité.

On les aura mis dans la même boîte et en découvrant de nouveaux gènes, dans une autre boîte, on va découvrir qu'ils ont les deux allèles atteintes et se dire que la maladie correspond finalement plus à ça.

(Q4) : Vous avez parlé un peu de votre activité, mais en quoi consiste votre métier exactement?

(R4) : Alors moi, je suis biologiste , j' ai une formation de biologiste et aussi une formation de biologiste moléculaire même si je ne le pratique pas au jour le jour, je suis capable d'analyser les comptes rendus de mes collègues qui me les renvoie. On ne peut pas tout faire toutes les analyses.

Je propose aussi des réunions de concertation pluri disciplinaires afin de proposer des pistes de diagnostic.

Après le deuxième volet c'est que j'ai des tests qui servent de screening, qui permettent d'orienter les familles de maladies, le troisième, c'est le dépistage systématique et le quatrième volet c'est le suivi des patients qui ont des traitements lorsqu'ils ont la chance d'avoir des traitements.

je fais également partie de différentes commissions référentes pour ces différentes pathologies, ainsi que la filière maladies rares dans laquelle je suis surveillante diagnostic.

(Q5) : Quelle est votre perception des maladies génétiques en termes de recherche?

Est-ce que la recherche donne les moyens à la science d'augmenter ses capacités de diagnostic ou en tout cas de dépistage précoce?

(R5) : Déjà au niveau de la recherche, il y a au moins deux grands axes.

La recherche fondamentale, qui va nous permettre de comprendre les mécanismes de pathologie et pour aider à avoir un diagnostic quelconque en cas de maladie.

Il y a les recherches plus appliquées qui va contenir la recherche clinique, puis toutes ces recherches diagnostiques.

En France, il y a un certain nombre de pistes pour avoir des financements car c'est le « nerf de la guerre ». des financements de recherches.

j'ai fait beaucoup de recherches aussi longtemps et c'est compliqué de trouver c'est financement. Le problème, en France c'est qu'on n'a pas les moyens pour biologiquement améliorer les techniques.

Ce qui est malheureux c'est que se sont souvent les industriels qui arrivent à les financer.

(Q6) Parlez-moi du séquençage génomique ?

(R6) Déjà avant le séquençage il y a les autres techniques (MGS), qui sont des techniques plus ciblées.

Lorsqu'on doit lire le génome entier d'un être humain, on passe à quelque chose d'encore plus complet, c'est énorme. Je pense que si on ne sait pas ce qu'on cherche, on ne trouvera jamais. Chaque individu peut avoir plusieurs pathologies.

J'ai travaillé dans des groupes d'éthiques. Parmi les questions simples posées, figurait celle-ci : Est-ce qu'on a le droit, de dire à des parents que leurs enfants sera malade un jour?

C'est un sujet sensible.

L'avoir dans une bibliothèque et le garder, pourquoi pas? Par contre, quand on va chercher des choses dans ce livre, on saura quoi aller chercher, je vois un patient, parce que j'ai une porte d'entrée neuromusculaire devant moi, je vais aller chercher des choses ciblées pour cette maladie neuromusculaire et pas les prédispositions et autres pathologies génétiques, ce n'est pas éthique.

Après, les détracteurs vont dire oui, mais le dépistage néonatal, c'est quand même bien parce qu'on agit avant que la maladie s'exprime. Mais est ce que la maladie va s'exprimer? C'est pour ça, je pense que c'est assez encadré le (DPN), pour que soit mis en place la recherche des maladies qui sont déjà létales. Elles peuvent être très rapidement létales chez les enfants.

Dans le cas de DPN, le test de Guthrie en y ajoutant une enzyme oxydante permet de détecter une maladie neuromusculaire et ainsi éviter un décès dans le mois. il y a un vrai intérêt de se dire de dépister.

On voit très nettement les cas de frères jumeaux, dans le cas de vrais jumeaux qui ont la même maladie génétique qui ne se développe pas de la même façon avec la même intensité.

Certains ont des formes très légères et d'autres très sévères.

(Q7) Ce qui veut dire qu'en recherche, tant que l'on pas à soupçon, on ne peut pas rechercher de par la génétique et l'hérédité, une problématique qui serait susceptible d'arriver ?

(R7) Non, car on risquerait de se retrouver face à tout un catalogue de pathologies, dans ce cas lorsqu'il n'y a ni symptômes, ni expressions ?

(Q8) Est ce qu'il y a une prédiction qui peut être liée à une errance ? Vers un diagnostic plus précoce ?

(R8) C'est un sujet sur lequel je travaille justement : l'utilisation de l'intelligence artificielle, avec différents logiciels qui sont capables de récupérer des données de patients, aux mots près. Qui sont assez puissant pour permettre de dire sur une population hospitalière, que cette population, ou cette partie de la population, je dois aller regarder ou tester ce type de pathologie. il y a toujours une orientation avec la clinique.

Est-ce qu'on va chercher 10.000 maladies génétiques, plus celles que l'on ne connaît pas, ou est-ce qu'on cible ?

(Q9) Selon vous, cette intelligence artificielle pourrait-elle améliorer la prédiction d'une anomalie génétique ou d'une future maladie génétique?

(R9) Je pense que l'intelligence artificielle permettra de regrouper et lever les doutes. Le problème à l'heure actuelle, c'est que les patients vont voir un spécialiste A,B et C concernant une errance de diagnostic . L'intelligence artificielle tout en respectant les bases de données, regroupera ses spécialités.

Ce parcours de soins avec les différents spécialistes permettra de mettre en commun les différents symptômes, remontés lors des visites.

(Q10) Les médecins sont-ils prêts à l'arrivée d'une intelligence artificielle ?

(R10) Dans les domaines dans lesquels je travaille, ils le sont car ce sont des médecins spécialisés du domaine.

(Q11) Est ce qu'au niveau des institutions locales vous donnent les moyens ?

Je pense que nous devrions moderniser les ARS .

A Grenoble, on a créé il y a des années maintenant une commission maladie rare. Cette commission permet d'augmenter la visibilité de maladie.

(Q11) Donc là, on serait plus dans la vie anténatale ou post-natale, au niveau d'une prédiction ?

(R11) Non postnatale. Prénatal, il y un problème éthique, est-ce qu'on peut, on a envie ? Est-ce pertinent ? D'aller savoir avant la naissance s'il y a une pathologie. Qu'est-ce qu'on en fera après ? Les conséquences d'avoir un diagnostic prénatal, ça peut être énorme.

Sinon en postnatal, à partir du moment où les symptômes apparaissent.

Mais qu'est-ce que je peux faire pour réduire ça?

C'est pour ça qu'on travaille beaucoup plus maintenant en réunions de concertations pluridisciplinaire, à l'hôpital mais aussi en régional et national.

(Q12) Concernant les lois bioéthiques, ou en sommes-nous ?

(R12) Pour la petite histoire, je suis née au Canada.

Les Français, globalement, se posent beaucoup trop de questions, beaucoup trop de barrières.

J'avais été très impressionnée pour le dépistage de certaines pathologies, notamment dans les Émirats arabes, ils ont mis les fonds, monté des grosses structures pour faire avancer la génétique.

Le Canada, parce que j'aime beaucoup leur philosophie très centrée sur le patient, avec beaucoup de bienveillance.

La bienveillance n'est pas scientifique ou médicale bienveillant et patient. C'est un bel exemple.

(Q13) Quel serait l'idéal dans la prévention des maladies génétiques, s'il pouvait y en avoir un ?

(R13) Ces dernières années, on est parti à fond avec Séquoia et Oragen qui ont été mis en place et tout le monde s'est dit, c'est super ! Finalement on s'est retrouvés avec des généticiens qui ne connaissent pas les pathologies.

Globalement dans le monde génétique et moléculaire, on se rend compte, qu'il faut savoir ce qu'on cherche dans une famille. Que ce soit des spécialistes qui vont chercher.

Je pense qu'on a fait d'énormes progrès en France sur la structuration et la visibilité. Nous devons continuer avec les 23 filières Maladies Rares.

Nous sommes reconnus mondialement.

Je pense qu'on doit intégrer dans les études de médecine, une partie sensibilisation des maladies rares. La formation des étudiants, des généralistes, mais aussi créer du lien entre l'hôpital et la ville est très important.

6 LISTE DES ABRÉVIATIONS

Lexique des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ALD : Affection Longue Durée

BNDMR : Banque Nationale de Données Maladies Rares

CCMR : Centre de Compétence Maladies Rares

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

CRMR : Centre de Référence Maladies Rares

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DMP : Dossier Médical Partagé

DP : Dossier Pharmaceutique

DPI : Diagnostic préimplantatoire

DPN : Diagnostic Prénatal

ERN : European Reference Network

FMR : Fondation Maladies Rares

FSMR : Filière de Santé Maladies Rares

GIPTIS : l'institut de génétique pour les Patients, les Thérapies, l'Innovation et la Science

IME : Institut Médico-Educatif

MAS : Maison d'Accueil Spécialisée

MR : Maladie Rare

MRIS : Maladies Rares Info Services

NTIC : Nouvelles Technologies de l'Information et de la Communication

ONIM : *Online Mendelian Inheritance in Man (base de données des maladies rares)*

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

PMI : Protection Maternelle Infantile

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PNDS : Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins

PNMR : Plan National Maladies Rares

PFMG 2025 : Plan France Médecine Génomique 2025

PRIOR : Plateforme Régionale d'Information et d'Orientation pour les Maladies Rares

SNDS : Système National des Données de Santé

SNR : Stratégie nationale de recherche

SNe-S : Stratégie Nationale de e-Santé

SNS : Stratégie nationale de santé

7 TABLES DES MATIÈRES

1	« INTRODUCTION.....	
2	PARTIE 1 : L'ERRANCE DE DIAGNOSTIQUE DANS LES MALADIES RARES	
	2.1 LES MALADIES RARES EN FRANCE	
	2.1.1 Définition et prévalence	
	2.1.2 Nomenclature spécifique	
	2.1.3 La complexité des maladies génétiques rares	
	2.1.4 Les enjeux de santé publique	
	2.1.5 Les actions publiques dans la lutte des maladies génétiques rares	
	2.2L'ERRANCE DE DIAGNOSTIC DES MALADIES GÉNÉTIQUES RARES	
	2.2.1 Délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic	
	2.2.2 Le parcours du patient et son entourage	
	2.2.3 Le coût lié à l'errance de diagnostic	
	2.2.4 Le diagnostic des maladies génétiques rares : un défi pour le système de santé	
3	PARTIE 2 : UN DIAGNOSTIC PREDICTIF POUR UNE PRISE EN CHARGE PRECOCE	
	3.1 L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE	
	3.1.1 L'histoire de l'intelligence artificielle	
	3.1.2 Le rôle de l'IA dans l'aide au diagnostic des maladies génétiques rares	
	3.1.3 Les soignants et l'intelligence artificielle	
	3.1.4 Quels bénéfices pour les soignants et les patients	
	3.2 LES DIFFÉRENTS TESTS ET DIAGNOSTICS GÉNÉTIQUES	
	3.2.1 Les différents tests et moyens de dépistages	
	3.2.2 Les différents diagnostics	
	3.2.3 Les limites et dérives	
4	CONCLUSION	
5	BIBLIOGRAPHIE.....	
	5.1 Articles :	
	5.2 Ouvrage :	

5.3 Vidéo

5.4 Articles de loi et textes législatifs

5.5 Rapports et Guides méthodologiques :

6 TABLE DES ANNEXES.....

6.1 Annexe 1 : Tableau récapitulatif des entretiens.....

6.2 Annexe 2 : Guide d'entretiens

6.3 Annexe 2 : Retranscription intégrale des entretiens

6.3.1 Entretien N°1 : Présidente d'association ostéogénèse imparfaite

6.3.2 Entretien N°2 : Généticienne

6.3.3 Entretien N°3 : Généticien

6.3.4 Entretien N°4 : Patiente mucoviscidose

7 LISTE DES ABRÉVIATIONS

8 TABLES DES MATIÈRES

9 ENTRETIENS

- **Résumé**

L'univers médical et scientifique souhaite-t-il partager ses savoirs ancestraux avec une machine ?

Notre société souhaite-elle s'emparer d'une maladie qui touche 5% de la population ?

Ainsi, sous prétexte qu'une pathologie n'est pas statistiquement élevée au sein d'une population, qu'elle ne concerne que peu de personnes, peut-on faire pour autant l'économie d'un intérêt et d'une prise en compte efficace la concernant ? Toute maladie, tout symptôme, aussi à la marge soient-ils, ne mériteraient-ils pas d'être identifiés et soulagés ? Peut-on passer à côté de l'humanisme qui fait les civilisations et le serment d'Hippocrate ?

À ce jour, nous constatons, que malgré les différents plans « maladies rares », l'errance de diagnostic chez les personnes atteintes de maladies génétiques rares est toujours d'actualité. Le temps d'errance semble avoir diminué mais néanmoins, la question de l'errance demeure bien toujours centrale dans les maladies génétiques rares.

L'IA doit s'inscrire dans le futur comme incontournable dans l'aide au diagnostic prédictif.

Elle va apporter aux médecins des précisions cliniques des maladies génétiques rares.

Les performances des intelligences artificielles et humaines sont différentes, l'IA possède des capacités d'analyses, de mémoires et une constance de prise de décision supérieures mais l'humain est inégalable quand on parle d'adaptation, d'intuition et d'émotion.

La transformation ne pourra se faire que grâce à une prise de conscience de tous les acteurs de santé, avec une formation adaptée et une intégration de ces technologies au programme des études de médecine.

L'éthique devra participer à cette transformation et continuer à encadrer ces avancées.

Do the medical and scientific world wish to share ancestral knowledge with a machine?

Does our society want to take over a disease that affects 5% of the population?

So, on the pretext that a pathology is not statistically high in a population, that it only concerns a few people, can we avoid taking an interest in it and taking it into account effectively? Doesn't every disease and every symptom, however marginal, deserve to be identified and relieved? Can we ignore the humanism that makes up civilisations and the Hippocratic oath?

To this day, we note that despite the various "rare disease" plans, the diagnosis of people suffering from rare genetic diseases is still being made. The time of errancy seems to have decreased but nevertheless, the issue of errancy remains central in rare genetic diseases.

AI should become an essential tool in the future to help in predictive diagnosis.

It will provide doctors with clinical details of rare genetic diseases.

The performance of artificial and human intelligences are different, AI has superior analytical capacities, memory and consistency in decision making, but humans are unequalled when it comes to adaptation, intuition and emotion.

The transformation will only be possible thanks to the awareness of all those involved in health care, with appropriate training and the integration of these technologies into the medical curriculum.

Ethics must participate in this transformation and continue to provide a framework for these advances