

**aviesan**

alliance nationale  
pour les sciences de la vie et de la santé

# FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025



CEA ◉ CHRU ◉ CNRS ◉ CPU ◉ INRA ◉ INRIA ◉ INSERM ◉ INSTITUT PASTEUR ◉ IRD  
ARIIS ◉ CIRAD ◉ EFS ◉ FONDATION MERIEUX ◉ INERIS ◉ INSTITUT CURIE ◉ INSTITUT MINES-TELECOM ◉ IRBA ◉ IRSN ◉ UNICANCER



# ÉDITORIAL

Le Plan France Médecine Génomique 2025 répond à la demande du Premier ministre Manuel Valls adressée à l'Alliance Aviesan en avril 2015 afin d'examiner la mise en place, et la prospective sur 10 ans, des conditions de l'accès au diagnostic génétique dans notre pays.

A l'instar des programmes similaires lancés au Royaume-Uni en 2012, aux USA en 2014 et en Chine, la France se dote par ce Plan d'une filière médicale et industrielle en vue d'introduire la médecine de précision dans le parcours de soin et de développer une filière nationale en ce domaine.

Les propositions qui figurent dans ce plan ont été élaborées, après une année de travail avec des représentants institutionnels et des compétences transversales des domaines de la recherche, de la santé, et de l'industrie, les agences de recherche et sanitaires, les administrations centrales des ministères, les industriels représentés par l'Ariis, la CNAM et l'HAS, le CGI, l'École d'économie de Toulouse.

## Les défis et les enjeux pour la France

### Une perte de chances pour les malades

En Europe, plusieurs pays ont commencé à intégrer la médecine génomique dans leur système de santé : Estonie, Pays-Bas, Slovénie. Si la France ne s'organise pas, le risque de voir émerger un tourisme médical vers d'autres pays du Continent offrant ce type de services à forte valeur médicale ajoutée existe avec comme corollaire une aggravation conséquente de l'inégalité des citoyens dans l'accès aux soins.

### Une forte compétition internationale

La médecine génomique n'est plus une promesse, mais déjà une réalité : elle peut transformer la manière dont on prévient, diagnostique, soigne et pronostique l'évolution d'une maladie. C'est aussi un domaine à forte compétitivité internationale, chaque pays souhaitant aujourd'hui développer sa filière industrielle et attirer les talents scientifiques pour consolider ses avantages.

Le « modèle français » proposé ici est mixte, impliquant les problématiques de soins et de recherche, en cohérence avec notre système de soins, son lien avec la recherche, le modèle économique des actes diagnostiques et la nécessité de mettre en place un processus « d'intégration » des avancées scientifiques dans le soin afin de faciliter l'accès à tous à l'innovation sur le territoire.

Ce plan prend en compte également, de manière concrète, l'évolution technologique, du séquençage au stockage de données numériques massives associées, à leur analyse et leur retour vers le médecin et les malades de manière sécurisée. De grandes entreprises multinationales ont perçu le fort potentiel de développement de cette santé numérique et investissent ce secteur. Ces acteurs industriels du diagnostic biologique, du secteur numérique et des nouvelles technologies du séquençage se sont mobilisés auprès des autres institutions pour établir ces recommandations.

### Quatre enjeux majeurs

La forte compétition internationale autour de la médecine génomique s'explique par les enjeux qui lui sont attachés.

Elle est en premier lieu un **enjeu de santé publique**. La médecine génomique révolutionne le parcours de soin, et donc l'organisation de la santé publique. Un nombre important de patients affectés par des maladies rares ou des cancers bénéficieront grâce au séquençage en routine de leur génome d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus personnalisée, le champ des maladies plus fréquentes (métaboliques, cardiovasculaires, neurologiques...) fait déjà l'objet d'avancées majeures liées à l'analyse du génome au-delà des gènes de susceptibilité habituels. Progressivement et par extension à de nouvelles indications cliniquement validées, c'est l'ensemble des patients qui pourront à leur tour bénéficier d'une meilleure prise en charge.

Pour y parvenir, **l'enjeu est également scientifique et clinique**. Il consiste à renforcer la chaîne allant de l'exploration moléculaire des pathologies jusqu'au bénéfice thérapeutique du patient en passant par la constitution et l'appariement de bases de données hétérogènes et multiples qu'il s'agisse de données biologiques (séquençage, criblages, imagerie,...) ou cliniques voire environnementales.

Aussi, **l'enjeu technologique est non moins important** : les sciences et technologies de l'information et la communication sont appelées à converger avec les sciences de la vie et de la santé, la capacité à acquérir, stocker, distribuer, apparier, et interpréter ces données massives et multiples étant au cœur de cette convergence. C'est une véritable filière d'excellence en sciences du calcul et des données en biologie santé qui va émerger. Aux côtés de serveurs, cœurs et méthodes de calcul intensif, le développement de logiciels pour la

fouille et la modélisation de données permettra de relever le défi de la médecine génomique et plus largement de la médecine personnalisée.

L'enjeu **est enfin et éminemment économique** à la fois en termes de coût pour notre système de soin mais également d'opportunité de développer une nouvelle filière industrielle.

D'une part, l'innovation en santé et qualité de vie est l'un des moteurs de la croissance des pays développés. D'autre part, la médecine génomique est une médecine de précision, et cette précision va supprimer des coûts du système de santé actuel : diminution du nombre de bilans inadaptés, imprécis et onéreux, réduction des délais d'analyse, suppression ou limitation de médicaments inutiles, élimination de certains effets secondaires handicapants, gain d'années de vie.

## Les objectifs du Plan France Médecine Génomique 2025

Pour répondre à ces enjeux, nous avons proposé un Plan transformant à 10 ans. Construit autour de plateformes de séquençage couvrant l'ensemble du territoire, d'un centre national d'analyse des données et d'un centre national de référence, d'innovation technologique et de transfert, il ambitionne de capitaliser sur les spécificités de notre système de soin et d'imbriquer plus étroitement encore, soin, recherche, formation et innovations au service de la santé et de la qualité de vie.

### Trois objectifs structurent ce plan

Le premier vise à placer la France dans le peloton de tête des grands pays engagés dans la médecine personnalisée de précision, avec une capacité d'exportation d'un savoir-faire de notre filière médicale et industrielle en médecine génomique.

Notre deuxième objectif est de préparer à l'intégration de la médecine génomique dans le parcours de soins et la prise en charge des pathologies communes. Il s'agit d'instaurer un parcours de soins générique avec un accès commun à tous les patients affectés par les cancers, maladies rares ou communes permettant, à l'horizon 2025, la couverture par la médecine génomique de

l'ensemble des patients concernées sur notre territoire. Cela implique de prendre en charge, à l'horizon 2020, environ 235 000 séquences de génomes par an. Au-delà de 2020, une montée en puissance du dispositif est prévue avec la prise en considération de maladies communes.

Enfin le troisième objectif pour 2025, c'est la mise en place d'une filière nationale de médecine génomique capable d'être un levier d'innovation scientifique et technologique, de valorisation industrielle et de croissance économique. Ce Plan doit créer une dynamique en matière d'innovation dans de nombreux domaines : conservation, mise à disposition et traitements mathématiques des données massives en santé, Web sémantique et Web des objets, dispositifs médicaux, dématérialisation, numérisation et e-santé... L'implication des industriels concernés aux côtés de la recherche académique et des acteurs publics du soin est essentielle.

## Les considérations éthiques à toutes les étapes du Plan France Médecine Génomique 2025

La dimension éthique fait partie intégrante de la mise en place du Plan. Là aussi la France doit construire un modèle, là aussi la France doit innover.

On ne développera pas efficacement la médecine génomique personnalisée sans répondre en même temps aux nombreuses interrogations que posent les citoyens et les associations sur le consentement dans l'accès et l'utilisation de données de santé, l'anonymisation des données vis-à-vis des tiers, la gestion des découvertes secondaires ou incidentes non désirées, inévitables quand on explore le génome complet d'un patient et de sa parentèle, le risque d'exclusion encore plus radicale des personnes déjà mal prises par le système de soin actuel.

Certaines évolutions seraient intolérables. Si nous ne plaçons pas toute la rigueur éthique nécessaire dans notre démarche collective, nous risquerions une rupture du pacte démocratique entre la science et la société.

La médecine génomique de précision est une révolution dans le domaine du soin et de la prévention. Elle soulève d'immenses espoirs, ô combien légitimes, dans la population. Elle change la manière dont nous définissons la maladie et dont nous accompagnons les malades.

La France doit se donner les moyens de réussir cette révolution, d'y prendre sa place, parmi les toutes premières. Il faut une montée en puissance, un changement d'échelle. Le Plan France Médecine Génomique 2025 nous l'apporte et sa réussite est désormais notre devoir collectif, vis-à-vis des patients et de la société tout entière.



**Yves Lévy**  
Président d'Aviesan



# RÉSUMÉ

Le Premier ministre a confié à Aviesan, par une lettre de mission du 17 avril 2015, l'examen des conditions de mise en œuvre du séquençage du génome à grande échelle dans le cadre du parcours de soins en répondant à quatre objectifs :

- Définir la place et l'importance du séquençage génomique dans la médecine actuelle et les développements futurs attendus dans une prospective à 10 ans.
- Établir le positionnement de la France dans le domaine de la recherche sur la génomique et sa place dans les plans santé en cours ainsi que les priorités à mettre en œuvre en cohérence avec les stratégies nationales de santé et de recherche.
- Évaluer les enjeux associés en matière d'innovation, de valorisation et de développement économique, en prenant en compte les aspects technologiques, la gestion des grandes données et les implications éthiques.

- Proposer un modèle médico-économique, sur le long terme, intégrant la prise en charge par l'Assurance maladie et le développement d'une filière industrielle pour soutenir une telle initiative.

Sous la présidence d'Aviesan, un comité de pilotage, associant représentants institutionnels et compétences transversales des domaines de la recherche, de la santé, et de l'industrie, agences de recherche et sanitaires, administrations centrales des ministères, industriels représentés par l'Airis, la CNAM et l'HAS, le CGI, l'École d'économie de Toulouse, s'est réuni tous les mois depuis mai 2015.

Le comité de pilotage a mobilisé quatre groupes de travail thématiques, centrés sur les questions formulées dans la lettre de mission du Premier ministre, réunissant les expertises concernées, médecins, chercheurs, industriels, associations professionnelles et de malades, sur un rythme hebdomadaire ou mensuel.

## Le contexte médical, économique et international

**L'accès à la médecine génomique représente un enjeu de santé publique** : avec un déploiement du séquençage à très haut débit, une fraction substantielle des patients affectés non seulement par des maladies rares ou des cancers mais également des maladies communes bénéficieront à terme, grâce à l'exploration en routine de leur génome, d'un renforcement considérable de la qualité de la prise en charge en raison d'une démarche diagnostique plus précise, avec des délais raccourcis ainsi que d'orientations thérapeutiques plus efficaces avec des effets adverses limités.

**Ce secteur représente un enjeu économique majeur** avec des économies massives pour notre système de soins et les retombées d'une nouvelle filière attendues : les réductions de coûts pour notre système de santé sont potentiellement considérables grâce à la diminution du nombre de bilans diagnostiques inutiles et onéreux, la réduction des délais des analyses, la limitation des médicaments inutiles ou dangereux prescrits évitant le traitement d'effets secondaires

avec des prises en charge plus précoces et des traitements plus efficaces qui permettront de gagner de nombreuses années de vie. D'autre part, une véritable filière industrielle, innovante, nouvelle source de développement économique et d'emplois, doit se constituer. Elle permettra de soutenir la montée en puissance du dispositif et de répondre aux nombreux défis technologiques posés avec en particulier le développement des capacités informatiques nécessaires.

La médecine génomique est l'objet d'une compétition internationale soutenue par des plans nationaux. Les États-Unis, le Royaume-Uni et la Chine, en particulier, investissent sur ce secteur et ont mobilisé jusqu'à leurs plus grands acteurs industriels afin de déployer des solutions technologiques innovantes pour répondre aux défis technologiques posés par le séquençage très haut débit à grande échelle et la gestion de masses considérables de données. La France avec une capacité annuelle de 20 000 exomes et 10 000 génomes accuse un retard sensible face

à ces pays capables de réaliser des dizaines de milliers d'analyses chaque année. Alors qu'une filière industrielle, à laquelle des entreprises comme Google, Apple, Facebook, Amazon, Microsoft, Samsung (GAFAMS) s'intéresse de plus en plus, s'ébauche dans le champ de la médecine génomique, il s'agit d'éviter que la France perde une opportunité unique de développer une filière industrielle nationale de haute valeur stratégique, médicale, scientifique et économique associée

au développement de cette initiative avec un risque, à terme, de dépendance technologique. De plus, des pays européens, Allemagne, Estonie, Pays-Bas, Slovénie ont déjà entrepris d'intégrer la médecine génomique dans leur système de santé augmentant le risque de voir une rupture d'équité des français devant notre système de soins se développer, avec des patients qui iront rapidement chercher ces services à l'étranger.

## Les objectifs du plan « France médecine génomique 2025 »

- Placer, d'ici dix ans, la France dans le peloton de tête des grands pays dans le champ de la médecine génomique en visant l'exportation du savoir-faire développé en la matière et le développement d'une filière médicale et industrielle de médecine génomique.
- Mettre en œuvre un parcours de soins générique avec un accès privilégié, commun, à tous les patients affectés par les cancers, maladies rares ou communes permettant, à l'horizon 2025, un accès à la médecine génomique pour l'ensemble des personnes concernées (malades et leurs familles selon les indications) sur notre territoire.
- Prendre en charge, à l'horizon 2020, environ 235 000 séquences de génomes par an correspondant à 20 000 patients atteints de maladies rares et leurs familles (environ 60 000 génomes) et 50 000 patients prioritaires car atteints de cancers métastatiques/réfractaires au traitement (environ 175 000). Au-delà de 2020, une montée en puissance du dispositif est prévue avec la prise en considération de maladies communes.

## Présentation des mesures du plan France Médecine génomique 2025,

Transformant et ambitieux, piloté et soutenu par l'État sur une période de 10 ans, ce plan apporte à la demande du Premier ministre une réponse globale et originale qui, à la différence des initiatives développées notamment au Royaume-Uni et États-Unis, s'appuie sur les spécificités de notre système de santé qui intègre la prise en charge des patients, le soin, la formation et la recherche avec, surtout depuis les dernières années, le développement d'actions d'envergure, qui soutiennent fortement cette démarche (conception de plans gouvernementaux, mise en place d'espaces de dialogue partenarial avec les industriels et définition de stratégies nationales de santé et de recherche).

Le plan est organisé pour répondre aux besoins identifiés sur les différentes étapes du parcours de soins conçu autour du couple patient/médecin depuis la prescription en matière d'analyse génomique jusqu'au rendu des conclusions par

celui-ci. Il est décliné en trois grands objectifs avec une série de mesures permettant de :

### Mettre en place les instruments du parcours de soins de médecine génomique avec :

- le déploiement d'un réseau de douze plate-formes de séquençage couvrant l'ensemble du territoire à l'horizon 2020 répondant aux objectifs chiffrés indiqués ;
- la mise en place d'un centre national de calcul intensif (le « CAD », Collecteur analyseur de données), capable de traiter et d'exploiter le volume considérable de données générées et d'offrir les premiers services à destination des professionnels de santé dans le cadre du parcours de soins (analyses *in silico* et outils d'aide à la décision en matières diagnostic, pronostic et d'élaboration de stratégies thérapeutiques) ;

- la généralisation d'un dossier électronique médical du patient, standardisé et interopérable indispensable à l'intégration et l'utilisation des données génomiques et clinique ;
- la mise en place dès 2016, de projets pilotes concernant cancer, maladies rares et communes destinés à lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires rencontrés sur le parcours ;
- la préparation d'une évolution des cadres réglementaires existants en fonction des bonnes pratiques et des normes juridiques et éthiques, notamment par la saisine du Comité consultatif national d'éthique, adaptées aux différentes étapes du parcours de soin permettant de répondre aux exigences éthiques liées à la collecte, la conservation et le traitement des données cliniques et génomiques ainsi que de garantir un parcours de qualité et sécurisé.

**Répondre à la montée en puissance du dispositif avec les évolutions technologiques et réglementaires inscrites dans la dynamique du plan par :**

- la mise en place d'un dispositif d'évaluation et de validation des nouvelles indications d'accès au diagnostic génomique assurant le développement du socle existant avec une intégration progressive dans le parcours de soins ;
- la création d'un centre de référence technologique, d'innovation, et de transfert (CRefIX<sup>1</sup>) à vocation nationale tourné vers les plateformes de séquençage, le CAD et les industriels ;
- la définition d'un modèle économique assurant l'intégration pérenne de ce nouvel outil dans le système de soins en lien avec l'assurance maladie qui doit en définir les coûts et les conditions de remboursement et favorisant l'émergence d'une filière « médecine génomique » en proposant aux acteurs industriels non seulement une logique économique mais une logique de fonctionnement de la future filière garantissant son développement dans la durée ;

- l'orientation des activités des acteurs de la filière en fonction des problématiques industrielles avec le soutien d'une *task force* public/privé ;

- le déploiement de formations spécifiques au sein des universités et des écoles afin d'initier la construction d'une filière multi et interdisciplinaire de santé génomique et disposer des nouvelles compétences et des personnels capables de répondre en particulier au défi de l'exploitation et de l'interprétation des données.

**Mettre en œuvre les adaptations nécessaires du plan tout au long de son développement en assurant l'information et l'implication du public, des usagers et des associations de malades avec :**

- la définition d'une gouvernance adaptée aux enjeux du plan et la mise en œuvre d'outils de suivi et de pilotage spécifiques ;
- le déploiement d'un observatoire afin de suivre les évolutions du champ de la médecine génomique sur tous les aspects, médicaux, technologiques et réglementaires à l'échelle internationale ;
- la création d'un observatoire économique alimentant un programme de recherche sur les aspects médico-économiques liés à la mise en œuvre du plan ;
- l'organisation de l'information, de la consultation et de l'implication des acteurs de la société concernés.

<sup>1</sup> CRefIX : Centre de Référence, d'Innovation, d'eXpertise, et de transfert

# SOMMAIRE

<b>1 UN PLAN NATIONAL DE GRANDE AMPLÉUR EST NÉCESSAIRE POUR ASSURER L'INTÉGRATION DU SÉQUENÇAGE GÉNOMIQUE DANS LE PARCOURS DE SOINS.....</b>	<b>11</b>
1.1 L'introduction du séquençage génomique dans le parcours de soins répond à des enjeux majeurs pour notre pays.....	12
1.1.1 L'accès à la médecine génomique, un enjeu de santé publique .....	12
1.1.2 La médecine génomique, un enjeu de compétition internationale.....	13
1.1.3 Un secteur représentant un enjeu économique majeur avec des économies massives pour notre système de soins et les retombées d'une nouvelle filière.....	13
1.2 La France possède de nombreux atouts pour atteindre un tel objectif mais la mobilisation de tous les acteurs ainsi que des investissements nécessaires ne peuvent être garantis que grâce à un engagement fort de l'État.....	14
<b>2 LES OBJECTIFS VISÉS PAR LE PLAN .....</b>	<b>17</b>
2.1 Un changement de paradigme pour notre système de soins .....	17
2.2 Les objectifs opérationnels aux horizons 2020 et 2025 .....	18
<b>3 PRÉSENTATION D'UN PLAN D'ACTION FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025 .....</b>	<b>19</b>
Objectif n°1 : mettre en œuvre les instruments du parcours de soins génomique....	20
Mesure 1 : Doter notre pays des capacités en séquençage très haut débit à la hauteur des objectifs visés .....	20
Mesure 2 : Disposer des outils nécessaires pour traiter et exploiter le volume de données généré avec la création d'un collecteur analyseur de données (CAD) .....	22
Mesure 3 : Permettre l'intégration et l'exploitation des données du patient dans le parcours de soins.....	24
Objectif n°2 : Assurer le déploiement opérationnel et la montée en puissance du dispositif dans un cadre technique et éthique sécurisé .....	25
Mesure 4 : Mise en place d'un Centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (CReFIx) permettant d'assurer les développements technologiques, informatiques indispensables à la mise en œuvre du parcours.....	25
Mesure 5 : Lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires rencontrés sur le parcours dans le contexte des trois grands groupes de pathologies visés .....	27
Mesure 6 : Mise en place d'un dispositif d'évaluation et de validation des nouvelles indications d'accès au diagnostic génomique. ....	28

Mesure 7 : Disposer des nouvelles compétences et des personnels capables de relever le défi de l'exploitation et de l'interprétation des données.....	29
Mesure 8 : Intégrer les dimensions éthiques liées à la collecte, la conservation et le traitement des données cliniques et génomiques et garantir un parcours sécurisé et de qualité.....	30
<b>Objectif n°3 : Mettre en œuvre des outils de suivi et de pilotage afin de réaliser les adaptations nécessaires du plan durant sa mise en œuvre tout en s'assurant de l'adhésion du public.....</b>	<b>33</b>
Mesure 9 : Mobiliser les acteurs industriels autour du projet afin de répondre aux besoins technologiques et industriels sur les différentes étapes du parcours de soin et favoriser l'émergence d'une filière « médecine génomique » .....	33
Mesure 10 : Orienter les activités des acteurs de la filière en fonction des problématiques industrielles posées dans le parcours de soin génomique.....	34
Mesure 11 : Assurer un suivi des évolutions à l'échelle internationale du champ de la médecine génomique .....	35
Mesure 12 : Mettre en œuvre un programme de recherche dédié aux aspects médico-économiques liés à la mise en place du plan .....	36
Mesure 13 : Organiser l'information, la consultation et l'implication des acteurs de la société concernés .....	37
Mesure 14 : Définir la gouvernance du Plan Médecine Génomique .....	37
<b>GLOSSAIRE.....</b>	<b>40</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>43</b>
Annexe 1. Lettre du Premier ministre au président d'Aviesan.....	43
Annexe 2. Méthodologie.....	47
Annexe 3. Liste des participants et acteurs auditionnés.....	49
Annexe 4. Lettres de soutien d'acteurs institutionnels et d'associations au projet.....	61
Annexe 5. Nouveaux métiers et compétences requises.....	95
Annexe 6. Projets pilotes de validation du parcours de soins .....	99
Annexe 7. Programmation synthétique 2016-2020 .....	111
Annexe 8. Éléments d'analyse médico-économique (École d'économie de Toulouse) ..	115
Annexe 9. Vers la création d'une filière industrielle en médecine génomique.....	121
Annexe 10. État des lieux en France : recherche et applications cliniques .....	149
Annexe 11. Activités du CRefIX.....	159
Annexe 12. Aspects éthiques et réglementaires associés au parcours de soins .....	161



# 1 UN PLAN NATIONAL DE GRANDE AMPLÉUR EST NÉCESSAIRE POUR ASSURER L'INTÉGRATION DU SÉQUENÇAGE GÉNOMIQUE DANS LE PARCOURS DE SOINS

Le Premier ministre a sollicité le président d'Aviesan afin d'examiner les conditions de mise en œuvre du séquençage du génome à grande échelle. L'objectif, à terme, est d'atteindre sur tout le territoire l'ensemble des patients pour lesquels ces analyses apparaissent pertinentes avec des impacts majeurs attendus en matière de diagnostic et de soins (annexe 1).

Sous la direction du président d'Aviesan, des travaux ont été menés par différents groupes thématiques et transversaux réunissant experts (médecins, chercheurs), acteurs institutionnels et industriels, associations professionnelles et de malades qui ont manifesté en nombre leur intérêt pour ce projet (annexes 2, 3 et 4).

Ces travaux ont permis, d'une part de préciser les enjeux majeurs auxquels cette initiative doit répondre et, d'autre part de mettre en évidence que les défis médicaux, sociaux, économiques, scientifiques, techniques, éthiques et juridiques à relever pour atteindre ce but sont considérables (1.1). L'enjeu représenté par le développement de la médecine génomique avec l'intégration de l'outil du séquençage de très haut débit dans le parcours de soins nécessite ainsi des moyens et

un engagement de l'État à la hauteur des défis identifiés (1.2).

Un Plan Médecine génomique transformant et ambitieux, défini sur une période de 10 ans, est proposé (parties 2 et 3) ; il apporte à la demande du Premier ministre une réponse globale intégrant les patients, nos systèmes de soins, de recherche et de formation et le tissu économique national. Des initiatives similaires, portées au plus haut niveau par le Premier ministre britannique David Cameron et le président Barack Obama sont en cours au Royaume-Uni (plan « 100 000 génomes ») et aux États-Unis dans un contexte où plusieurs autres pays en Europe ont déjà entrepris de faire entrer la médecine génomique dans leur système de santé selon différentes modalités (Allemagne, Estonie, Pays-Bas, Slovénie). **Pour positionner la France dans cette compétition mondiale et ne pas prendre de retard préjudiciable à notre économie et notre système de santé, il est proposé que ce plan aux enjeux multiples pour la France (santé, industrie, recherche) soit placé sous la responsabilité du Premier ministre et sa coordination confiée à Aviesan en associant l'ensemble des parties prenantes.**

## 1.1 L'introduction du séquençage génomique dans le parcours de soins répond à des enjeux majeurs pour notre pays

### 1.1.1 L'accès à la médecine génomique, un enjeu de santé publique

Les bénéfices des technologies de séquençage de nouvelle génération sur des « panels »<sup>2</sup> de gènes et d'exomes<sup>3</sup> à moyen/haut débit, en particulier en matière de diagnostic, sont aujourd'hui bien démontrés pour les patients dans les domaines des maladies rares et de la cancérologie (annexe 10).

Dans le champ des maladies rares, ces technologies permettent d'une part l'identification de variations nucléotidiques (*Single Nucleotide Variations*, SNV) rares et des remaniements génomiques (*Copy Number Variations*, CNV<sup>4</sup>) à l'origine de pathologies et, d'autre part d'accéder à la comparaison des génomes familiaux, source majeure d'une amélioration diagnostique.

En cancérologie, elles offrent la possibilité pour chaque patient de réaliser un nombre d'analyses élevé (tissu sain, tumeurs à différents stades, cellules tumorales circulantes, ...) et de considérer simultanément un ensemble de marqueurs nosologiques, pronostiques et théranostiques<sup>5</sup> conduisant ainsi à une optimisation drastique des choix thérapeutiques pour une efficacité maximale des traitements et une limitation des effets secondaires graves parfois associés.

Pour les maladies communes, dans lesquelles des facteurs génétiques complexes interviennent, les technologies de séquençage ont d'ores et déjà

permis de considérer l'association entre certaines variations génétiques et des profils de réponse aux traitements très différents, le rôle d'un nombre important de gènes dans des pathologies comme le diabète (40 à 80 gènes selon les formes de diabète) et plus récemment, dans le cadre de travaux de recherche, l'implication de variations nucléotidiques rares (SNV) dans la survenue de certaines pathologies.

Le recours au séquençage à très haut débit, déployé à grande échelle, permettra d'une part de rendre accessible cette approche à tous les patients susceptibles d'en retirer un bénéfice et d'autre part d'intégrer en routine l'analyse du génome du patient afin de renforcer de manière considérable la qualité des diagnostics et des orientations thérapeutiques (annexe 10).

Pour les maladies rares, outre une qualité accrue des séquences et de l'information recueillie, l'exploitation du génome permettra l'identification de mutations responsables qui n'auraient pu être détectées sur des panels ou en exome.

En cancérologie, la combinaison des informations apportées par l'analyse du génome (détection des réarrangements, etc.), le séquençage à haute profondeur de l'exome, la prise en compte du transcriptome<sup>6</sup>, et le dossier clinique donnera une nouvelle dimension aux diagnostics réalisés et orientations thérapeutiques choisies. L'objectif de séquençage de 60 000 tumeurs prévu en 2019 dans le Plan Cancer 3 ne semble, par ailleurs, atteignable que dans le cadre du développement de cette initiative.

Dans le champ des maladies communes, si les technologies de séquençage confirment la complexité de telles pathologies, elles ouvrent également la voie à une meilleure compréhension

<sup>2</sup> Un « panel » est un ensemble de gènes (de 10 à 100) dont l'implication dans des maladies a déjà été démontrée.

<sup>3</sup> L'exome est la partie du génome (environ 1,5 %) constituée par les exons, c'est-à-dire les segments des gènes transcrits en ARN messagers, codants les protéines, produits fonctionnels soutiens de la structure et de l'activité cellulaire.

<sup>4</sup> Le CNV est une forme particulière de polymorphisme dans lequel le nombre de copies d'un même gène dans le génome est variable entre les individus.

<sup>5</sup> Un marqueur théranostique permet d'orienter le traitement d'un patient.

<sup>6</sup> Le transcriptome est l'ensemble des ARN issus de la transcription du génome.

et classification de ces maladies et par voie de conséquence à leur traitement. Ainsi, l'exploration génomique, en offrant la possibilité de définir signatures génétiques et biomarqueurs, apparaît comme un outil pertinent de raffinement et de renouvellement des cadres nosologiques et d'orientation vers des choix thérapeutiques précis et adaptés.

### **L'utilisation en routine clinique de données génomiques et leur interconnexion au dossier**

#### **1.1.2 La médecine génomique, un enjeu de compétition internationale**

Soutenu par des plans nationaux, les États-Unis, le Royaume-Uni et la Chine, en particulier, investissent sur ce secteur et ont mis en place une véritable stratégie nationale pour mobiliser et soutenir leurs plus grands acteurs industriels, afin de déployer des solutions technologiques innovantes pour répondre aux défis posés par le séquençage très haut débit à grande échelle et la gestion de masses considérables de données.

La France accuse aujourd'hui, dans le domaine de la médecine génomique, un retard sensible face à ces pays qui disposent d'ores et déjà d'infrastructures nationales capables de réaliser des dizaines de milliers d'analyses annuelles (notre capacité est estimée aujourd'hui à 20 000 exomes et 10 000 génomes par an). Ces centres s'appuient sur des partenariats industriels ambitieux (Amazon, Illumina, industrie pharmaceutique, etc.) qui dessinent une filière industrielle dans le champ de la médecine génomique auquel les entreprises

**clinique**, auront à terme un impact considérable sur les pratiques médicales avec des approches thérapeutiques plus précises et plus efficaces, limitant les effets secondaires et assurant une qualité accrue de la prise en charge des patients. Le développement de cet outil et son déploiement à travers un dispositif capable de le rendre accessible à un très grand nombre de patients apparaît pleinement justifié.

spécialisées dans les données massives, Google, Apple, Facebook, Amazon, Microsoft, Samsung (GAFAMS), s'intéressent de plus en plus en cherchant progressivement à imposer des standards associés aux données produites leur procurant un avantage compétitif majeur. Dans ce contexte, il s'agit d'éviter que la France perde une opportunité unique de développer une filière industrielle de haute valeur stratégique, médicale, scientifique et économique associée au développement de cette initiative (1.1.3) auquel s'ajoutera un risque, à terme, de dépendance technologique.

Par ailleurs des pays européens, Allemagne, Estonie, Pays-Bas, Slovénie, ont déjà entrepris d'intégrer la médecine génomique dans leur système de santé augmentant le risque de voir se développer, à terme, une rupture d'équité des français devant notre système de soins, avec des patients qui iront rapidement chercher ces services à l'étranger.

#### **1.1.3 Un secteur représentant un enjeu économique majeur avec des économies massives pour notre système de soins et les retombées d'une nouvelle filière**

- Les réductions de coûts pour notre système de soins sont potentiellement considérables et devraient être accompagnées de bénéfices socio-économiques induits importants grâce à une amélioration significative de l'espérance de vie en bonne santé.

Pour les maladies rares, l'impact attendu est associé à la réduction de l'errance diagnostique (diminution du nombre de bilans diagnostiques

inutiles et onéreux, réduction des délais des analyses), l'optimisation de la prise en charge et de la stratégie thérapeutique (cas des maladies métaboliques) permettant la prévention de la maladie ou de ses complications.

Dans le domaine du cancer, le bénéfice est lié d'une part à la réduction des coûts thérapeutiques (prescription inappropriée de thérapies ciblées inefficaces, coûts générés par les effets secondaires

qu'il faut également traiter) et d'autre part à l'impact socio-économique que représente de nombreuses années de vie gagnées. Il devrait être particulièrement significatif pour les nouveaux traitements ciblés d'immunothérapie actuellement efficaces pour 30 à 40 % des patients traités. Dans tous les cas, l'identification de marqueurs spécifiques permettra de mieux cibler les traitements, réduisant ainsi les coûts engendrés par des traitements inappropriés et leurs effets secondaires potentiels.

Les maladies communes représentent de lourds enjeux en termes de morbi-mortalité et de coûts pour le système de soins. À ce jour, il n'existe pas de critères de diagnostic de maladies communes basés sur le séquençage du génome conduisant à des traitements différentiels, alors même que les profils de réponse aux traitements sont très différents et conduisent parfois à une certaine phase d'errance thérapeutique. Les outils de

la médecine génomique devraient permettre à terme de préciser les étiologies de ces maladies et contribuer ainsi à identifier les traitements les plus appropriés. L'impact se mesurera par une meilleure prise en charge, un diagnostic plus précis, et une stratégie thérapeutique plus adaptée.

- Les nombreux défis technologiques à relever, nécessaires pour disposer des solutions et équipements afin d'atteindre en particulier une puissance informatique inusitée en termes de stockage et de calcul, demande la constitution d'une véritable filière industrielle, nouvelle source de développement économique et d'emplois, capable de répondre aux besoins en innovation et de soutenir la montée en puissance du dispositif. Elle concerne, à côté des acteurs traditionnels de la santé, du médicament, de l'imagerie, des dispositifs médicaux et équipements scientifiques..., les industriels des technologies de l'information, du Big Data, des objets connectés et de la E-médecine.

## 1.2 La France possède de nombreux atouts pour atteindre un tel objectif mais la mobilisation de tous les acteurs ainsi que des investissements nécessaires ne peuvent être garantis que grâce à un engagement fort de l'État

Afin d'atteindre cet objectif notre pays peut s'appuyer sur :

- un système de soins structuré et de très grande qualité auquel s'ajoute le développement de cohortes populationnelles et de patients très variées et cliniquement bien caractérisées dans les champs des maladies rares, de la cancérologie et des maladies communes. Ces cohortes constituent un outil essentiel pour soutenir le développement de cette initiative sur ces différents champs ;
- des réseaux nationaux et des structures spécialisées de prise en charge des patients (la filière de santé maladies rares, les laboratoires de diagnostic moléculaire, le parcours de soins structuré en cancérologie, et les plateformes de génétique moléculaire des cancers), ainsi qu'une grande expérience en matière de mise en œuvre de plans santé<sup>7</sup> (Cancer, Maladies rares, Maladies neurodégénératives) ;
- un lien entre la clinique et la recherche qui est, de longue date, partie intégrante de l'organisation de la prise en charge en France, ce qui constitue un atout pour le développement de la médecine génomique ;
- la présence sur notre territoire d'industriels de grande qualité ainsi que de PME innovantes. Une cinquantaine de sociétés ont été identifiées dans le périmètre de la médecine génomique. Les contacts établis pendant les travaux prépa-

<sup>7</sup> Dans le champ des maladies rares, l'organisation en plan mise en place en France a été pionnière et constitue un exemple, largement cité ; de même dans le domaine du cancer, avec en particulier, le soutien polyvalent de l'Institut national du cancer (INCa).

ratoires menés avec certains acteurs industriels ont d'ailleurs permis de mesurer leur réel intérêt pour cette initiative. C'est en particulier le cas des sociétés associées aux aspects informatiques de traitement et analyses des données, secteur dans lequel la France dispose de nombreux atouts (Dassault Systèmes, Orange, Atos/Bull, CAP/SOGETI, etc.) ;

- un appareil de recherche compétitif au plan international qui permettra de répondre aux nombreux enjeux et défis associés à ce projet dans les domaines technologiques et cliniques (micro fluidique, sécurisation des données, traitement et exploitation des données massives recueillies, modélisation, interprétation biologique et médicale, essais cliniques...). Par ailleurs, des équipes de recherche nationales dans le secteur de sciences humaines et sociales, bien reconnues au niveau international, pourront appuyer la mise en œuvre de cette initiative en analysant les enjeux éthiques et sociétaux complexes que le développement et l'utilisation de ces technologies vont rapidement poser.

Néanmoins, une mobilisation coordonnée de l'ensemble des acteurs évoqués conditionne la réussite de cette initiative et ne peut être achevée qu'avec l'intervention de l'État.

Les infrastructures et équipements à développer sur le territoire (centres de séquençage, structures de stockage et d'exploitation des données) supposeront une phase initiale d'investissement très importante. Cet engagement de l'État sera indispensable pour créer un effet de levier suffisamment important afin de mobiliser les partenaires industriels (sciences et technologies de l'information et de la communication – STIC, santé) parties prenantes. L'intégration pérenne de ce nouvel outil dans le système de soins nécessitera la mise en place d'un modèle économique qui dépendra largement des conditions de prise en charge financière par l'Assurance maladie et qui intégrera les économies réalisées en diminuant l'errance diagnostique, les effets secondaires, avec une amélioration de l'efficacité thérapeutique obtenue par une meilleure orientation initiale.

Il a été observé que le projet « 100 000 génotypes » doté de 300 millions de livres, lancé par le gouvernement britannique en décembre 2014 a induit un effet attractif très important vis-à-vis des industriels de la santé avec de multiples partenariats développés avec ces entreprises.

Enfin, vis-à-vis des patients, de leurs associations et de la population, l'intervention et l'ambition affichée de l'État dans ce domaine avec une coordination transparente de l'ensemble des acteurs sont de puissants leviers de confiance et de mobilisation.

Un plan, soutenu et piloté par l'État, impliquant l'ensemble des acteurs évoqués, apparaît déterminant pour garantir la prise en compte de ces différentes dimensions, concrétiser la mise en œuvre de cet outil et positionner notre pays parmi les leaders en la matière.



# 2 LES OBJECTIFS VISÉS PAR LE PLAN

## 2.1 Un changement de paradigme pour notre système de soins

L'objectif est de placer d'ici dix ans la France dans le peloton de tête des grands pays dans le champ de la médecine génomique. Le nouveau modèle qui sera introduit est basé sur le partage des données de chacun, collectées nationalement, au bénéfice du plus grand nombre avec des gains majeurs en matière diagnostique et thérapeutique.

Le plan ambitionne à terme que, sur tout notre territoire, l'ensemble des patients concernés par des cancers, maladies rares ou communes, bénéficié d'un accès privilégié et inscrit dans le parcours de soins, à la médecine génomique fondée sur le séquençage de son génome associé en fonction des besoins à l'analyse d'exomes et de transcriptomes.

Cette initiative, à la différence de celles développées notamment au Royaume-Uni et aux États-Unis, s'appuie sur une démarche originale avec une ambition unique combinant plusieurs objectifs d'intérêts croisés déclinés ici en fonction des bénéfices apportés par le dispositif une fois celui-ci déployé.

### Pour les patients :

- un diagnostic et/ou un traitement s'appuyant sur l'intégration de ses données génomiques à l'ensemble des données cliniques classiques, et sur une organisation de l'expertise pour l'interprétation ;
- une prise en charge adéquate par le système de soins au regard de l'information qui lui est due dans le respect des règles éthiques incluant le consentement, la question des découvertes secondaires d'intérêt médical et du rendu de résultat, le partage et la sécurité des données ;
- une capacité de dialogue avec et au travers d'associations avec une offre concomitante d'éducation à la santé au regard de la médecine génomique, à tous les niveaux concernés.

### Pour les médecins-praticiens :

Des informations et des outils qui leur permettront d'améliorer de manière considérable leurs diagnostic, pronostic et suivi thérapeutique, au bénéfice des patients, avec :

- un socle d'indications validées sur lesquels ils pourront assurer leur prescription en matière d'analyse génomique ;
- un usage du dossier électronique du patient contenant, associé aux données génomiques, l'ensemble des données cliniques le concernant ;
- des services dédiés leur assurant l'accès :
  - aux résultats issus des analyses génomiques réalisées *in silico*, avec l'identification de variations génétiques présentant une signification biologique potentielle au regard de la pathologie considérée ;
  - à des outils d'aide à la décision en matière de diagnostic et pronostic ;
  - à des outils spécifiques contribuant à l'élaboration de stratégies thérapeutiques.

### Pour le système de soins :

L'organisation choisie permettra, à l'horizon 2020, l'équipement de l'ensemble du territoire national, de plateformes génomiques, répondant aux critères de qualité et de sécurité, permettant la prise en charge d'une fraction significative de patients avant de couvrir plus largement les besoins nationaux à l'horizon 2025 (2.2).

Cette organisation pragmatique permet :

- le déploiement local des plateformes assurant le diagnostic auprès des centres de prises en charge des patients ou des échantillons adressés, sur un mode réglementaire et sécurisé ;

- la mise en réseau de ces plateformes dans un système centralisé de collection des données (CAD, collecteur de données) répondant aux exigences technologiques de sécurité, de puissance de stockage et de calcul nécessaires.

Des économies considérables pour le système de soins pourront être générées par cette organisation auxquelles s'ajouteront les bénéfices socio-économiques induits.

#### **Pour le système de recherche :**

- un volume de données et une puissance d'analyse considérablement accrus pour établir, d'une part des signatures et des biomarqueurs génétiques à des fins de diagnostic et de pronostic et, d'autre part, identifier des gènes ou d'autres entités moléculaires intervenant dans le mécanisme des pathologies, les résistances aux traitements choisis ou effets adverses associés ;
- de nouvelles relations entre le soin et la recherche basées sur des échanges permanents

nourrissant la production de connaissances et la validation clinique. L'analyse des initiatives lancées au Royaume-Uni, en Estonie, aux Pays-Bas et aux États-Unis, montre clairement que le développement de la médecine génomique s'appuie sur un système hybride soin/recherche.

#### **Pour l'économie nationale :**

- la création d'une filière industrielle intégrée dédiée à la médecine génomique en matière d'instrumentation et de technologies de l'information qui pourra également irriguer d'autres champs de la santé ;
- pour les industriels de santé « pharma » et sociétés de biotechnologies, des services permettant la définition de tests compagnons, une conception des essais thérapeutiques mieux ciblée grâce à la puissance analytique développée accompagnée d'une pharmacovigilance plus efficace.

## **2.2 Les objectifs opérationnels aux horizons 2020 et 2025**

L'objectif est de disposer, à l'horizon 2020, d'une chaîne opérationnelle avec un socle d'indications élargi et une capacité de séquençage adossée à une douzaine de plateformes permettant la prise en charge d'un volume de patients ciblés :

- pour les maladies rares : un minimum de 20 000 patients par an soit, avec les familles, 60 000 génomes<sup>8</sup> ;
- pour les cancers, où la priorité sera donnée aux patients métastatiques/réfractaires au traitement, environ 50 000 patients soit 175 000 équivalent génomes<sup>9</sup>.

Au-delà de 2020, grâce à la dynamique impulsée, une montée en puissance progressive est attendue en termes d'indications et de nombre de patients en particulier grâce la prise en considération de maladies communes. L'objectif, à l'horizon 2025, est de répondre aux besoins d'une fraction substantielle des patients concernés sur notre territoire.

<sup>8</sup> Étude des trios parents-enfant.

<sup>9</sup> Les volumes des séquences d'exomes et des transcriptomes réalisés sont exprimés avec une unité volume représentée par un équivalent génome.

# 3 PRÉSENTATION D'UN PLAN D'ACTION FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025

Le plan dont les principales mesures sont présentées ici, est fondé sur l'investissement et la mobilisation d'un grand nombre d'acteurs. Visant simultanément les cancers, maladies rares et maladies communes, il a pour ambition de mettre en œuvre un **parcours de soins générique** en médecine génomique, commun à tous les patients quelle que soit la pathologie.

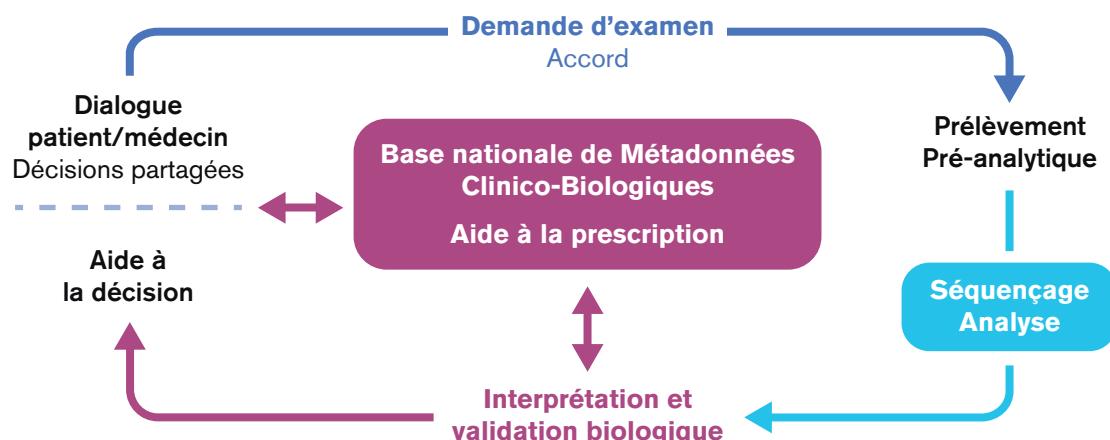
Le plan s'organise selon trois grands objectifs avec une série de mesures qui permettent :

- de mettre en œuvre les instruments du parcours de soins génomique (objectif n°1) ;
- d'assurer le déploiement opérationnel et la montée en puissance du dispositif dans un cadre technique et éthique sécurisé (objectif n°2) ;
- de développer des outils de suivi et de pilotage afin de réaliser les adaptations nécessaires du plan durant sa mise en œuvre tout en s'assurant de l'adhésion du public (objectif n°3).

Axe structurant du plan, le **parcours de soins générique** (figure ci-dessous) est conçu autour du couple patient/médecin depuis la demande d'examen jusqu'au rendu des conclusions par celui-ci. Ce parcours peut être décrit en cinq grandes étapes fonctionnelles représentées schématiquement ci-dessous.

- **Étape 1** : la prescription établie par le praticien s'inscrit dans le contexte d'un dialogue entre celui-ci et le patient et implique son consentement éclairé écrit et préalable.
- **Étape 2** : le prélèvement d'échantillons est suivi d'une phase pré-analytique avec la préparation des acides nucléiques et leur qualification.
- **Étape 3** : le traitement des échantillons pour le séquençage est suivi d'une première exploitation fondée sur l'alignement des lectures sur un génome de référence permettant d'identifier et de qualifier les variations de séquence observées.
- **Étape 4** : une analyse *in silico* des données issues des plateformes est réalisée grâce à des outils de classification, modélisation et d'interprétation avec l'intervention d'un expert biologiste qui valide leur signification biologique/physiopathologique avant la rédaction d'un compte-rendu.
- **Étape 5** : la transmission du résultat au médecin prescripteur. En fonction des orientations de la prescription (diagnostic, pronostic, théranostic), le médecin prescripteur peut s'appuyer sur des outils *in silico* d'analyse et d'aide à la décision complémentaires, adossés au CAD, pour affiner les conclusions qu'il délivrera au patient.

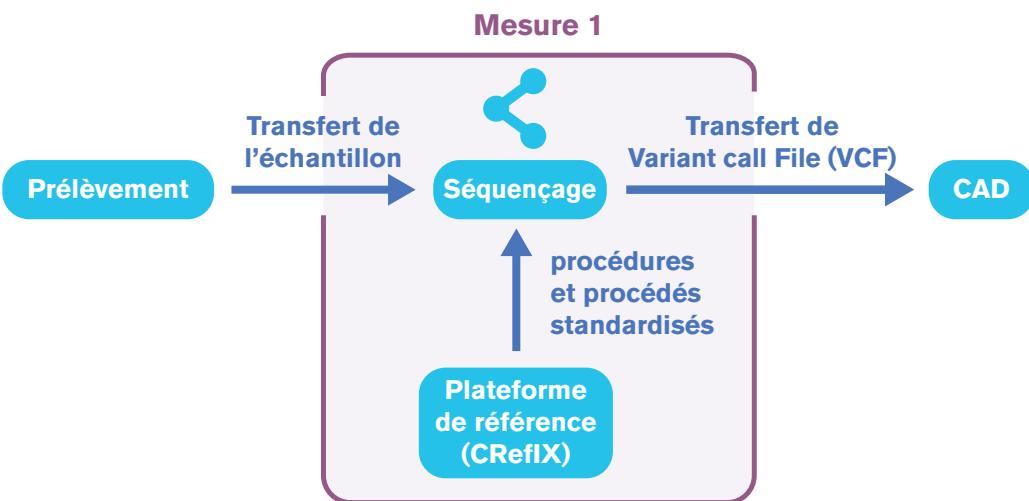
## Parcours générique : demande d'examen, préanalytique, analytique, interprétation biologique, rendu



## Objectif n°1 : mettre en œuvre les instruments du parcours de soins génomique

### Mesure 1 : Doter notre pays des capacités en séquençage très haut débit à la hauteur des objectifs visés

Cette mesure vise à la mise en place de plateformes de séquençage sur l'ensemble du territoire national, avec une montée en puissance tout au long de l'avancée du plan.



#### Action

Déployer un réseau de douze plateformes de séquençage à très haut débit à l'horizon 2020 assurant l'ensemble des fonctions décrites associées à la troisième étape du parcours. Un cahier des charges précisant les conditions d'implantation des plateformes sera élaboré au printemps 2016 et la sélection des sites sera réalisée en septembre 2016. Le calendrier de mise en œuvre des plateformes prévoit trois installations dès la fin 2016, puis trois par an entre 2017 et 2019.

#### Description

Ce réseau de plateformes, organisé selon un mode industriel, aura une capacité de production de l'ordre de 20 000 génomes par an et par plateforme à horizon 2020. Une plateforme type réunira une équipe d'une quinzaine de personnes et sera structurée avec :

- un environnement dédié au séquençage : génome entier, exome, RNA-Seq<sup>10</sup> (la technologie déployée sera préalablement testée et validée dans le cadre d'une plateforme de référence dans le Centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert – CRefIX<sup>11</sup>, mesure 3) ;

<sup>10</sup> *RNA sequencing*, séquençage du transcriptome.

<sup>11</sup> En 2015, le standard des techniques de très haut débit pour génome entier est représenté par la plateforme HiSeq Xten d'Illumina, capable de générer 10 x 1,8 Tbases en 3,5 jours, c.-à-d. 18 000 génomes humains par an (30x). La société Complete Genomics (filiale du BGI) a annoncé le lancement d'une plateforme concurrente nommée «revolocity», orientée vers le très haut débit pour la clinique (exomes, génomes, RNA-Seq), capable de produire entre 10 000 génomes (50x) et 30 000 génomes/an. Dans le futur (4-5 ans), des nouvelles technologies, dites de troisième génération, devenues suffisamment robustes et fiables pourront prendre leur place en clinique/diagnostic. Les très longues lectures directes, sans amplification (molécule unique), permettront probablement d'obtenir des informations plus fines (épigénomique), structurelles (haplotypes), à partir de toutes petites quantités de matériel. Les lectures se feront en temps réel donc seront potentiellement très rapides (voir également mesure 3).

- des moyens en calcul associés (évalué à 2 000 cœurs et une dizaine de To de mémoire vive<sup>12</sup>) avec les logiciels nécessaires pour la gestion et le contrôle de l'ensemble des procédures liées au séquençage (systèmes de gestion et de suivi des échantillons et séquences, contrôle qualité des séquences, contrôle et gestion des flux), et un premier niveau d'analyses bioinformatiques avec l'identification des variants (alignement à un génome de référence et appel de variants pour identifier des SNV, CNV et SV). Ces données seront ensuite systématiquement envoyées au collecteur analyseur de données (CAD, mesure 2).
- la conservation et l'archivage des données produites en double exemplaire. La volumétrie de données générées dépendra du type d'analyse et peut s'estimer en moyenne à 3,5 Pb/an<sup>13</sup> par centre d'acquisition. En termes d'archivage, ce chiffre est à multiplier par deux pour des raisons de sécurisation.

Les questions liées à la normalisation et à la standardisation des procédés et protocoles, à la sécurité et aux problèmes éthiques associés seront également pris en compte avec un environnement réglementaire adapté (mesures 8 et 9).

## Calendrier

### Élaboration du cahier des charges des plateformes et sélection des sites

#### Mise en œuvre des trois premières plateformes

**2016** Choix des technologies de séquence, définition de l'architecture de stockage et de calcul qui sera déployée (calculateur à mémoire partagée, cluster de calcul...), spécification des logiciels (achat des licences, conformité logicielle)

### Déploiement des solutions matérielles et logicielles spécifiées sur les trois premières plateformes

Installation des logiciels d'alignement et d'annotation automatique de variants (premier niveau d'analyse de données)

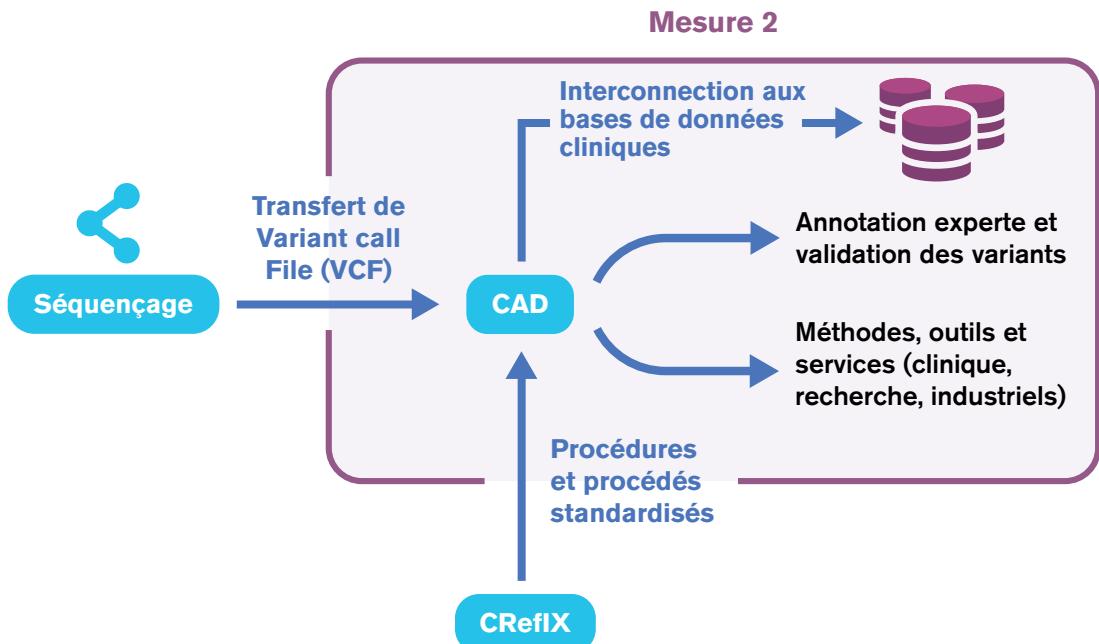
**2017** Installation des logiciels de collaboration avec le CAD  
Envoi des premières données vers le CAD parallèlement mis en service  
Certification de la plateforme en tant qu'hébergeur de données de santé  
Démarrage de la production en lien avec le CAD

**2017-2020** **Déploiement des neuf autres plateformes**

<sup>12</sup> La capacité de calcul est mesurée par le nombre de processeurs/cœurs et la taille de la mémoire vive pour le calcul matriciel de grande taille.

<sup>13</sup> 2,5 Pb (Peta=10<sup>15</sup>) pour le cancer (160 000 patients x 500 Gb par patient x 3,2 «équivalents génome entier-30X») et 1 Pb pour les maladies rares (60 000 patients x 1 «équivalents génome entier-30X» x 150 Gb par patient). Il est trop tôt pour préciser les maladies communes à ce stade.

## Mesure 2 : Disposer des outils nécessaires pour traiter et exploiter le volume de données générés avec la création d'un collecteur analyseur de données (CAD)



L'étape 4 du parcours de soin est conditionnée par la capacité à traiter, analyser et exploiter un volume de données inusité jusqu'à présent. Relever ce défi suppose d'associer un ensemble d'outils permettant d'accéder, dans un environnement hautement sécurisé en termes de stockage et d'archivage, à l'ensemble des données génomiques, cliniques, des patients et de les intégrer dans le cadre de services dédiés au praticien et à l'ensemble des professionnels de santé concernés (étape 5). Cette mesure consiste à mettre en place un centre à vocation nationale, de stockage de données, associé à une infrastructure de calcul intensif, répondant aux exigences réglementaires et de sécurité. Dans le cadre de la montée en puissance progressive prévue du dispositif, la mise en œuvre de services spécifiques à destination des chercheurs et industriels de santé leur permettra d'exploiter l'énorme potentiel représenté par les données et les informations qui s'accumuleront dans les prochaines années, dans le respect des règles de confidentialités.

### Action

Déployer un centre de calcul intensif à vocation nationale avec une mise en service fin 2017 afin

d'offrir les premiers services à destination des professionnels de santé dans le cadre du parcours de soins. Le CAD sera basé à Paris en lien avec une université pour faciliter la mise en œuvre de formations adaptées (mesure 7).

### Description

Ce centre est un élément essentiel du projet autour duquel s'articule le réseau de plateformes présenté (mesure 1).

Le CAD proposera de multiples fonctionnalités :

- **Hébergement des données issues des plateformes de production** (les variants identifiés et annotés de manière automatique). Le CAD aura une capacité de stockage nominale de l'ordre de 70Pb/an.
- L'interconnexion et l'interfaçage avec des bases de données cliniques nationales (DMP<sup>14</sup>, DCC<sup>15</sup>) pour l'appariement des données et l'interconnexion aux bases de données internationales.

<sup>14</sup> Dossier médical personnel.

<sup>15</sup> Dossier communicant de cancérologie.

- Des capacités importantes de calcul<sup>16</sup> (partenariat mis en place avec le Très Grand Centre de calcul – TGCC – du CEA pour le calcul intensif), d'analyse, de fouille et d'aide à l'interprétation des données permettant de proposer différents services et partenariats à destination : des professionnels de santé (validation *in silico* et par un réseau de référents experts – étape 4 –, outils de fouille, de comparaison et d'interprétation *ad hoc* en fonction des orientations de leur prescription – étape 5 du parcours), de la recherche (bioinformatique, biologie, clinique, santé

publique), de l'industrie (études de faisabilité d'essais cliniques, conception d'essais plus ciblés, assistance au recrutement de patients par identification de signatures et biomarqueurs génétiques, pharmacogénétique).

Le cadre réglementaire du CAD sera traité dans la mesure 9 et permettra de co-construire entre acteurs publics, acteurs associatifs représentant les patients et acteurs industriels un modèle public-privé d'exploitation. Une articulation sera mise en place pour permettre aux acteurs industriels l'intégration de services.

## Calendrier

*Un scénario de calendrier plus détaillé est proposé en annexe 9.*

---

### Étude de faisabilité (architecture informatique, aspects organisationnels et réglementaires, sécurisation) afin de dimensionner le CAD et de préciser le cahier des charges

**2016** Définition et précision des choix pour l'architecture de stockage, de calcul, protocoles hébergement, anonymisation, de standards et sécurisation des données. Définition des protocoles d'échanges avec les plateformes, schéma d'organisation, statut, gouvernance, modèle économique, identification des différents utilisateurs du CAD, qualification des réseaux d'experts et modalités d'expertises du CAD.

---

### Déploiement des solutions matérielles et logicielles spécifiées

**2017** Industrialisation des spécifications logicielles qui seront déployées au niveau des centres de production, des logiciels d'annotation automatique (premiers services d'analyse de données), certification et agrément du CAD (hébergeur de données de santé), intégration au niveau du CAD des données issues des plates-formes, accessibilité du CAD aux premiers utilisateurs.

---

### Mise en œuvre des premiers logiciels d'analyse de variants certifiés

**2018** Mise en place d'un outil d'échange dynamique entre le CAD et les sources de données cliniques identifiées, premiers appariements avec les données cliniques pour permettre de débuter les analyses intégrant les données cliniques.

---

### Implémentation de nouveaux protocoles d'annotation phénotypiques en fonction des indications établies

**2020** Appariement et fouille de données pour des annotations génétiques et phénotypiques

---

<sup>16</sup> Une étude de faisabilité initiale précisera le besoin en capacité de calcul et les choix technologiques. Une capacité initiale de 4096 coeurs et 16To suivie d'une montée en charge très significative sur cinq ans est anticipée.

## **Mesure 3 : Permettre l'intégration et l'exploitation des données du patient dans le parcours de soins**

Les données cliniques et génomiques du patient doivent être intégrées dans un dossier dématérialisé afin d'être disponibles et utilisables par l'ensemble des acteurs du parcours de soins. Il convient de s'appuyer notamment sur le dossier médical personnel du patient existant (DMP) et sur le dossier communiquant utilisé en cancérologie (DCC). Ces outils sont encore en cours de déploiement, un des objectifs est de relever le défi de l'interconnexion au CAD des dossiers cliniques, répartis dans des centres de soins, la plupart du

temps dans des systèmes non-interopérables. La réalisation de cette mesure est prioritaire afin d'intégrer et exploiter les données des patients, conditions indispensables à la mise en œuvre du parcours de soins.

### **Action**

Généraliser et standardiser le DMP et le DCC pour le cancer afin de permettre l'interconnexion et l'appariement des données génomiques du CAD avec les données de soins.

## Objectif n°2 : Assurer le déploiement opérationnel et la montée en puissance du dispositif dans un cadre technique et éthique sécurisé

### Mesure 4 : Mise en place d'un Centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (CRefIX) permettant d'assurer les développements technologiques, informatiques indispensables à la mise en œuvre du parcours

La réalisation de l'objectif n°1 essentiel pour la mise en œuvre du parcours de soins s'appuie sur les deux outils centraux décrits dans les mesures 1 et 2 : un réseau de plateformes de séquençage à très haut débit articulé à un collecteur national analyseur de données.

La mise en œuvre opérationnelle de ces outils et de l'ensemble du dispositif permettant d'assurer un parcours de soins opérationnel, capable d'intégrer de manière dynamique et évolutive les innovations et de développer une expertise construite autour de l'exploitation des données, dépend de plusieurs éléments interdépendants :

- la définition et la validation des outils et procédures nécessaires au fonctionnement des plateformes et du CAD avec la mise en œuvre des interfaces pour leur déploiement ;
- la réalisation de projets pilotes (mesure 5) destinés à identifier et à lever les verrous technologiques posés en particulier par les volumes d'information mis en jeu ainsi que par le traitement et l'exploitation des données générées ;
- l'intégration de capacités d'innovation issues des activités de recherche académique qui permettront de garantir un haut niveau de recherche et développement ;
- la prise en compte de l'état de l'art et des perspectives d'innovation des acteurs industriels de la filière en devenir ;
- la mise en place de partenariats stratégiques avec des acteurs émergents et des leaders industriels internationaux (comme cela a été fait au Royaume-Uni en considérant l'implantation massive de certaines technologies du haut débit).

#### Action

**Créer un Centre de référence technologique, d'innovation, et de transfert (CRefIX) à vocation nationale** pour répondre aux différentes exigences affichées lors de l'initiation du projet en intégrant les actions clés évoquées avec tous les acteurs nécessaires.

Il constituera en lui-même un élément important du dispositif dans sa dimension de référence et d'expertise au niveau national. Il permettra de préparer les futures évolutions et innovations technologiques, de développer les procédés et d'harmoniser protocoles et méthodes avant d'assurer leur déploiement et mise en production. Les projets d'innovation seront le fait de partenariats public-privés dans le contexte de la constitution d'une nouvelle filière associée. Le déploiement et l'intégration de nouvelles pratiques s'accompagneront de formations spécifiques en articulation avec les évolutions réglementaires et éthiques nécessaires (mesures 7 et 8).

#### Description

Le CRefIX aura une fonction de référence avec un transfert sur les plateformes de séquençage et au CAD, des procédures, nouveaux outils et technologies développés dans le contexte d'une standardisation des procédés et protocoles dont il assurera le déploiement et la mise en production en garantissant la formation des personnels opérant sur les plateformes et sur l'ensemble du parcours de soins (annexe 11).

Le CRefIX sera mis en œuvre à partir des centres de compétence académiques et au travers des partenariats public-privés avec des acteurs nationaux clés (mesures 7, 9 et 10). Organisé autour de deux sites, les aspects associés au séquençage

seront basés à Évry au Genopole et au sein du CEA tandis que les aspects associés au numérique seront basés à Paris et associeront l'Inserm, l'Inria (Institut national de recherche dédié au numérique), les universités, les industriels STIC...

En matière de R&D, il contribuera au développement et à l'intégration d'innovations sur l'ensemble de la chaîne, depuis le prélèvement, la préparation des échantillons et le séquençage, jusqu'à l'analyse et l'interprétation des données. Il assurera la mise en place et la standardisation des procédés et protocoles qui seront déployés au sein du réseau de plateformes et du CAD.

Le CRefIX accueillera une plateforme de référence pour le séquençage dès 2016. Celle-ci, dans le cadre de sa mission, prendra en charge le séquençage des projets pilotes proposés (mesure 5) afin d'identifier les verrous, tester des solutions et assurer les développements technologiques nécessaires à tous les niveaux pertinents de la chaîne dans le parcours avant le transfert de cette

expertise de manière séquentielle aux plateformes de séquençage qui répondront au cahier des charges réglementaires.

Son activité s'inscrira dans un schéma évolutif et adaptatif qui permettra d'intégrer de nouvelles technologies afin d'éviter des phénomènes d'obsolescence et de pertes de compétitivité tout en assurant des transitions qui ne compromettent pas le service fourni aux patients dans le parcours de soins.

Dans la dimension partenariale attendue (annexe 9), il aura une mission de transfert dont les conditions, en particulier en matière de valorisation, seront définies en amont avec les partenaires industriels. Par ailleurs, il contribuera également à innover sur de nombreux sujets au croisement de questions éthiques, sociales et réglementaires que soulèvent l'intégration de la médecine génomique dans notre système de soins (mesure 9).

## Calendrier

*Un scénario de calendrier précis est proposé en annexe 11 pour les logiciels.*

<b>2016</b>	<b>Mise en place du CRefIX :</b> installation d'une plateforme prototype au Centre national de génotypage (CNG) au CEA à Évry, choix des standards (séquençage) à mettre en œuvre, participation à l'élaboration des standards d'échanges des informations aux plans européens et internationaux, tests des logiciels
<b>2017</b>	<b>Prototypage, tests et standardisation des premiers logiciels d'annotation de variants</b> à partir des solutions disponibles au niveau académique pour une utilisation en routine clinique dans le parcours de soins, conformité avec le cycle de vie des données non NGS
<b>2018</b>	<b>Optimisation du stockage du CAD</b> (nouveaux modèles de système de gestion de bases de données spécifiques pour le stockage, l'indexation et l'interrogation des variants annotés)  Définition des standards d'interopérabilité pour l'appariement des données avec d'autres types ou sources de données  Mise en œuvre des premiers outils logiciels pour l'appariement des données génomiques et cliniques  Mise en œuvre des premiers logiciels d'analyse de variants certifiés
<b>2019-2020</b>	<b>Implémentation de nouveaux protocoles d'annotation phénotypiques en fonction des indications établies</b>

## **Mesure 5 : Lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires rencontrés sur le parcours dans le contexte des trois grands groupes de pathologies visés**

Les grandes étapes du parcours de soins sont décrites en introduction de la partie 3. Elles impliquent de multiples maillons articulés entre eux et autour des grands instruments clés du parcours, le réseau de plateformes de séquençage et le CAD (mesures 1 et 2).

La mise en œuvre du séquençage à très haut débit sur notre territoire demande de relever un certain nombre de défis technologiques et scientifiques originaux largement imbriqués auxquels répondent les mesures 1, 2 et 3 ainsi que, de façon concomitante, l'adaptation et le développement d'un nombre important d'outils et de protocoles préalablement identifiés. Néanmoins, afin de détecter des verrous inattendus, de cerner les contraintes à réduire et de développer et mettre en œuvre des solutions appropriées pour y répondre, il est indispensable de tester *in situ* la fonctionnalité et la cohérence du parcours de soins incluant la mise en œuvre de séquençage haut débit avec des cohortes de patients appropriés.

### **Action**

Mettre en œuvre quatre projets pilotes concernant le cancer, les maladies rares et maladies communes et une étude en population générale afin de détecter et/ou tester les verrous technologiques, cliniques et réglementaires identifiés ou non sur les différentes étapes du parcours de soin.

### **Description**

Les détails des projets pilotes proposés sont décrits en annexe 6. Dédiés aux trois grands groupes de pathologies visés dans le plan, ils doivent être planifiés de manière prioritaire. Ils permettront d'apprécier leurs spécificités et d'y répondre dans l'optique de la construction d'un parcours de soins le plus homogène et standardisé possible indépendamment de la pathologie qui affecte le patient.

Ces pilotes s'appuieront sur des compétences et forces existantes (CNG pour le séquençage) ainsi que sur les activités du Centre d'innova-

tion et de transfert de technologie qui sera mis en place dès 2016 (CRefIX, mesure 4) et d'un observatoire dont la mise en place devrait être confiée à Aviesan (mesure 11).

Quelques verrous et zones d'incertitude à clarifier ont déjà été identifiés au niveau des grandes étapes du parcours de soins décrit plus haut :

- Étape 1 : Dans le cadre de l'établissement de la prescription réalisée par le praticien, il conviendra de préciser le panel d'indications susceptibles de conduire à une demande de séquençage, de définir les centres ou lieux de consultation susceptibles d'opérer cette prescription et de préciser les modalités de leur labellisation sur des critères propres aux différentes pathologies (compétences, protocoles, ...) d'en clarifier le statut (public, privé), de tester la prise en charge des patients en différents points du territoire, de s'assurer d'une formation médicale adaptée ou encore de tester le contenu et les modalités de gestion du consentement éclairé (en lien avec la mesure 9).
- Étape 2 : La phase de prélèvement permettra de préciser, en fonction des pathologies et du type de séquençage (exomes, génome, transcriptomes), le type de prélèvement qu'il conviendra d'effectuer (biopsie, prise de sang, ...) et de préciser les modalités de suivi de la phase pré-analytique avant envoi pour séquençage. Le type de structures susceptibles d'effectuer ce prélèvement (laboratoire, Hôpital, public ou privé) pourra être analysé au regard des exigences, normes, protocoles nécessaires en vue d'une standardisation des procédures selon les prescriptions et d'une labellisation des acteurs. Les modalités et procédures d'acheminement vers les centres de séquençage devront également être analysées (transporteur, température, SOPs<sup>17</sup>, délais, ...).

<sup>17</sup> Standard Operating Procedures, procédures opérationnelles standard.

- Étape 3 : Préparation des échantillons et séquençage avec une première exploitation fondée sur l'alignement des lectures sur un génome de référence permettant d'identifier et de qualifier les variations de séquence observées. Les verrous qui seront testés à cette étape permettront de préciser si les centres doivent être génériques ou plus spécifiques, de qualifier les modalités éventuelles d'interventions de partenaires privés (partenariats, sous-traitance... ?), de s'assurer de la bonne standardisation des procédures à travers le traitement de mêmes échantillons par des acteurs différents, de tester les procédures de calcul, stockage ou archivage des données...
- Étape 4 : Transfert au CAD (ou prototype simplifié équivalent pendant la phase de transition en 2016) en vue du traitement et de l'exploitation *in silico* des données obtenues. Les verrous à tester à cette étape permettront de s'assurer que les capacités de transfert et la gestion des flux mis en œuvre sont correctes mais aussi de la bonne mise en œuvre des autorisations CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) pour l'exploitation et le partage des données, du partage effectif et opérationnel des données...
- Étape 5 : Dans cette étape de transmission d'un compte-rendu au médecin prescripteur, il s'agira notamment de tester les premiers outils d'aide à la décision.

## Calendrier

2016-2017	Réalisation des études pilotes cancer et maladie rare
2016	Groupes de travail pour monter les études pilotes diabète et en population générale
2017-2018	Réalisation des études pilotes diabète et population générale

## Mesure 6 : Mise en place d'un dispositif d'évaluation et de validation des nouvelles indications d'accès au diagnostic génomique.

La montée en puissance prévue dans le plan jusqu'en 2025 repose sur le développement du socle d'indications existant. Il s'appuie sur un transfert de la recherche au soin avec une validation des indications issues des avancées scientifiques. L'intégration dans le parcours de soins de nouvelles indications se fera au fur et à mesure de leur validation, sur les trois grands secteurs visés : maladies rares, cancer et maladies communes.

### Action

Mettre en place un dispositif d'évaluation et de validation des nouvelles indications. Les indications potentielles seront discutées entre les partenaires et/ou feront l'objet de saisines du Gouvernement et de la Haute autorité de santé (HAS) qui pourront commanditer des études spécifiques visant à valider de nouvelles recommandations d'accès au diagnostic génomique.

### Description

Les travaux d'évaluation et de validation des indications se feront en partenariat avec les agences et institutions compétentes (sociétés savantes, HAS, associations de patients, Direction générale de la santé – DGS, Direction de la Sécurité sociale – DSS). Ils prendront la forme d'études de cohortes de patients (phénotype relevant de pathologies communes, rares, cancers) et viseront à valider l'entrée dans un processus de remboursement de l'indication étudiée. Le CRefIX sera sollicité pour traiter les aspects innovants liés au montage des études proposées.

Le plan aura ainsi un rôle majeur de veille, de pilotage et d'insertion des indications dans le système de soins au fur et à mesure de leurs validations. La montée en puissance envisagée dans les plans de Barack Obama ou « 100 000

génomes» au Royaume-Uni s'appuie également sur cette démarche.

En parallèle et en sus de la prise en compte des aspects réglementaires liés à la mise en œuvre du plan (mesure 9), cette mesure intégrera une dimension sciences humaines et sociales. Celle-ci permettra d'une part d'acquérir les données

empiriques nécessaires pour faciliter le partage d'expériences entre les acteurs et d'autre part, de mener l'analyse fine des vécus de tous les acteurs concernées, au premier plan desquels les patients, leurs familles avec l'implication des associations concernées. La prise en compte de cette dimension accompagnera l'évolution des bonnes pratiques.

## **Mesure 7 : Disposer des nouvelles compétences et des personnels capables de relever le défi de l'exploitation et de l'interprétation des données**

De nouvelles compétences et de nouveaux métiers sont nécessaires afin de relever le défi de l'exploitation et de l'interprétation des données. Les besoins en compétences sur les différents chaînons du parcours, tant au niveau des nouveaux centres de séquençage et du CAD que des laboratoires et plateformes impliquées, couvrent plusieurs champs multidisciplinaires : principalement la génétique et la biologie moléculaire avec les technologies de séquençage, la bioinformatique, la bioanalyse et la biostatistique. Ces besoins s'élargissent par ailleurs à des aspects spécifiques du parcours concernant l'information, le consentement et le rendu des résultats.

Ces compétences correspondent à plusieurs niveaux de formation allant de technicien à ingénieur incluant les personnels médicaux praticiens et biologistes qui devront en maîtriser un certain nombre. Une première évaluation des métiers et compétences à développer a été réalisée et confrontée aux formations correspondantes identifiables (annexe 5). Elle montre, complétée par les témoignages recueillis, que les compétences évoquées sont rares, voire inexistantes car elles croisent largement des champs disciplinaires éloignés, ce que peu de formations réalisent et le plus souvent de manière inadaptée. Or la disponibilité de ces personnels est indispensable pour assurer l'efficacité du parcours de soins et la réussite du plan proposé.

### **Action**

Déployer rapidement des formations spécifiques au sein des universités et des écoles afin d'initier la construction d'une filière dédiée à

la médecine génomique, établir les référentiels métiers en lien avec la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), Direction générale de l'enseignement supérieur et de l'insertion professionnelle (DGESIP) et la Conférence des présidents d'université (CPU).

### **Description**

- En matière de formation initiale, il est nécessaire, dans un premier temps, de définir de manière précise, au regard des besoins, les compétences que doivent acquérir les différentes catégories de personnels associés aux plateformes et au CAD ainsi que les praticiens et personnels médicaux concernés et de les traduire en référentiels métier (par exemple en biostatistique, fouille et analyse de données). Sur ces bases, un recensement détaillé des ressources présentes dans les centres de formation au niveau national (IUT, universités, écoles d'ingénieurs) sera réalisé.
- En s'appuyant sur la DGESIP auprès des établissements concernés et des Communautés d'universités et d'établissements (Comue), les formations existantes (en particulier formations d'ingénieurs, master incluant de la bioinformatique) devront être adaptées ou renforcées avec en particulier des formations en bioinformatique, biostatistique génétique et analyse des données. La formation initiale des professionnels de santé concernés, qui ne prend pas aujourd'hui en compte les concepts de la médecine génomique, devra également être revue pour introduire les notions choisies. En parallèle, les nouvelles formations trans-

disciplinaires bâties sur les référentiels métiers définis devront être implémentées au niveau licence-pro et master.

- Pour la formation continue et spécifique des biologistes en exercice, des formations existent déjà, mises en place sous l'égide de sociétés savantes et de groupements professionnels. On pourra s'appuyer sur ces structures en les aidant à assurer une demande de formation qui va croître considérablement dans les prochaines années.
- La création d'une structure de formation avec des moyens adaptés (une école dédiée ou par l'intermédiaire d'une école de santé publique) pourrait être envisagée afin de donner une réelle visibilité nationale et européenne à cette nouvelle filière interdisciplinaire. **La participation**

**de la France à l'EBI (European Bioinformatics Institute) et Elixir (European infrastructure for life sciences information)** permettra de développer les partenariats européens en matière de formation.

Le développement d'une telle filière permettrait à terme la création d'une communauté scientifique et industrielle réunissant cliniciens, généticiens, biologistes, épidémiologistes, biostatisticiens, informaticiens et mathématiciens et contribuerait efficacement à l'acceptabilité de cette nouvelle dimension de la médecine (mesure 13). La mise en œuvre, au niveau de l'enseignement scolaire, de formations modernisées à la génétique pourrait également constituer un autre vecteur en ce sens. Une vision à dix ans doit permettre de guider les initiatives à mettre progressivement en place.

## Calendrier

<b>2016</b>	Analyse fine des compétences et métiers Cartographie des formations et ressources en la matière au plan national
<b>2017</b>	Définition de nouveaux référentiels métiers, construction de formations transdisciplinaires originales, adaptation et renforcement des formations existantes

## Mesure 8 : Intégrer les dimensions éthiques liées à la collecte, la conservation et le traitement des données cliniques et génomiques et garantir un parcours sécurisé et de qualité

La disponibilité et l'exploitation de données génomique représentant des populations entières soulèvent de nombreuses questions d'éthique tant au niveau individuel que sociétal. Sur le plan réglementaire, un cadre strict devra garantir un parcours sécurisé et de qualité. Le champ réglementaire à développer ou à adapter est vaste et concerne la plupart des protagonistes du parcours de soins sur de multiples aspects techniques et organisationnels. Les niveaux d'adaptation réglementaire peuvent aller, selon les cas, d'une révision de bonnes pratiques (HAS, Agence de la biomédecine – ABM) à la nécessité de changements législatifs (loi de bioéthique) ;

l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPESCT), les sociétés professionnelles et savantes de génétique aux niveaux national, européen et international ainsi que le cadre de plusieurs projets européens (FP7, H2020) ont déjà permis de poser des bases solides de réflexion. Enfin l'actualité législative en cours ou très récente aux niveaux national et européen doit être analysée en détail du point de vue des conséquences de différents textes récents sur les étapes de la médecine génomique.

## Action

Analyser et faire évoluer, si besoin, le cadre réglementaire existant en fonction des normes juridiques et éthiques afin qu'il soit adapté aux problématiques spécifiques posées et aux bonnes pratiques à mettre en œuvre pour garantir la sécurité et la qualité du parcours de soins. **Un modèle de consentement éclairé adapté à la médecine génomique sera proposé. Une saisine du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) est également indispensable afin d'approfondir ces aspects au niveau national.** Ces enjeux, compte tenu de leur importance et de leur échelle, doivent d'ores et déjà être considérés à l'échelle internationale.

## Description

À l'échelon individuel, préalablement au consentement, le patient doit être informé afin de comprendre l'ensemble des enjeux et conditions associés à l'exploitation et l'utilisation de ses données médicales personnelles avec un contrôle fondé sur un accès à son dossier et une protection garantissant la confidentialité de ses données. Deux enjeux doivent faire l'objet d'une vigilance particulière et sont au cœur de cette mesure :

- **afin de protéger le patient, le développement et l'emploi de techniques de cryptage et d'anonymisation avancées des séquences intrinsèquement identifiantes sont nécessaires.** Néanmoins le croisement de plusieurs types d'autres données personnelles, même peu nombreuses, et de données génomiques réputées anonymisées expose à des risques de ré-identification, d'autant que la conservation des données de séquence, au moins certaines d'entre elles, sur de très longues périodes, est nécessaire au développement même de leurs usages en clinique et en recherche. L'anonymat complet de données de séquence ne peut être ainsi totalement garanti et la transparence dans l'information donnée au patient nécessaire. L'anonymat ne peut être la seule pierre d'angle de la protection : outre les mesures d'anonymisation les plus techniquement avancées, elle devra être garantie par un ensemble d'autres mesures, d'engagements, de vigilance et de contrôle sur les accès et les usages ;

- **le séquençage à l'échelle du génome génère de façon massive des données autres que celles strictement en rapport avec le motif précis de prescription et pose la question des découvertes secondaires.** En particulier, la découverte de situations pré symptomatiques, sans que des interventions préventives ou curatives soient possibles, deviendra une situation extrêmement fréquente. Dans ce contexte, **la question de la communication ou non** de cette information au patient, dans le respect du droit de ne pas savoir et du droit de la parentèle, aussi bien que celle du moment et des modalités de ce rendu constituent un défi ; de même la **capacité de ré-analyse** des données au long cours et la progression des connaissances pour leur interprétation constituent un autre défi.

D'un point de vue collectif, le respect de ces exigences devra être concilié avec l'intérêt général qui motive ce projet où la valorisation de ces données, pour le bénéfice de tous, suppose un large partage et une exploitation par les nombreux acteurs des systèmes de soins, de recherche et du tissu économique qui seront impliqués<sup>18</sup>. À terme, un grand nombre de domaines représentant d'autres enjeux sociaux qu'il est encore difficile d'estimer sera impacté et devra être géré, des assurances aux gestes de la vie quotidienne, mais aussi les pratiques et habitudes diététiques, sociales et culturelles.

---

<sup>18</sup> Voir note de conclusions émanant du secrétariat général du Conseil de l'Union européenne sur la « médecine personnalisée pour les patients » et reprenant les conclusions de ce Conseil en date du 7 décembre 2015 (n° doc. préc. 14393/15) à destination des délégations.

Concernant le champ réglementaire, l'actualité législative en cours ou très récente aux niveaux national et européen doit être analysée en détail du point de vue des conséquences de différents textes sur les différentes étapes de la médecine génomique. Il s'agit en particulier de :

- la nouvelle réglementation de l'Union européenne en matière de protection des données (Règlement général de la protection des données), finalisée en décembre 2015 et qui devrait être publiée dans la 1<sup>ère</sup> moitié de 2016 ;

- la directive révisée sur les tests diagnostiques et dispositifs médicaux ;
- la loi de modernisation du système de santé adoptée en décembre 2015 ;
- la loi pour une république numérique.

Comme précisé en annexe 12, nous proposons de décliner cette mesure par rapport aux grandes étapes du parcours de soins.

## Calendrier

---

Proposer un modèle de consentement adapté à la médecine génomique.

Évaluer les exigences de l'information des patients en pratique (temps, modalités).

Réaliser un tableau de bord réglementaire prenant en compte l'ensemble des textes applicables et identifier les verrous et nécessités de mise en cohérence des différents niveaux de normes au regard des calendriers législatifs.

**2016-2018** Saisine du CCNE sur la question des découvertes secondaires dans le contexte de l'application clinique et en recherche du séquençage de nouvelle génération, en préalable à une révision de la loi de bioéthique.

Travailler en lien avec la CNIL et les Agences concernées sur les implications du nouveau règlement européen sur la protection des données dans le domaine du séquençage en pratique clinique tel qu'envisagé dans le plan.

Organiser une conférence nationale sur les aspects réglementaires rassemblant les acteurs institutionnels concernés.

---

Mettre en place un observatoire spécifique des pratiques et des outils de partage d'expérience notamment en matière de découvertes secondaires (en relation avec la mesure 11).

Engager la France dans les concertations internationales sur le partage de données sécurisé pour la médecine génomique.

**2018-2020** Faire démarrer des projets de recherche en sciences humaines et sociales permettant de réaliser des enquêtes et de recueillir des données empiriques sur les points de vue des différents acteurs sur les défis éthiques des NGS.

Mobiliser et consulter les différents acteurs, notamment les associations de patients sur les actions d'information et les formulaires et modalités de consentement.

## Objectif n°3 : Mettre en œuvre des outils de suivi et de pilotage afin de réaliser les adaptations nécessaires du plan durant sa mise en œuvre tout en s'assurant de l'adhésion du public

### Mesure 9 : Mobiliser les acteurs industriels autour du projet afin de répondre aux besoins technologiques et industriels sur les différentes étapes du parcours de soins et favoriser l'émergence d'une filière « médecine génomique »

Ce plan constitue une opportunité unique pour créer une dynamique en matière d'innovation dans de nombreux domaines : conservation, mise à disposition et traitements mathématiques des données massives en santé, Web sémantique et Web des objets, dispositifs médicaux...

Afin de disposer des solutions et équipements nécessaires, il apparaît nécessaire d'intégrer à cette initiative un **plan de développement industriel ambitieux**. Celui-ci permettra de constituer une véritable filière capable de soutenir la montée en puissance du dispositif tout en constituant une nouvelle source de développement économique et d'emplois. L'implication des industriels concernés est essentielle, dans le contexte d'une compétition internationale bien engagée (1.2), il est donc indispensable de les mobiliser le plus rapidement possible dès l'initiation de ce projet afin de permettre l'émergence d'une véritable filière « médecine génomique ».

#### Action

Proposer aux acteurs industriels une logique de fonctionnement de la future filière ainsi qu'une logique économique permettant sa mise en œuvre, son fonctionnement et son développement dans la durée. Il conviendra donc de préciser la chaîne de valeur et le modèle économique associé, ainsi qu'une modélisation des investissements nécessaires, des principaux flux financiers et des résultats attendus.

#### Description

Cette mobilisation doit permettre, en particulier, de dégager une description et analyse du *business model* lié à cette action (flux, création de valeur, coût investissements, gains) au sein de laquelle chacun pourra se positionner.

L'analyse du mode de fonctionnement de la future filière devra prendre en compte deux chaînes de valeur interconnectées :

- l'une concernant la prise en charge du patient et intégrant tout à la fois des entités en mesure de réaliser l'acte que des services et produits visant à en permettre la réalisation ;
- l'autre centrée sur l'exploitation des données agrégées.

Si chacune de ces deux chaînes de valeur génère une valeur immédiate liée aux résultats espérés obtenus par le séquençage très haut débit (amélioration de la prise en charge médicale en particulier thérapeutique des patients, gain en survie, etc.) et faisant appel à des technologies, solutions et services éventuellement mis en œuvre par différents types d'industriels, une valeur plus tardive et évolutive liée à l'exploitation des données est également identifiée. Cette valeur plus tardive permettra progressivement une meilleure précision de l'acte médical se traduisant par un accroissement de l'efficacité thérapeutique, un gain en termes d'effets secondaires, un arrêt progressif de l'errance thérapeutique, etc.

La réflexion médico-économique devra donc considérer simultanément une éventuelle augmentation des coûts liée à une utilisation accrue du recours au séquençage et une diminution (à terme) des coûts de traitement des patients (meilleure sélection des traitements, limitation du traitement des non-répondants, ...). Le modèle médico-économique devra donc s'inscrire dans la durée en intégrant une éventuelle période d'investissement avant une période d'obtention des résultats.

## Calendrier

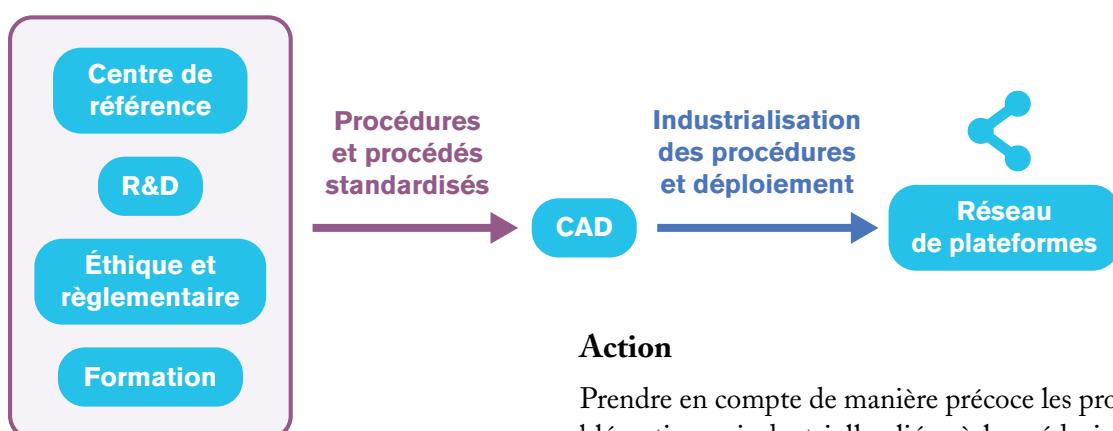
<b>2016-2018</b>	Préciser le mode de fonctionnement de la future filière industrielle et la logique économique de sa mise en œuvre et de son fonctionnement dans la durée en accompagnant la réflexion par un consultant dont le cahier des charges est précisé en annexe (« Vers la création d'une filière industrielle », <i>Task force 4</i> , annexe 9)
<b>2018-2020</b>	Intégrer les projets pilotes (mesure 5) et la connaissance fine du parcours de soin qui en découle afin de dégager des modèles économiques spécifiques avec des flux différents.

## Mesure 10 : Orienter les activités des acteurs de la filière en fonction des problématiques industrielles posées dans le parcours de soins génomique

La mise en œuvre du plan et l'émergence d'une filière nationale de médecine génomique reposent sur une définition conjointe de nombreux outils industriels à différentes étapes en lien avec les projets pilotes (mesure 5) et les activités du CRefIX (mesure 4) et à plus long terme du CAD, qui permettront de s'appuyer sur les démonstrateurs technologiques et médico-économiques nécessaires (réactifs ; automatisation de la préparation des échantillons ; intégration, stockage et interprétation des données, ...).

Par ailleurs, la normalisation et la standardisation des procédures et des données associées aux différentes étapes doivent être traitées et envisagées d'emblée au niveau européen. Les éléments d'une stratégie industrielle sont également à développer avec, en particulier, l'établissement d'une base de données de brevets déposés en France dans les domaines concernés et la définition d'une stratégie d'acquisition de brevets étrangers.

### Mesure 10, CRefIX



### Action

Prendre en compte de manière précoce les problématiques industrielles liées à la médecine génomique tant sur les aspects technologiques qu'éthiques et règlementaires avec les ressources humaines requises afin de développer les innovations, produits et services nécessaires, en s'appuyant sur la mise en place une *task force* public-privée.

## Description

La *task force* public-privé mise en œuvre s'organise autour des cinq groupes de réflexions déjà mis en place.

Spécifique et focalisée sur les aspects techniques et pratiques associés à la mise en œuvre d'une filière de la médecine génomique, cette *task force* complète les espaces d'échange entre les partenaires publics et privés mis en place par

l'État (CSIS/CSF<sup>19</sup>, solutions industrielles, divers groupes ministériels ou interministériels). **Les travaux de cette *task force* pourront être force de proposition pour le prochain CSIS élargi aux industriels du numérique en santé.**

Les recommandations d'ores et déjà exprimées par cette *task force* sont présentées dans leur intégralité en annexe 9 et ont été intégrées aux différentes mesures correspondantes.

## Calendrier

Les travaux menés au sein des cinq groupes que constitue déjà cette *task force*, lors de la préparation du plan, se poursuivront et alimenteront les différentes mesures et actions à mettre en œuvre.

Cette mesure constitue donc une phase de transition. Elle a vocation à disparaître à mesure que la filière se mettra en place de façon opérationnelle.

## Mesure 11 : Assurer un suivi des évolutions à l'échelle internationale du champ de la médecine génomique

Dans le cadre de la compétition internationale engagée, il est nécessaire de suivre les évolutions du champ de la médecine génomique à l'échelle internationale afin de pouvoir anticiper les adaptations et réorientations nécessaires dans le cadre de la mise en œuvre du plan et de garantir une qualité optimale de service auprès des patients, tout en préservant la compétitivité des acteurs nationaux de la filière industrielle développée.

### Action

Mettre en œuvre un outil de veille et de suivi du champ de la médecine génomique à l'échelle internationale.

### Description

Cet observatoire de la médecine génomique, à vocation pérenne, sera porté par Aviesan. Avec l'ensemble des expertises nécessaires, il aura d'une part un rôle de veille au niveau mondial permettant de suivre les évolutions très rapides de ce secteur dans tous ses aspects tant médicaux que technologiques et sociaux permettant en particulier d'intégrer les nouvelles validations qui apparaîtront et, d'autre part, il inclura une plateforme d'échanges d'expérience.

<sup>19</sup> Comité stratégique des industriels de la santé/Comité stratégique de filière santé.

## Mesure 12 : Mettre en œuvre un programme de recherche dédié aux aspects médico-économiques liés à la mise en place du plan

L'introduction du calcul économique dans la décision publique doit permettre de s'assurer que les ressources disponibles sont allouées de manière optimale au sein de la société. Des travaux empiriques menés par l'*Organisation de coopération et de développement économiques* (OCDE) confirment que la performance des systèmes de santé (mesurée par l'espérance de vie) est davantage conditionnée par une meilleure utilisation des ressources à dépenses constantes que par une augmentation du budget consacré à la santé.

En France, deux dispositions législatives structurent la place du calcul économique dans la définition du périmètre des soins remboursables : d'une part, le budget consacré à la santé est voté chaque année par le Parlement dans le cadre de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) ; d'autre part, le critère d'efficience est intégré dans la décision de prix des biens et services de santé depuis octobre 2013. **Une évaluation médico-économique de l'efficience du dispositif mis en place devra être menée, en lien avec les professionnels de santé, tout au long du programme de recherche.**

L'utilisation croissante du calcul économique dans la décision en santé répond à une exigence de rationalisation de la dépense collective : il s'agit de garantir qu'il est fait le meilleur usage possible des ressources de la collectivité. Tout arbitrage qui engage des ressources collectives, dont chacun attend qu'elles soient mobilisées dans l'intérêt de la collectivité, doit pouvoir être justifié et chacun (les décideurs politiques en accord avec les professionnels de santé) doit pouvoir examiner l'usage qui en est fait.

### Action

Créer dès le lancement du plan un programme de recherche associé aux aspects médico-économiques de l'implantation dans la pratique médicale de la médecine génomique. L'objectif est d'amener des éléments de réponses à une question complexe : quel modèle concevoir pour faire bénéficier la population des progrès de la médecine génomique tout en garantissant un modèle économique national pérenne basé sur l'optimisation des ressources collectives ?

### Description

Pour chaque indication proposée dans le cadre du séquençage très haut débit, en amont de sa validation, et de façon qualitative et quantitative, la mesure visera à évaluer ses implications médico-économiques. Elle prendra en compte le bénéfice médical (et sociétal) de la mise en œuvre, les retombées économiques (incluant la valorisation sociétale et la valorisation économique) et les coûts consolidés du déploiement dans le contexte du parcours de soins. Les effets bénéfiques d'une plus juste prescription d'autres examens complémentaires ou de thérapeutiques ou encore les conséquences économiques d'une substitution du grand séquençage à des examens existants, seront évalués. Dans la mesure où la mise en œuvre permettrait en outre d'éviter des effets toxiques liés aux thérapeutiques, effets toxiques réclamant des soins, les coûts évités seront également évalués. Cette action sera menée sous l'égide de l'École d'économie de Toulouse avec les partenaires identifiés.

## Mesure 13 : Organiser l'information, la consultation et l'implication des acteurs de la société concernés

Un plan national de médecine génomique ne peut se développer qu'avec l'implication, la compréhension et l'adhésion du public aussi bien que des acteurs directement concernés. En complément de mesures relatives aux aspects éthiques et réglementaires, certains pays déjà engagés vers la médecine génomique ont investi avec détermination ce champ de la communication, consultation et concertation de leurs publics (Estonie et Royaume-Uni en particulier).

### Action

Mettre en place des actions d'envergure sur l'ensemble du territoire national en utilisant les moyens de différents média, les méthodologies variées de concertation/consultation et en visant différents niveaux, du milieu scolaire, puisque la médecine génomique concerne aussi les enfants, aux populations générales dans les divers territoires.

### Description

Des actions pérennes doivent être mises en place afin d'apporter une information régulièrement mise à jour et permettre un dialogue prenant en compte l'implémentation du plan lui-même au sein de la population ainsi qu'au sein des acteurs

plus spécifiquement concernés (associations de patients, d'usagers, publics jeunes et scolaires, etc.).

**Sur le plan de l'information** : définir et organiser les modalités d'un échange avec la population (à préciser après avoir étudié les modèles du Royaume-Uni, de la Belgique et de l'Estonie) ; proposer une journée annuelle sur la médecine génomique s'accompagnant d'actions d'information et concertation à large échelle ; mettre en place un site Web.

**Sur le plan de la recherche** : lancer des projets de recherche et recherche/action en sciences humaines et sociales permettant de recueillir des données et d'analyser l'évolution.

**Au niveau européen** : la France doit soutenir l'initiative d'un Eurobaromètre à la Commission européenne (2018) sur la médecine génomique afin de se positionner par rapport aux autres pays européens et adapter le plan français au contexte européen ; s'impliquer dans sa conduite et son analyse.

**Au niveau de la formation** : en relation avec la mesure 8, recueillir les besoins de formation et mettre en place des actions de formation vis-à-vis des associations, des publics scolaires, des professeurs et des journalistes.

## Mesure 14 : Gouvernance du Plan Médecine Génomique

La gouvernance du Plan médecine génomique proposée sera multipartenariale, inclusive, impliquant l'ensemble des partenaires et des usagers afin de coordonner la mise en place et la réalisation des actions prévues selon un calendrier pluriannuel. Cette coordination sera placée au niveau politique, condition indispensable à la réussite des ambitions du plan et garantissant un engagement pluriannuel sur 10 ans.

Cette gouvernance organisera le pilotage du Plan, le suivi de sa mise en œuvre et son évaluation, notamment médico-économique, la concertation

avec les acteurs et les usagers et l'information du public.

### Le pilotage du Plan médecine génomique

Le pilotage du Plan médecine génomique est assuré par un comité interministériel sous l'autorité du Premier ministre. Il vise à conduire la mise en œuvre du plan selon un calendrier prédefini, réaliste. Il s'exerce en articulation entre le niveau national et le niveau régional. Le pilotage s'appuie sur le suivi et l'évaluation du Plan.

## **Le comité de pilotage interministériel du Plan médecine génomique**

Le comité de pilotage est composé des cabinets des ministres chargés de la recherche, de la santé, et de l'industrie et des directeurs des administrations centrales de ces ministères et des autres ministères impliqués, du directeur général de la Cnamts, du (de la) Président(e) de l HAS, d'un représentant des directeurs généraux des agences régionales de santé, du président d'Aviesan et des associations représentant les malades et les usagers de la santé.

Le comité de pilotage veille à la réalisation du Plan par la mobilisation des partenaires et des moyens et oriente sa mise en œuvre. Il peut proposer des adaptations du Plan en fonction de l'évolution du contexte.

Il se réunit au moins une fois par an. Il rend compte de la mise en œuvre du Plan au Premier ministre et lui remet un rapport annuel.

## **Le suivi et l'évaluation du Plan**

Le suivi du Plan médecine génomique est sous la responsabilité d'un comité dédié opérationnel qui contribue à son pilotage. Pour chacune des actions, le Plan identifie un pilote responsable et un calendrier adapté, avec les partenaires impliqués, de mettre en œuvre l'action et de rendre compte de sa réalisation et de ses résultats.

## **Le comité de suivi**

Aviesan coordonne le suivi du Plan Médecine Génomique et la mesure de ses résultats. Il anime le comité de suivi réunissant tous les pilotes d'actions. Celui-ci planifie la mise en œuvre des actions et s'assure de leur déroulement selon le calendrier prévisionnel, il apprécie les résultats du Plan à l'aide d'indicateurs et suit l'évolution de la dépense par rapport au budget prévu. Il prépare le rapport annuel du Plan médecine génomique. Le comité de suivi se réunit trois à quatre fois par an.

## **L'évaluation du Plan médecine génomique**

L'évaluation de la mise en œuvre du Plan médecine génomique sera conduite en continu par le comité de pilotage en s'appuyant sur des indicateurs de réalisation et de résultats des actions.

L'évaluation de l'impact du Plan sur des objectifs de santé (exemple : amélioration de l'efficacité des thérapies ciblées dans le cancer par l'apport de la médecine génomique pour une meilleure orientation thérapeutique) ne pourra être réalisée qu'à distance et correspond sur le plan économique à une mesure spécifique du plan (mesure 12).

La définition précise de l'ensemble de ces indicateurs permettant de suivre et d'évaluer la réalisation des objectifs sera faite en lien avec les pilotes des actions et proposée par le comité de suivi au comité de pilotage. Ces indicateurs seront validés au cours de la première réunion du comité de pilotage du Plan en 2016.

Une évaluation externe du Plan médecine génomique par des organismes et institutions identifiées par le Gouvernement (France Stratégie, *Haut Conseil de la santé publique* – HCSP, Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur – HCERES) sera réalisée notamment au regard de ces indicateurs. L'évaluation médico-économique du plan sera confiée à l'École d'économie de Toulouse et est une des mesures du plan.

## **La concertation avec les acteurs et les usagers**

Les acteurs et les usagers du système de santé et de la recherche sont associés à la mise en œuvre du Plan médecine génomique dans une démarche de démocratie sanitaire.

En dehors de la participation des usagers et associations de malades au comité de pilotage, la concertation sur la mise en œuvre du Plan médecine génomique avec les acteurs et les usagers est organisée par Aviesan, en lien avec le comité de pilotage, lors de séminaires annuels, avec l'ensemble des acteurs, partenaires industriels et institutionnels.

## **La concertation régionale**

Les agences régionales de santé organisent la concertation sur le Plan médecine génomique dans leur région avec les acteurs, les collectivités locales et les usagers, au sein des conférences de territoire.

## **L'information des publics**

Afin de rendre compte au public de la mise en œuvre du Plan Médecine génomique et de ses résultats, le rapport annuel du Plan est rendu public. L'ensemble des informations relatives au

Plan médecine génomique, à son avancement et ses réalisations, sera disponible sur un site internet dédié.

# GLOSSAIRE

ABM	Agence de la biomédecine
ANSSI	Agence nationale de la sécurité des systèmes d'information
ARIIS	Alliance pour la recherche et l'Innovation des Industries de Santé
Aviesan	Alliance pour les sciences de la vie et la santé
CAD	Collecteur analyseur de données
CCNE	Comité consultatif national d'éthique
Cnamts	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNG	Centre national de génotypage (CEA à Evry)
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNV	<i>Copy Number Variations.</i> Nombre de copies d'un même gène dans le génome, variable entre les individus.
Comue	Communautés d'universités et d'établissements
CPU	Conférence des présidents d'université
CRefIX	Centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert
CSIS/CFS	Comité stratégique des industriels de la santé/Comité stratégique de filière santé
DCC	Dossier communicant de cancérologie
DGESIP	Direction générale de l'enseignement supérieur et de l'insertion professionnelle
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
DMP	Dossier médical personnel
DSS	Direction de la Sécurité sociale
EBI	<i>European Bioinformatics Institute</i>
Elixir	<i>European infrastructure for life sciences information</i>
Exome	Ensemble des segments des gènes transcrits en ARN messagers, codants les protéines, produits fonctionnels soutiens de la structure et de l'activité cellulaire
FP7	7 <sup>eme</sup> Programme-cadre européen, <i>EU's Seventh Framework Program</i>
GAFAMS	Google, Apple, Facebook, Amazon, Microsoft, Samsung
GB	Giga bases = 10 <sup>9</sup> bases
H2020	Programme-cadre de recherche Européen Horizon 2020 (2014-2020)
HAS	Haute autorité de santé
HCERES	Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
ICGC	International Cancer Genome Consortium
IGAENR	Inspection générale de l'administration de l'éducation nationale et de la recherche
INCa	Institut national du cancer
ITMO	Instituts thématiques multi-organismes d'Aviesan
LEEM	Les Entreprises du médicament
NGS	<i>Next-Generation Sequencing</i> , séquençage de nouvelle génération à très haut débit
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OPESCT	Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques
PNMR	Plan national maladies rares
Pb	Peta bases = 10 <sup>15</sup> bases
RNA-Seq	<i>RNA sequencing</i> , séquençage du transcriptome
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
SNV	<i>Single Nucleotide Variations</i>
STIC	Sciences et technologies de l'information et de la communication
Transcriptome	Ensemble des ARN issus de la transcription du génome, dont le séquençage est nommé RNA-Seq

Le président d'Aviesan tient à remercier vivement l'ensemble des intervenants qui apparaissent en annexe 2 et 3 dont les contributions ont été essentielles pour construire ce projet :

- Les représentants des directions centrales, des organismes de recherche, des établissements d'enseignement supérieur et de recherche, des établissements hospitaliers et de soins, des agences, des sociétés privées pour leur implication tout au long de la préparation de ce plan ainsi que pour les travaux réalisés tant au sein du Comité de Pilotage que des groupes thématiques ou transversaux avec des remerciements appuyés pour celles et ceux qui ont accepté de piloter et de coordonner les activités des groupes ;
- Les personnalités étrangères qui ont accepté de participer ou de témoigner dans le cadre des travaux menés ;
- Les associations de malades et professionnelles qui sont intervenues et/ou ont apporté leur soutien ;
- L'IGAENR pour son aide dans l'élaboration du document ;
- Aviesan et le CVT Aviesan pour la coordination logistique des travaux et le soutien apporté à la préparation et la production du document.

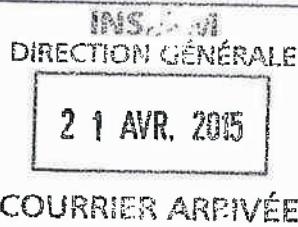


## **ANNEXE 1 - LETTRE DU PREMIER MINISTRE AU PRÉSIDENT D'AVIESAN**



*Le Premier Ministre*

20017



Paris, le

17 AVR. 2015

Monsieur le Président,

Les progrès technologiques récents en biologie moléculaire et l'apparition de nouveaux séquenceurs à très haut débit permettent aujourd'hui de réaliser l'analyse du génome entier chez l'homme dans des durées et à des coûts de plus en plus réduits. Ainsi l'analyse du génome entier prend une place de plus en plus importante dans la pratique médicale à visée diagnostique, pronostique, et thérapeutique, dans le cadre du développement de la médecine de précision.

Plusieurs pays, dont la Grande Bretagne et les Etats-Unis d'Amérique ont pris des dispositions sans précédent pour relever ce défi. Afin de ne pas prendre de retard et de ne pas dépendre des pays étrangers, la France doit également se doter de capacités de séquençage à haut débit à hauteur de ses besoins.

Du fait de capacités insuffisantes au plan national, le séquençage du génome entier, réalisé sur des plateformes publiques ou privées pour environ 3 000 patients en 2013, a également fait appel à des plateformes étrangères. La plupart de ces séquençages ont été financés par des crédits émanant du Programme hospitalier de recherche clinique, de l'Institut du Cancer, ou de fondations caritatives. L'assurance maladie ne rembourse pas le séquençage du génome, or le nombre de patients dont la prise en charge nécessitera l'analyse du génome entier devrait augmenter de façon considérable à très court terme. Ces évolutions majeures de la pratique médicale et de l'organisation des soins sont indissociables de l'innovation et imposent une articulation étroite à la recherche.

Dans ce contexte, je vous demande, en tant que président de l'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé (AVIESAN), de déterminer, sous trois mois, les conditions nécessaires pour permettre que le séquençage du génome entier devienne réalisable en routine le plus rapidement possible.

Les travaux que vous mènerez devront :

- 1) déterminer la place du séquençage du génome entier ainsi que de l'exome entier dans la stratégie thérapeutique. Vous établirez le bilan qualitatif et quantitatif de leurs indications actuelles, et, en fonction des recherches en cours, les évolutions possibles pour les 10 prochaines années ;

Monsieur Yves LEVY  
Président d'AVIESAN  
Biopark  
8, rue de la Croix-Jarry  
75013 PARIS

- 2) établir le positionnement de la France en matière de recherche, analyser la prise en compte de ces nouvelles technologies dans le cadre des plans nationaux (plans cancer, maladies neurodégénératives, maladies rares, ..) et proposer les priorités à mettre en œuvre, en cohérence avec la stratégie nationale de recherche et la stratégie nationale de santé ;
- 3) évaluer les enjeux en matière d'innovation et les impacts potentiels en terme de valorisation et de développement économique, en prenant en compte à la fois les aspects technologiques et la question de la gestion et de l'analyse à grande échelle de bases de données, en y intégrant la dimension éthique ;
- 4) proposer un modèle médico-économique et industriel permettant de garantir l'équilibre financier de cette organisation, incluant des propositions de modalités pour la prise en charge par l'assurance maladie de l'acte médical de séquençage du génome entier.

Dès lors, j'attends de votre part des recommandations en matière d'organisation de l'infrastructure de séquençage, d'acquisition, de gestion et d'analyse des données. Vous évaluerez en particulier s'il convient de prévoir une plateforme nationale ou un réseau de plateformes spécialisées ou déconcentrées. Vous devrez évaluer les différentes solutions d'implantation pour garantir un usage prioritaire dans la pratique médicale ainsi que pour la recherche. Vous devrez également nous proposer des recommandations en matière d'équipements lourds et de compétences nécessaires au fonctionnement de l'infrastructure proposée.

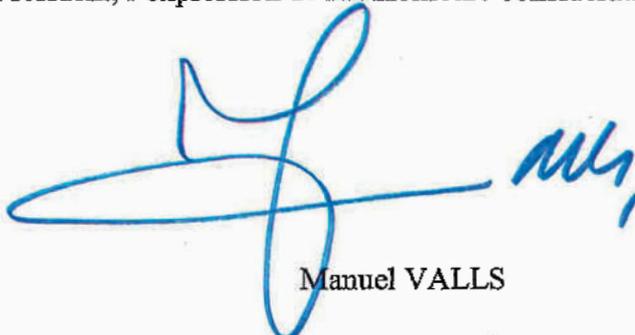
Pour réaliser cette mission vous vous appuierez sur l'expertise :

- des différentes composantes d'AVIESAN, à travers notamment les « instituts thématiques multi-organismes », ainsi que des différents experts qui ont déjà mené des réflexions sur ce sujet ;
- du directeur général de la CNAMTS pour les aspects médico-économiques ;
- des services du ministère de l'industrie pour les questions relatives aux filières industrielles.

Vous prendrez contact avec les interlocuteurs industriels concernés et partenaires potentiels de ce projet, pour les aspects de développement partenarial public-privé. Vous pourrez utilement prendre l'attache du bureau du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) qui rassemble autour de l'innovation toutes les composantes des industries de la santé, aussi bien médicamenteux que dispositifs médicaux, *in vitro* et *e-santé*.

Vous rendrez compte régulièrement à la Ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, à la Ministre de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche et au Ministre de l'Economie, de l'industrie et du numérique avant de me livrer les conclusions de votre étude à l'issue de ces trois mois.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma meilleure considération.



Manuel VALLS

## ANNEXE 2 - MÉTHODOLOGIE

La méthodologie mise en place a reposé sur quatre questions posées initialement dans la lettre de mission et qui ont servi de fil directeur aux travaux menés.

Un comité de pilotage associant des compétences dans les domaines de la recherche, de la santé, et de l'industrie (DGRI, DGOS, DGS, DGE, ITMOs Aviesan, CNAM, HAS, CGI, Ariis<sup>1</sup>) s'est appuyé initialement sur quatre groupes de travail thématiques réunissant l'ensemble des expertises et expériences nécessaires :

- GT1 : « situation internationale et perspectives à 10 ans », piloté par Anne Cambon-Thomsen ;
- GT2 : « innovation et enjeux industriels », piloté par Pierre Tambourin et Franck Lethimonnier ;
- GT3 : « état des lieux en France : recherche et applications techniques », piloté par Thierry Frébourg ;
- GT4 : « infrastructure et organisation », piloté par François Sigaux et Hélène Dollfus.

Après avoir précisé les enjeux représentés par le séquençage très haut débit et posé un cadre d'action pour sa mise en œuvre, quatre groupes transversaux (GTT) ont été constitués afin d'élaborer, dans le cadre d'un plan national, un ensemble de mesures destinées à intégrer le séquençage à très haut débit dans le parcours de soins.

- GTT « CAD, du hardware au software ». Coordination : Franck Lethimonnier (Aviesan - ITMO TS) et Pierre Leber (CEA)
- GTT « Innovation : projets pilotes ». Coordination : Jean-François Deleuze (CNG) et Thierry Frébourg (Inserm - ITMO GGB)
- GTT « Filière industrielle ». Coordination : Pierre Tambourin (Genopole) et Franck Lethimonnier (Aviesan)
- GTT « Parcours de soins » Coordination : Jean Debeaupuis (DGOS), Benoît Vallet (DGS), François Sigaux, Hélène Dollfus.

L'intégration des travaux réalisés, la structuration et la rédaction du document ont été assurées par Armand Renucci (Membre de l'IAGENR).

La coordination opérationnelle a été assurée par Pauline Solignac, chef de projets (DVS Biomarqueurs et tests compagnons, CVT Aviesan).

---

<sup>1</sup> Alliance pour la recherche et l'Innovation des Industries de Santé



## ANNEXE 3 - LISTE DES PARTICIPANTS ET DES ACTEURS AUDITIONNÉS

### Comité de pilotage :

Agnès BUZYN	Présidente de l'INCa
Anne CAMBON-THOMSEN	Directrice de l'unité Inserm 1027
Christophe CANS	Inserm Transfert
Geneviève CHÈNE	Directrice de l'ITMO Santé publique, Aviesan
Michel CLANET	Président du comité de suivi du Plan Maladies neurodégénératives
Lionel COLLET	Président de l'InVS et coordinateur des travaux CSIS
Hélène COULONJOU	DGOS
Thierry DAMERVAL	Directeur général délégué de l'Inserm
Marc DE GARIDEL	Vice-président du Comité stratégique de filière des industries et technologies de santé
Arnaud DE GUERRA	représentant Benoît Vallet, directeur général de la DGS
Jean DEBEAUPUIS	Directeur général DGOS
Isabelle DIAZ	Représentant Claude Bertrand, président de l'Ariis
Hélène DOLLFUS	Vice-présidente recherche du Plan national maladies rares
Frédérique FÈVE	Toulouse School of Economy
Thierry FRÉBOURG	Directeur de l'ITMO Génétique, génomique et bioinformatique, Aviesan
Ariane GALAUP-PACI	Représentant Jean Debeaupuis, directeur général de la DGOS
Bénédicte GARBIL	Représentant Louis Schweitzer, commissaire général du CGI
Claire GIRY	Directrice du centre CEA de Fontenay-aux-Roses
Eric GUITTET	Représentant Roger Genet, directeur général de la DGRI
Jean-Luc HAROUSSEAU	Président de la HAS
Étienne HIRSCH	Président du comité de pilotage pour la recherche du Plan Maladies neurodégénérative et directeur de l'ITMO Neurosciences, Aviesan
Catherine JESSUS	Directrice de l'Institut des sciences biologiques du CNRS
Sophie KELLEY	Représentant Thomas Fatome, directeur de la DSS
Franck LETHIMONNIER	Directeur de l'ITMO Technologies pour la santé, Aviesan
Yves LÉVY	Président-directeur général de l'Inserm et président d'Aviesan
Valérie MAZEAU-WOYNAR	Directrice du département des partenariats et relations extérieures (DPRE) de l'Inserm
Hélène MONASSE	Représentant Thomas Fatome, directeur de la DSS
Hervé OSSARD	Toulouse School of Economy
Dominique POLTON	Représentant Nicolas Revel, directeur de la Cnamts
Gaëtan PONCELIN	Représentant Pascal Faure, directeur général de la DGE
DE RAUCOURT	
Armand RENUCCI	Membre de l'IGAENR

Dominique ROYÈRE	Représentant Anne Courrèges, directrice générale de l'Agence de la biomédecine
Sabine SARNACKI	Vice-présidente santé du comité de suivi du PNMR2 à la DGOS
François SIGAUX	Directeur de la recherche et l'innovation à l'INCa et directeur de l'ITMO Cancer, Aviesan
Pauline SOLIGNAC	CVT Aviesan
Pierre TAMBOURIN	Directeur général de Genopole

## **Groupe de Travail 1 : Situation internationale et perspectives à 10 ans**

### Animation :

- Anne CAMBON-THOMSEN - Responsable d'équipe dans l'unité Inserm 1027 et responsable de la plateforme sociétale de Genotoul

### Participants :

Philippe AMOUYEL	Institut Pasteur de Lille, directeur de l'Unité d'Épidémiologie et de santé publique
Marc BILLAUD	Institut Albert Bonniot
Thomas BOURGERON	Chef de l'Unité de Génétique humaine et fonctions cognitives à l'Institut Pasteur
François BRUNEAUX	DGS
Karine CLÉMENT	AP-HP
Lionel COLLET	Président de l'InVS et coordinateur des travaux CSIS
Arnaud DE GUERRA	DGS
Florence DEMENAIS	Directrice Unité Variabilité génétique et maladies humaines, Inserm
Jean-Claude K. DUPONT	Institut Curie Éthique de la recherche clinique en oncologie pédiatrique
Thierry GRANGE	Institut Jacques Monod,
Ivo GUT	Director, National Genome Analysis Centre, Barcelona, Espagne
Vincent LAUDET	Institut de Génomique fonctionnelle de Lyon
Frédérique LESAULNIER	Juriste, ITMO Santé publique, Aviesan
Nicolas LÉVY	Fondation maladies rare
Stanislas LYONNET	Laboratoire de Génétique moléculaire, Institut Necker-Enfants malades
Perrine MALZAC	AP-HM La Timone
Gert MATHJIS	Coordinateur Eurogentest, Belgique
Frédérique NOWAK	INCa
Mike PARKER	Oxford
Lise ROCHAIX	Économie de la Santé
Claude SARDET	Institut de recherche en cancérologie de Montpellier
François SIGAUX	Directeur de la recherche et l'innovation à l'INCa et directeur de l'ITMO Cancer, Aviesan

Auditions :

Bert BAKKER	Coordinator of 3Gb-TEST	Pays-Bas
Hilary BURTON	Directrice de la PHG Foundation	Cambridge (Royaume-Uni)
Xavier ESTIVILL	Recherche et clinique	Espagne (Barcelone)
Andrès METSPALU	Estonian Genome Project	Estonie
Olaf RIESS	President-elect ESHG (European Society of Human Genetics)	Allemagne
Borut PETERLIN	CNIL	Slovénie

## **Groupe de Travail 2 : Innovation et enjeux industriels**

Animation :

- Pierre TAMBOURIN Directeur général de Genopole
- Franck LETHIMONNIER Directeur de l'ITMO Technologies pour la santé, Aviesan

Participants :

Laurent ABEL	Inserm
Pascale AUGE	Inserm Transfert
Luc BELINGARD	BioMérieux
Aaron BENSIMON	Genomic Vision
Christophe BEROUD	Chef d'équipe - UMR S910, Génétique médicale et génomique fonctionnelle
Claude BERTRAND	Président de l'Ariis
Philippe BROET	Inserm
François BRUNEAUX	DGS
Isabelle BUCKLE	Institut Pasteur
Agnès BUZYN	Présidente de l'INCa
Anne CAMBON-THOMSEN	Directrice de l'unité Inserm 1027
Yves CHAMPEY	Genopole
Geneviève CHÈNE	Directrice de l'ITMO Santé publique, Aviesan
Michel CLANET	Président du comité de suivi du Plan Maladies neurodégénératives
Jean-Jacques CODANI	Biofacet
Lionel COLLET	Président de l'InVS et coordinateur des travaux CSIS
Catherine COURBOILLET	Cerba
Bernard COURTIEU	Integragen
Thierry DAMERVAL	Directeur général délégué de l'Inserm
Marc DE GARIDEL	Vice-Président du Comité stratégique de filière des industries et technologies de santé
Jean DEBEAUPUIS	Directeur général de la DGOS
Pierre DELAGRANGE	Genosplice
Jean-François DELEUZE	CEA / CNG
Isabelle DIAZ	Leem
Hélène DOLLFUS	Vice-présidente recherche du Plan national maladies rares

Thomas FATOME	Directeur de la DSS
Pascal FAURE	Directeur général de la DGE
Vincent FERT	HalioDx
Thierry FREBOURG	Directeur de l'ITMO Génétique, génomique et bioinformatique, Aviesan
Bénédicte GARBIL	Directrice adjointe de programme Santé biotechnologies CGI
Olivier GASCUEL	Institut Pasteur
Roger GENET	Directeur général de la DGRI
Michel GUIGA	Sogeti High Tech
Yann HERAULT	Directeur ISC
Isabelle HILALI	Orange Healthcare
Etienne HIRSCH	Président du comité de pilotage pour la recherche du Plan Maladies rares neurodégénératives et directeur de l'ITMO Neurosciences, Aviesan
Marie-Christine JAULENT	Inserm
Patrick JOHNSON	Dassault Systèmes
Sean KENNEDY	Responsable du pôle Biomics à l'Institut Pasteur
Pierre LEBER	Institut de Génomique
Frédérique LESAULNIER	Inserm
Franck LETHIMONNIER	Directeur de l'ITMO Technologies pour la santé, Aviesan
Nicolas LÉVY	Université Marseille
Yves LÉVY	Président-directeur général de l'Inserm et président d'Aviesan
Nathalie MANAUD	ITMO Technologies pour la santé, Aviesan
Valérie MAZEAU-WOYNAR	Directrice du département des partenariats et relations extérieures
Claudine MEDIGUE	Inserm, DPRE
Julian MERCIER	CEA
Frédérique NOWAK	DGE
Olivier PERCHE	Institut du Cancer
Jean-Pierre PETIT	Roche Diagnostic
Yannick PLETAN	Sogeti High Tech
Nicolas REVEL	Roche
Hugues ROEST CROLLIUS	Directeur de la Cnamts
Vincent ROUAIX	ENS Paris
Gérard ROUCAIROL	GFI
Marcel SALANOUBAT	Académie des technologies
Sabine SARNACKI	Génomique métabolique
William SAURIN	Vice-Président santé du Plan Maladies rares
Lorraine SAUTTER	Dassault Systèmes
Claude SCARPELLI	Inserm Transfert
Louis SCHWEITZER	CEA
François SIGAUX	Commissaire général du CGI
Pauline SOLIGNAC	Directeur de la recherche et l'innovation à l'INCa et directeur de l'ITMO Cancer, Aviesan
Pierre TAMBOURIN	CVT Aviesan
Benoît VALLET	Genopole
Alain VIARI	Directeur général de la DGS
	Directeur scientifique adjoint Inria

## **Groupe de Travail 3 : Etat des lieux en France : recherche et applications techniques**

### Animation :

- Thierry FREBOURG Directeur de l'ITMO Génétique, génomique et bioinformatique, Aviesan

### Participants :

Fabrice ANDRÉ	PU-PH, IGR, Villejuif, Inserm
Benoit ARVEILER	PU-PH, CHU et Université de Bordeaux, président de l'ANPGM
Catherine BOILEAU	PU-PH, Xavier Bichat-Claude Bernard, Inserm, présidente du CS FMR
Geneviève CHENE	PU-PH, ITMO Santé publique, Aviesan
Michel CLANET	Président du comité de suivi du Plan Maladies neurodégénératives
Stéphanie DEBETTE	PU-PH, CHU et Université de Bordeaux, Inserm
Manon DURAND	DGOS
Anne-Marie GALLOT	Direction générale de la santé
Emmanuelle GENIN	DR, Inserm, Brest
Xavier JEUNEMAÎTRE	PU-PH, HEGP, Paris-Descartes, Inserm
Sophie KELLEY	Direction de la Sécurité sociale
Eric LEGUERN	PU-PH, ICM, La Pitié-Salpêtrière, Inserm, président Collégiale Génétique d'Ile-de-France
Pascale LÉVY	Agence de la biomédecine
Jean-Louis MANDEL	PU-PH, IGBMC, Strasbourg
Frédérique PENAUT-LLORCA	PU-PH, Clermont-Ferrand, représentante d'Unicancer
Dominique POLTON	Cnamts
Claude PREUDHOMME	PU-PH, CHU et Université de Lille, Inserm
Richard REDON	DR, Inserm, CHU et Université de Nantes

## **Groupe de Travail 4 : Infrastructure et organisation**

### Animation :

- Hélène DOLLFUS : Vice-présidente recherche du Plan national maladies rares
- François SIGAUX : Directeur de la recherche et l'innovation à l'INCa et directeur de l'ITMO Cancer, Aviesan

### Participants :

Serge AMSELEM	AP-HP
Benoit ARVEILLER	ANPGM
Pascale AUGE	Inserm Transfert
Pascal BARBRY	CNRS
Emmanuel BARILLOT	Institut Curie
Frédéric BOCCARD	CNRS
Thierry BRETON	INCa
Aymeric BUTHION	DGE
Marie-Aline CHARLES	Inserm
Gauthier CHASSANG	Juriste / Université de Toulouse
Remy CHOQUET	AP-HP / Inserm
Arnaud DE GUERRA	DGS
Jean-François DELEUZE	CEA / CNG
Frédérique FEVE	TSE
Ariane GALAUP-PACI	DGOS
Diane GONTIER	DSS
Thierry GRANGE	CNRS
Philippe GUARDIOLA	FHF / CHRU
Pascale LÉVY	Agence de la biomédecine
Marie LHOSMOT	ITMO Santé publique, Aviesan
Jean-Louis MANDEL	Collège de France (Chaire de génétique humaine)
Christine MENACHE	CEA / Teratec
Julian MERCIER	DGE
Hélène MONASSE	DSS
André NIEOULLON	DGESIP
Patrick NITSCHKE	Fondation Imagine
Frédérique NOWAK	INCa
Michaël PRESSIGOUT	Institut Pasteur
Armand RENUCCI	Membre de l'IGAENR
Jean-Patrick SALES	HAS
Pascale SAUGIER-VEBER	ANPGM
Claude SCARPELLI	CEA
Alain VIARI	Inria
Michel VIDAUD	ANPGM
Patrice VIENS	Unicancer
Laurent VIGNERON	Inserm

## **Restitution des Groupes de Travail du 12 octobre 2015 / Fin de la première phase :**

### Participants :

Nadine ANDRIEU	Inserm
Zeina ANTOUN	GSK
Pascale AUGE	Inserm Transfert
Valérie BARAT-LEONHARDT	GSK
Nora BENHABILES	CEA LIST
Marc BILLAUD	CNRS / ITMO Génétique génomique et bioinformatique, Aviesan
Frédéric BOCCARD	CNRS / ITMO Génétique génomique et bioinformatique, Aviesan
François BRUNEAUX	DGS
Bernard COURTIEU	Integragen
Thierry DAMERVAL	Directeur général délégué de l'Inserm
Jean-François DELEUZE	CEA / CNG
Isabelle DIAZ	Ariis / Leem
Patrice DOSQUET	DGS
Vincent FERT	Halio Dx
Frédérique FÈVE	Toulouse School of Economy
Eric GUITTET	DGRI
Isabelle HILALI	Orange Healthcare
Pierre LE BER	CEA
Céline LEFEBVRE	Gustave Roussy
Frédérique LESAULNIER	Inserm / ITMO Santé publique, Aviesan
Pascale LÉVY	Agence de la biomédecine
Yves LÉVY	Président-directeur général de l'Inserm et président d'Aviesan
Anne LIAUBET	Roche Diagnostics
Perrine MALZAC	AP-HM
Nathalie MANAUD	ITMO Technologies pour la santé, Aviesan
Gert MATTHYS	Kuleuven Belgique
Valérie MAZEAU-WOYNAR	Inserm
Christine MENACHE	CEA
Julian MERCIER	DGE
Frédéric MOLIA	Inserm
Frédérique NOWAK	INCa
Yannick PLETAN	Roche/Leem
Michael PRESSIGOUT	Institut Pasteur
Marcel SALANOUBAT	Genoscope
Jérôme SALLETTE	Cerba European Lab
William SAURIN	Dassault Systèmes
Claude SCARPELLI	CEA
François SIGAUX	Directeur de la recherche et l'innovation à l'INCa et directeur de l'ITMO Cancer, Aviesan

Pauline SOLIGNAC  
Michel VIDAUD

CVT Aviesan  
ANPGM

### **Associations et professionnels auditionnés par Hélène Dollfus et François Sigaux**

#### Auditions Maladies rares (Hélène DOLLFUS)

Réalisées en deux réunions, l'une pour les associations, l'autre pour les professionnels du secteur.  
Les comptes rendus de ces réunions sont joints en annexe 4 :

#### Associations :

Benoît ARVEILER (ANPGM) ;  
Paola De CARLI (Vaincre la mucoviscidose) ;  
Christophe DUGUET (AFM Téléthon) ;  
Imen DORBOZ (Asssociation ELA) ;  
Emmanuelle GIRODON-BOULANDET (Paris Cochin, ANPGM) ;  
Anne-Sophie LAPOINTE (Eurordis) ;  
Paloma MORENO-ELGARD (AFM Téléthon) ;  
Nathalie TRICLIN (Alliance Maladies Rares).

#### Professionnels :

Pr Serge AMSELLEM (UPMC, APHP) ;  
Pr Benoît ARVEILER (CHU Bordeaux, président ANPGM) ;  
Pr Catherine BOILEAU (AP-HP, Université Paris VII ; Fondation Maladies rares) ;  
Pr Alexis BRICE (APHP, UPMC) ;  
Pr Martie DOCO (ACLF, CHU Reims) ;  
Pr Laurence FAIVRE (CHU Dijon, Filière Andi-Rare) audition individuelle ;  
Pr Xavier JEUNEMAITRE (AP-HP HEGP) ;  
Pr Didier LACOMBE (CHU Bordeaux ; FFGH) ;  
Pr Eric LEGUERN (CHU Pitié Salpêtrière ; collégiale de génétique d'Ile-de-France) ;  
Pr Nicolas LÉVY (APHM, Fondation maladies rares) ;  
Pr Jean-Louis MANDEL (HUS ; IGBMC) ;  
Pr Arnold MUNNICH (NEM, IMAGINE) audition individuelle ;  
Pr Sylvie ODENT (CHU rennes) audition individuelle ;  
Pr Damien SANLAVILLE (CHU Lyon) ;  
Pr Florent SOUBIER (UPMC) audition individuelle.  
Pr Elisabeth TOURNIER-LASSERVE (AP-HP Hôpital Lariboisière).

#### Auditions Cancer :

Réalisées individuellement et ayant données suite à des lettres de soutien jointes en annexe 4.

#### Associations :

Christian CAILLOT et Frédérique PENAUT-LLORCA (Unicancer) ;

Jacqueline GODET (Ligue nationale contre le cancer) ;  
Jacques RAYNAUD (Fondation ARC).

Professionnels :

Sylvie CADÔ et Jérôme SALLETTE (Laboratoire Cerba) ;  
Charles WOLER (Biomnis) ;  
Gilles MARTIN (Eurofins) ;  
Claude BERTRAND et Isabelle DIAZ (Ariis) ;  
Welty MOULIN (AP-HP).

## **Groupe de Travail TRANSVERSAL CAD : Hardware au Software**

Coordination : Franck LETHIMONNIER (Aviesan - ITMO TS) et Pierre LEBER (CEA)

Participants :

Christophe BEROUD	Inserm
Hélène CAILLOL	Cnamts
Anne CAMBON-THOMSEN	Inserm
Patrice DENEFLE	Roche
Frédérique LESAULNIER	ITMO Santé publique, Aviesan
Nathalie MANAUD	ITMO Technologies pour la santé, Aviesan
Didier MIRATON	Almerys
Gérard ROUCAIROL	Teratec
William SAURIN	Dassault Systèmes
Rodolphe THIEBAULT	Inserm
Alain VIARI	Inria

## **Groupe de Travail TRANVERSAL Innovation : Projets Pilotes**

Coordination : Jean-François DELEUZE (CEA / CNG) et Thierry FREBOURG (Inserm / ITMO GGB) :

Participants :

Hervé AVET-LOISEAU	CHU
Philippe BEAUNE	P5
Jean-Yves BLAY	Unicancer
Christian BOITARD	Directeur de l'ITMO Physiopathologie, métabolisme, nutrition, Aviesan
Valérie CORMIER-DAIRE	Imagine
Jean-François DELEUZE	CEA / CNG
Hélène DOLLFUS	Vice-présidente recherche du Plan national maladies rares
Laurence FAIVRE	CHU Dijon

Thierry FREBOURG	Directeur de l'ITMO Génétique, génomique et bioinformatique, Aviesan
Xavier JEUNEMAITRE	HEGP
Pierre LAURENT-PUIG	P5
Frédérique LESAULNIER	Inserm / ITMO Santé publique, Aviesan
Franck LETHIMONNIER	Directeur de l'ITMO Technologies pour la santé, Aviesan
Nathalie MANAUD	ITMO Technologies pour la santé, Aviesan
Arnaud SCHERPREEEL	CHRU
Jean SOULIER	AP-HP
Michel VIDAUD	ANPGM

## **Groupe de travail TRANSVERSAL Filière industrielle :**

Coordination : Pierre TAMBOURIN (Genopole) et Franck LETHIMONNIER (Aviesan)

Participants :

Frédéric ANTIGNY	AROS / Eurofins Genomics
Pascale AUGE	Inserm Transfert
Seiamak BAHRAM	Faculté de médecine, CHU Strasbourg
Mouna BOUGRINI	Roche Pharma
Sylvie CADO	Laboratoire Cerba
Raphaël CARAPITO	Faculté de médecine, CHU Strasbourg
Yves CHAMPEY	Genopole
Jean CHARLET	AP-HP Inserm
Guillaume CHARPENTIER	CERITD
Dominique CHARRON	AP-HP et Wiratech
Jean-Jacques CODANI	Biofacet
François CORNU	Biomnis
Jean-Marc COSTA	Laboratoire Cerba
Bernard COURTIEU	Integragen
Thierry DAMERVAL	Directeur général délégué de l'Inserm
Corine DANAN	HalioDx
Jean-François DELEUZE	CEA / CNG
Jean-Marc DENIS	ATOS
Isabelle DIAZ	Ariis / Leem
Sami DJOULAH	Wiratech
Jérémie FOREST	Abbott France
Gaëlle FUMOLEAU	Sysmex Inostics
Jean-Pierre GALIZZI	Servier
Benedicte GARBIL	CGI
Jean-Yves GOURIOU	Biomnis
Annika GREVMAN	Wiratech
Michel GUIGA	Sogeti High Tech
Ahcène HETTAL	ATOS

Isabelle HILALI	Orange Healthcare
Jean-François LAVIGNON	ATOS
Pierre LEBER	CEA / IG
Daniel LESTEVEN	Janssen Diag
Franck LETHIMONNIER	Directeur de l'ITMO Technologies pour la santé, Aviesan
Yves LÉVY	Président-directeur général de l'Inserm, président d'Aviesan
Guillaume L'HERMITE	Primadiag
Anne LIAUBET	Roche Diagnostics
Brian LOCKHART	Servier
Medhi LUNEAU	Almérys
Nathalie MANAUD	ITMO Technologies pour la santé, Aviesan
Emmanuel MARTIN	Integragen
Charlotte MARTY	TKM
Didier MIRATON	Almérys
Jean-François PENCIOLELLI	GFI Informatique
Olivier PERCHE	Roche Diagnostics
Yannick PLETAN	Ex-Roche SAS LEEM / Ariis
Rémi RABEUF	Sysmex
Marc RAJAUD	Genodiag
Claudine RIGAL	Laboratoire Cerba
Gérard ROUCAIROL	Teratec
Jérôme SALLETTE	Cerba European Lab
Pauline SOLIGNAC	CVT Aviesan
Pierre TAMBOURIN	Génopole
André TORDEUX	Genoscreen
Mathieu VERDIER	Orange
Saurin WILLIAM	Dassault Systèmes
Charles WOLER	Biomnis

## **Groupe de travail TRANSVERSAL Parcours de Soin :**

### Participants :

Christian BOITARD	Directeur de l'ITMO Physiopathologie, métabolisme, nutrition, Aviesan
Arnaud DE GUERRA	DGS
Jean-François DELEUZE	CEA / CNG
Hélène DOLLFUS	Vice-présidente recherche du Plan national maladies rares
Ariane GALAUP PACI	DGOS
Dominique POLTON	CNAMTS
François SIGAUX	Directeur de la recherche et l'innovation à l'INCa et directeur de l'ITMO Cancer, Aviesan
Michel VIDAUD	ANPGM



## **ANNEXE 4 - LETTRES DE SOUTIEN D'ACTEURS INSTITUTIONNELS ET D'ASSOCIATIONS AU PROJET**





Monsieur Yves LEVY  
Président d'AVIESAN  
Biopark  
8 rue de la Croix Jarry  
75013 PARIS

Villejuif, le 30 octobre 2015

Monsieur le Président,

La Fondation ARC a pu échanger avec Monsieur François Sigaux, notamment lors de l'audition du 23 octobre 2015, sur les éléments et les recommandations des groupes de travail établissant les conditions de réalisation du séquençage du génome entier, en France.

Ce projet de médecine génomique et digitale permet l'accès de l'innovation pour tous et couvre l'ensemble de la population française, adultes et enfants. Il correspond pleinement, dans ses objectifs, aux valeurs et à la stratégie de la Fondation ARC, ainsi qu'aux attentes des patients et de nos donateurs. Nous sommes convaincus que le choix d'une articulation et d'une organisation en réseau autour d'un centre d'analyses et de données assureront un pilotage pertinent, flexible et pragmatique aux politiques et aux actions de soins et de recherche.

L'ensemble placera certainement la France, grâce à son système de soins unique et parfaitement adapté à cette initiative, dans une position forte et compétitive pour le bénéfice du patient. Ce dispositif permettra également d'obtenir des retombées positives sur les plans scientifique et économique.

Enfin, cette action contribuera à amplifier les efforts de toutes les parties prenantes, publiques, privées et caritatives dans la lutte contre le cancer et dans le domaine des maladies rares, retenus comme premier champs d'application. Une extension à d'autres pathologies pourrait suivre.

Comme vous le savez, la Fondation ARC est déjà très impliquée, par ses actions propres ou en partenariat, dans cette approche de médecine de précision, en recherche fondamentale, translationnelle et clinique. Elle apporte tout son soutien à cette initiative, ambitieuse, et indispensable face aux défis actuels.

Nous souhaitons que les décisions et les moyens mis en place permettent d'aboutir, car les retombées scientifiques, médicales, sociales et économiques seront significatives.

Dans cette perspective, nous vous adressons, Monsieur le Président, l'expression de notre considération distinguée.

Jacques RAYNAUD

Président d'Honneur  
Conseiller scientifique du Président

Copie à Axelle Davezac  
*Directrice Générale de la Fondation ARC*



**Monsieur François SIGAUX**  
Directeur du pôle Recherche et Innovation  
Institut National du Cancer  
52, avenue André Morizet  
92513 Boulogne Billancourt Cedex

Paris, le 21 décembre 2015

Monsieur le Directeur, Cher François,

Vous avez souhaité auditionner ARIIS dans le cadre de la mission confiée par le Premier ministre Manuel Valls à Yves Lévy, Président d'Aviesan « Quelle organisation pour faire du séquençage du génome entier ou de l'exome une stratégie thérapeutique en routine » et échanger plus particulièrement sur le sujet que vous traitez, à savoir les infrastructures et l'organisation du séquençage de nouvelle génération sur le territoire national.

Vous nous avez présenté le 20 octobre dernier le modèle dit concentré constitué d'une quinzaine de plateformes en réseau, distribuées sur le territoire, assurant ainsi le séquençage au plus près des patients. Les données générées convergent vers un centre unique de stockage et calcul dénommé CAD (Centre d'Analyses des Données), à proximité de structures de calcul de très grande puissance, puis sont ensuite redirigées vers les cliniciens sous une forme exploitable en termes de protocole thérapeutique.

Les industriels de santé adhérents d'ARIIS sont tout à fait conscients des changements que vont générer ces nouvelles technologies génomiques dans le développement des nouvelles thérapeutiques et la prise en charge des patients. Elles sont aujourd'hui déjà une quasi-réalité, notamment en oncologie avec un objectif de 50 000 patients bénéficiant d'une analyse en NGS d'ici à 2016.

Il semble important aux industriels de santé qu'au-delà des aspects purement organisationnels que vous nous avez décrits au cours de notre rencontre soient abordés très rapidement et de façon collégiale tous les défis qui ne manqueront pas de devoir être relevés quant à la traduction de ces nouvelles données en développement de nouvelles thérapeutiques et nouveaux modes de prises en charge thérapeutiques.

Je vous remercie de l'occasion que vous m'avez donnée au titre d'ARIIS de soutenir votre démarche et renouvelle le souhait des industriels adhérents de l'association d'être associés aux réflexions en cours ainsi qu'aux travaux qui verront le jour après la remise du rapport du Président Lévy à Monsieur le Premier ministre.

Recevez, Monsieur le Directeur, Cher François, mes meilleures salutations.



Claude Bertrand  
Président



20 NOV. 2015

17 NOV. 2015 COURRIER ARRIVÉE

3286

3 avenue Victoria  
75184 PARIS Cedex 04  
Standard : 01 40 27 30 00  
Télécopie : 01 40 27 55 77  
[martin.hirsch@aphp.fr](mailto:martin.hirsch@aphp.fr)

Paris, le

Monsieur Yves LEVY  
Président d'AVIESAN  
Biopark  
8, rue de la Croix Jarry  
75013 PARIS

2015.6022

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Monsieur le Président, 2015

A la suite d'échanges récents et de la participation de plusieurs de ses représentants aux différents groupes de travail de la mission initiée par le Premier Ministre et dont vous avez la charge, l'AP-HP a été informée des premières orientations sur le séquençage haut débit. De nombreux constats et propositions rejoignent les conclusions des groupes de réflexion qui ont été mis en place à l'AP-HP sur ce sujet. Je souhaitais vous faire partager nos impressions et nos propositions d'articulation.

Concernant les grands principes, nous souscrivons pleinement à l'ambition d'utiliser les infrastructures indépendamment des disciplines (cancer, maladies rares, etc.) ou du type d'approche (clinique ou recherche, étant entendu que la limite est souvent ténue). Nous regrettons cependant que le séquençage microbien n'ait pas été retenu dans le spectre de l'étude en dépit du caractère prometteur des études associées.

Nous souscrivons également à l'approche visant à constituer une dizaine de plateformes nationales pour regrouper les forces au sein de structures bénéficiant de la masse critique et de l'expertise suffisante, et regrouper les données de génétique aujourd'hui dispersées. L'AP-HP est précisément en train de structurer un centre d'expertise bio-informatique pour la médecine personnalisée couplé à une plateforme de séquençage à très haut débit qui pourrait, en raison du volume d'activité attendu et de l'avancement de notre réflexion, constituer le pilote de ces plateformes labélisées au niveau national. L'APHP s'associerait, pour la mise en œuvre de ce projet ambitieux, à des partenaires industriels et académiques intéressés.

Cette plateforme AP-HP permettrait de répondre aux besoins de nos cliniciens et au-delà, à de possibles besoins régionaux ou nationaux non couverts par les autres plateformes. Son objectif sera de mettre à disposition des cliniciens et chercheurs une prestation sur l'ensemble de la chaîne du séquençage, de la production à l'analyse de données. Elle permettra également de faciliter la remontée des données, préalablement standardisées, de

variations génétiques et phénotypiques dans le *centre d'analyse des données* (CAD) préconisée par votre mission. D'une forte ambition, cette infrastructure nationale exhaustive permettrait de placer la France au meilleur niveau de la compétition internationale dans le domaine.

Par ailleurs, l'expérimentation du financement à l'activité de la génétique clinique a récemment démarré avec l'inscription au RIHN des panels de gènes. Cependant, seule une analyse socio-économique fine permettra de déterminer, en considérant des cas cliniques concrets, l'intérêt d'un investissement significatif de la puissance publique dans ce domaine. En effet, les infrastructures et le demi-million d'exomes ou génomes annuels anticipés par votre groupe ne pourront être financés que lorsque les apports de ces derniers dans la prise en charge des patients seront clairement identifiés tant en termes de prévention que de soin.

Enfin, avant les échantillons, les machines et les programmes, le capital humain est la ressource la plus précieuse dans cet élan vers la médecine personnalisée. Nous espérons que votre mission puisse proposer des actions concrètes pour former les futurs acteurs du séquençage et attirer davantage de mathématiciens et d'informaticiens vers le monde de la santé.

Vous partagez, comme moi, l'importance du regroupement des forces des différents acteurs publics (EPST, ComUEs, CHU, etc.) ainsi que la nécessité d'une politique de développement industriel (logiciels, services, etc.). Sans cela et une volonté politique forte, que votre rapport ne manquera pas de susciter, la France risque de prendre davantage de retard dans le domaine du séquençage.

Enfin, devant les nombreuses questions juridiques et éthiques soulevées par ces travaux, il me semble nécessaire d'y associer un ensemble de compétences en mesure d'apporter un éclairage et des recommandations sur ce sujet.

Outre l'implication des représentants de l'AP-HP dans les groupes de travail pendant les prochaines semaines, je suis à votre disposition pour que nous organisions une nouvelle rencontre, par exemple lors de la présentation des résultats définitifs de votre mission.

Veuillez de croire, Monsieur le Président, en l'assurance de mes sentiments les meilleurs.



Martin HIRSCH

**Secrétariat de Direction**  
*Ligne directe: 04.72.80.10.51*  
*Fax 04.72.80.73.32*  
*E-mail : anita.mariel@biomnis.com*  
*Nos réf. CW/AM – 21/2015*

**Instituts Thématiques Multi-Organismes**  
**AVIESAN**  
**BIOPARK**  
**8, rue de la croix Jarry**  
**75013 Paris**

**A l'attention de: Monsieur Yves LEVY, Président**

Lyon, le 20 octobre 2015

Monsieur le Président,

Dans le cadre de la Mission qui vous a été confiée par Monsieur le Premier Ministre sur le séquençage à haut débit, nous avons été reçus par les Professeurs François Sigaux et Michel Vidaud le 19 octobre dernier.

Nous tenions à vous remercier de l'opportunité qui nous a ainsi été offerte de nous exprimer dans un cadre qui était à la fois largement documenté et parfaitement ouvert.

A l'issue de ces échanges, le Professeur Sigaux nous a demandé de confirmer les positions que nous avons exprimées lors des discussions qui ont suivi sa présentation. Cette demande nous offre la possibilité de partager notre expérience et de nous positionner face aux problématiques qui nous ont été résumées.

Biomnis-Eurofins, est à la fois le leader français de la biologie médicale spécialisée et un acteur mondial du séquençage à haut débit.

Nos organisations reposent sur des bases technologiques et scientifiques et opèrent dans le cadre hautement réglementé de la biologie médicale française.

Nous ne pouvons donc que pleinement partager les déterminants essentiels qui sont aujourd'hui recommandés par tous ceux qui autour de vous ont la responsabilité de les proposer.

Servant le secteur de la biologie publique et privée spécialisées depuis des décennies, Biomnis soutient pleinement le mode de fonctionnement général de la chaîne de valeur des plateformes de séquençage que vous avez retenu et ce dans ses trois dimensions que sont le pré-analytique,

l'analytique et le post-analytique.

Le niveau élevé d'accréditation actuel de Biomnis et les procédures d'assurance qualité en place, améliorées de façon continue, nous permettent de suivre des pratiques validées et parfaitement contrôlées dans le temps, au niveau de ces trois étapes.

La participation de nos biologistes médicaux aux collaborations publiques/privées que nous soutenons, ainsi qu'aux staffs hospitaliers multidisciplinaires, au même titre que l'alimentation continue des bases de données publiques des données que nous produisons, nous rendent familiers des modalités opérationnelles telles que vous les envisagez à ce stade.

Ces dimensions scientifiques et médicales se complètent d'une logistique particulièrement performante France entière (mais également internationale), déterminante afin de permettre des délais de rendus courts et homogènes quel que soit le lieu de résidence du patient. La biologie spécialisée génomique viendrait donc auprès des patients et non l'inverse. C'est une des dimensions de la médecine de proximité voulue par Madame la Ministre de la Santé.

Par ailleurs concernant les volumes de tests biologiques traités, nous appliquons aujourd'hui déjà la chaîne de valeur pré-analytique/analytique/post-analytique à environ 20 000 patients, et plus de 35 000 tests par jour. La gestion industrielle optimisée et scientifique de haut niveau ne sont en aucun cas incompatibles.

L'industrialisation des procédés d'analyse est au cœur du savoir-faire du Groupe Eurofins, dont Biomnis représente aujourd'hui l'activité en Europe dans le domaine de la biologie médicale. Depuis trente ans, le Groupe Eurofins s'est imposé comme leader mondial incontesté dans le domaine de l'analyse sur des marchés aussi diversifiés que l'agro-alimentaire, la pharmaceutique ou l'environnement. Ses plateformes technologiques intègrent depuis plus de dix ans l'utilisation du séquençage haut-débit (« NGS ») pour l'analyse industrielle d'échantillons de tout type, humain et non-humain, dans des volumes souvent supérieurs aux volumes envisagés dans le cadre de votre mission. Le Groupe Eurofins s'est engagé, au côté de Biomnis en Europe, mais également aux Etats-Unis, en partenariat avec l'Université Emory, à déployer son savoir-faire et ses capacités industrielles dans le domaine du diagnostic. A titre d'exemple de partenariat d'Eurofins avec les instituts médico-universitaires publics français, Eurofins est l'opérateur de la plateforme de séquençage de l'institut Cochin depuis 2011.

La capacité à traiter sans faille des volumes importants est donc au centre de notre expertise, au même titre que la capacité à interpréter et gérer l'intégration des données avant qu'elles ne rejoignent, dans votre modèle, le collecteur/analyseur de données. Nous savons intervenir en fonction des demandes sur les trois déterminants de la chaîne de valeur, dans le continuum de ceux-ci, ou sur l'une ou l'autre des dimensions en nous intégrant de manière flexible et rapide à un process qui nous est proposé.

Enfin comme nous l'avons évoqué au regard du nombre de plateformes de séquençage qui seraient mises en place, le débat n'est pas entre plateforme publique ou privée, mais bien plus à l'éligibilité de celles-ci face à une série de critères permettant d'assurer des pratiques harmonisées et standardisées au niveau des standards qui auront été définis. Ainsi que la capacité de ces plateformes à évoluer afin de s'ajuster dans le temps aux évolutions technologiques et

organisationnelles.

Ayant compris que des projets pilotes verraien le jour, Biomnis-Eurofins serait prêt et intéressé à y participer de manière active, dans des conditions qui seront à déterminer.

En espérant avoir répondu à vos attentes et restant à votre écoute, nous vous prions de croire, Monsieur le Président, à nos sentiments respectueux.



Dr. Gilles MARTIN  
Directeur Général du groupe Eurofins Scientific  
Président du Conseil d'administration



Dr. Charles Woler  
Directeur Général Exécutif BIOMNIS  
Président de BioDs



3234

AVIESAN

Alliance nationale pour les sciences de la vie  
et de la santé

Bâtiment A - 1er étage  
8 rue de la Croix Jarry  
75013 Paris

A l'attention du Pr Yves LEVY, PDG d'AVIESAN

Copie : Pr SIGAUX, INCA

Saint Ouen l'Aumône, le 10/11/2015

Nos Réf : N/Réf. : SC/cv L2015.059

Objet : projet de mise en place d'une organisation nationale dédiée au séquençage du génome humain  
à visée diagnostique

Monsieur le Président,

Le Laboratoire Cerba a été convié par le Pr. Sigaux, dans le cadre de la mission que le Premier Ministre vous a confiée, à une présentation de la structure envisagée pour la mise en place d'une organisation nationale dédiée au séquençage du génome humain à visée diagnostique.

Le Laboratoire Cerba, membre du groupe Cerba European Lab, est aujourd'hui le leader de la biologie médicale spécialisée, en France et en Europe. A ce titre, il réalise chaque jour, sur son site de Saint Ouen l'Aumône, des examens qui lui sont transmis tant par des établissements publics et privés français (hôpitaux, laboratoires) que par des établissements de santé situés dans 50 pays dans le monde, essentiellement en Afrique, au Moyen Orient et en Asie. Ces examens sont intégralement effectués dans notre laboratoire accrédité COFRAC depuis 1999.

Notre structure logistique recueille quotidiennement des prélèvements sur l'ensemble du territoire national, incluant les Départements et Territoires d'Outre-Mer, contribuant ainsi à assurer l'équité de l'accès aux soins pour l'ensemble des patients, où qu'ils se trouvent. En particulier, nous mettons à la disposition de tous, dès leur mise au point, les tests les plus innovants permettant d'améliorer la prise en charge des patients et l'efficience de la chaîne de soins. Ainsi, par exemple, le Laboratoire Cerba a été le premier laboratoire en France à proposer, dès 2013, le test de diagnostic prénatal non invasif de la Trisomie 21, examen effectué en technique NGS faisant appel au séquençage du génome. Il vient, pour cet examen, d'être accrédité par le COFRAC selon la norme ISO 15189.

.../...



Nous considérons le projet de mise en place d'une organisation nationale dédiée au séquençage du génome humain à visée diagnostique comme tout à fait essentiel pour le développement d'une médecine de pointe accessible à tous dans notre pays et nous souhaitons vivement y prendre part en notre qualité de laboratoire de biologie médicale. A ce propos, nous sommes heureux de constater l'engagement de votre mission à discuter en amont avec l'ensemble des acteurs concernés, publics comme privés, tant il est vrai que ce projet nécessitera l'implication de tous les acteurs de la chaîne de soin pour assurer sa réussite, mais aussi le rayonnement international de la Médecine Française avec des retombées en termes d'efficience du système de santé et d'emploi dans notre pays.

Maitrisant la technologie NGS ainsi que la bio-informatique associée, et effectuant sur son site la totalité des phases réglementairement dévolues à un laboratoire de biologie médicale (pré-analytique, analytique et post-analytique), le Laboratoire Cerba souhaite à ce titre s'engager dans ce projet et y prendre sa pleine part en tant que laboratoire accrédité pour devenir l'un des centres de séquençages et contribuer également, par la fourniture de données interopérables, au développement de nouveaux algorithmes aux côtés des organisations publiques et des entreprises de l'informatique et du médicament en France. A ce titre, le Laboratoire Cerba s'engage à participer aux groupes de travail visant à construire les standards et le cahier des charges de cette organisation et à contribuer à son implémentation.

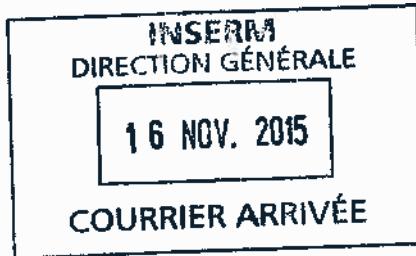
Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de nos salutations distinguées.

Sylvie CADO  
Président Directeur Général

*Président Directeur Général délégué*  
*C. Cado*



LA PRESIDENTE



3216

Professeur Yves LEVY  
Président d'AVIESAN  
Bâtiment A - 1er étage  
8 rue de la Croix Jarry  
75013 PARIS

JG/ES – 15.128

Paris, le 9 novembre 2015

Monsieur le Président,

A la suite de mon audition par l'un des groupes de travail mis en place par AVIESAN pour réfléchir à un plan national de très Grand séquençage et faire des propositions au Premier Ministre, je vous adresse ce courrier en espérant qu'il soit utile.

La Ligue Nationale Contre le Cancer qui, comme vous le savez, est très attentive à toutes les innovations qui permettent d'améliorer la prise en charge et le traitement des patients atteints de cancer, se réjouit que les institutions publiques envisagent de mettre en œuvre, sur le territoire français, un plan concerté et efficace d'utilisation du Grand séquençage pour améliorer à la fois le diagnostic, le pronostic et la réponse au traitement des patients atteints de cancer ou d'autres pathologies, et préparer ainsi une vraie médecine « personnalisée ».

Je souhaite vous faire part du soutien total de la Ligue Nationale Contre le Cancer pour ce plan en recommandant qu'il devienne un plan du Président de la République, ce qui assurerait à ce plan plus de légitimité nationale et internationale et, par voie de conséquence, une pérennité de ressources publiques.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération très distinguée.

*J. Godet*

Professeur Jacqueline GODET







**AVIESAN**

**Monsieur Yves LEVY**

**Président**

**Biopark**

**8, rue de la Croix Jarry**

**75013 Paris**

Paris, le 4 novembre 2015

**Affaire suivie par :**

**Christian CAILLIOT**

Directeur de la recherche et du développement

Tél : 01 44 23 04 03 - [c-cailliot@unicancer.fr](mailto:c-cailliot@unicancer.fr)

Monsieur le Président de l'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé,

Vous avez bien voulu auditionner récemment des représentants d'UNICANCER dans le cadre de la mission qui vous a été confiée par le Premier Ministre sur la structuration à l'échelle nationale du séquençage de très haut débit (infrastructures, acquisition, gestion et analyse des données).

Je souhaite par ce courrier vous confirmer qu'UNICANCER, qui réunit les 18 Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) et qui a pour vocation le développement des innovations en cancérologie, soutient avec enthousiasme ce projet porté par les pouvoirs publics, qu'il considère comme visionnaire et nécessaire. Nous avons en effet la conviction que, dans les dix ans à venir, les données issues de ces analyses complexes vont révolutionner la prise en charge (dépistage, traitement) de nombreuses maladies dont le cancer, maladie pluri factorielle et hétérogène par essence, dont nous commençons à percevoir les contours depuis le développement des technologies de très haut débit.

Les 18 CLCC sont déjà équipés de séquenceurs haut débit et participent activement aux activités des plateformes de diagnostic somatique de l'INCa ainsi qu'aux réseaux d'oncogénétique nationaux. Les premiers essais cliniques en cancérologie basés sur une sélection des patients sur les bases de données de séquençage haut débit ont tous été développés dans les Centres UNICANCER (essais SAFIR, Profiler, MOSCATO, programmes AcSé...). Parmi les projets phares portés actuellement par les CLCC, les projets ESME (bases de données clinicobiologiques de vraie vie de patients atteints de cancer) et CONSORE (outil informatique permettant la requête et le partage de métadonnées de patients traités dans les CLCC) permettent de générer de nombreux paramètres dont des données biologiques issues du séquençage de très haut débit. La médecine de précision en oncologie devra ainsi obligatoirement passer par l'utilisation de données issues du séquençage de très haut débit.

Ces développements correspondent, à l'échelle plus modeste de nos 18 CLCC, à l'organisation pressentie dans le cadre du projet national de séquençage de très haut débit.

L'impact de ce projet en terme de valorisation sociétale dans le champ du cancer est majeur (meilleure efficacité des traitements, années de vie gagnées, réduction des coûts globaux de prise en charge), c'est pourquoi UNICANCER apporte un soutien fort à ce projet et souhaite pouvoir y contribuer, avec son savoir-faire et son expérience dans le champ de la cancérologie, en s'appuyant sur les projets déjà en cours dans notre groupe.

Je vous prie de croire, Monsieur le Président, en ma haute considération.



**Dr. Bernard LECLERCQ**  
Président d'UNICANCER

Copie : François SIGAUX, Directeur de la recherche et de l'innovation de l'INCa.

# COMPTE-RENDU DES AUDITIONS 20 OCTOBRE AVIESAN

## MISSION DU PREMIER MINISTRE SUR LE SÉQUENÇAGE GÉNOMIQUE ET LA MÉDECINE DE PRÉCISION

Sous l'égide du groupe 4 (GT4 Mission séquençage Aviesan)

Rédigé par Hélène DOLLFUS

### AUDITION 1 – Généticiens experts en Maladies rares 10h30- 12h45

#### **Animation :**

Pr François SIGAUX – FS (ITMO cancer, AP-HP) et Pr Hélène DOLLFUS – HD (HUS/UDS ; PNMR2) ; Pauline SOLIGNAC (CVT Aviesan)

Public : Professionnels médicaux généticiens maladies rares

#### **Présents :**

##### **- par audio conférence :**

Pr Elisabeth TOURNIER- LASSERVE (AP-HP Hôpital Lariboisière) ;  
Pr Didier LACOMBE (CHU Bordeaux ; FFGH)

##### **- dans la salle :**

Pr Xavier JEUNEMAÎTRE (AP-HP HEGP) ;  
Pr Damien SANLAVILLE (CHU Lyon) ;  
Pr Catherine BOILEAU AP-HP (Université Paris VII ; Fondation Maladies rares) ;  
Pr Martine DOCO (ACLF, CHU Reims) ;  
Pr Nicolas LÉVY (AP-HM, Fondation maladies rares) ;  
Pr Alexis BRICE (AP-HP, UPMC) ;  
Pr Jean-Louis MANDEL (HUS ; IGBMC) ;  
Pr Benoit ARVEILER (CHU Bordeaux, président ANPGM) ;  
Pr Eric LEGUERN (CHU Pitié-Salpêtrière ; collégiale de génétique d'Ile-de-France) ;  
Pr Serge AMSELLEM (UPMC, AP-HP).

#### **Auditions individuelles :**

Pr Arnold MUNNICH (NEM, Imagine)  
Pr Laurence FAIVRE (CHU Dijon, Filière Andi-Rare) rdv. tel. le 23 octobre 2015 ;  
Pr Sylvie ODENT (CHU rennes) rdv. tel. le 23 octobre 2015 ;  
Pr Florent SOUBIER (UPMC) par échange de mails suite à un souci de mailing list.

#### **Excusés :**

Pr Dominique BONNEAU (CHU Angers) ;  
Pr Stanislas LYONNET (NEM, Imagine)

## L'AUDITION EN 7 POINTS :

- Adhésion très forte de la communauté des maladies rares sur le principe de l'implémentation d'une organisation nationale de séquençage haut débit à visée diagnostique.
- Nécessité de plateformes dédiées aux maladies rares en raison des différences notoires par rapport au cancer (en pré-analytique, en analytique et post-analytique). Les centres mutualisés nationaux de collecte et analyse (CAD) et d'innovation respectivement étant jugés comme une excellente initiative.
- Sous-estimation des besoins qui sont > à 60 000 (20 000 patients X 3 pour trios est l'estimation de base) en raison : de pans non considérés potentiellement actuellement de la médecine adulte, d'un continuum entre de nombreuses causes rares de maladies dites communes qui jouxtent le domaine des maladies rares, du passage annoncé des panels vers les WGs ciblés par analyse bioinformatique, de l'identification de facteurs génétiques modificateurs des maladies rares (en plus du gène causal principal) ...
- Assurer impérativement le fonctionnement de la base du système des laboratoires hospitaliers de diagnostic génétique et sanctuariser les financements destinés à cette activité pour assurer un délai de rendu de résultats optimal.
- Besoin impératif de ressources humaines formées en génomique à tous les niveaux (bioinformaticiens, internes, MCU-PH, PU-PH...).
- Nécessité absolue de bien structurer les bases de données cliniques et génomiques sur le plan national.
- Assurer une jonction harmonieuse avec la recherche de facto étroitement liée dans le domaine des maladies rares

## COMPTE RENDU DE SÉANCE :

### Partie 1 : Situation actuelle de la mission séquençage

Historique de la mission.

HD rappelle brièvement la situation du séquençage haut débit dans l'historique du PNMR2 avec l'implémentation, dès 2011, d'équipement de séquençage moyen débit permettant de lancer les analyses ciblées par « panels » sur le territoire et les études de faisabilité concernant l'implémentation du séquençage très haut débit sur le territoire (établissement d'un cahier des charges par J.-L Mandel, T. Frebourg et N. Lévy, juin 2013) ; réunions itératives des VPs du Cospro du PNMR2 avec MESR, CEA, CNG, Aviesan, au sujet de la nécessité d'implémenter le séquençage très haut débit pour les maladies rares).

HD présente en quatre points principaux la lettre de mission du Premier ministre à Yves Lévy (président d'Aviesan) datée d'avril 2015.

4 GROUPES de TRAVAIL (GT) sont désignés le 27 mai 2015 par Yves Lévy :

## **GROUPE 1 (GT1) piloté par Anne Cambon-Thomsen**

Situation internationale et perspectives à 10 ans

- Objectifs/livrables :

- Bilan qualitatif et quantitatif des indications actuelles du séquençage (génomique et exome)
- État des pratiques et organisations mises en place dans les autres pays
- Synthèse des recherches en cours (attractivité du territoire)
- Évolution possible pour les 10 prochaines années (changement dans le parcours de soins et dans la relation médecin malade)
- Implications éthiques, aspects réglementaires

## **GROUPE 2 (GT2) piloté par Pierre Tambourin**

Innovation et enjeux industriels

- Objectifs/livrables :

- Évolution des technologies de séquençage
- Gestion et analyse des données à grande échelle (interopérabilité, échanges de données)
- Perspectives de valorisation et impact économique
- Propriété intellectuelle
- Compatibilité d'une plateforme publique avec le droit de la concurrence
- Place de la France
- Perspectives de partenariats public/privé

## **GROUPE 3 (GT3) piloté par Thierry Frebourg**

État des lieux en France : recherche et applications cliniques

- Objectifs/livrables :

- Positionnement en recherche et état des pratiques médicales
- Prise en compte dans les plans nationaux (Cancer, MND, Maladies rares)
- Indications diagnostiques et amélioration des traitements
- Critères d'évaluation des aspects réglementaires
- Encadrement des pratiques
- Évaluation économique
- Modalités de prise en charge par l'Assurance maladie
- Proposition de priorités

## **GROUPE 4 GT4 piloté par François Sigaux et Hélène Dollfus**

Infrastructures et organisation

- Objectifs/livrables :

- Acquisition, gestion et analyse des données
- Fonctions centralisées/fonctions déconcentrées
- Propositions d'implantations
- Compétences nécessaires, formation
- Modèle économique de l'organisation proposée

HD présente ensuite le modèle de parcours générique (cancer, maladies rares et maladies communes) de soins du GT4 et l'étude des scénarios concernant l'implantation des unités de séquençage (définies par un Xten couplé à une structure bioinformatique d'analyse) soit sur le mode totalement déconcentré, hyperconcentré pour arriver au modèle finalement adopté par le comité de pilotage de déconcentré comportant : 10 Xten, un Centre mutualisé de calcul d'analyse et de données (CAD), un centre mutualisé d'innovation et transfert technologique, un observatoire pour la médecine de précision (Aviesan). Les besoins MR ont été estimés à 60 000 cas/an.

FS précise que le système proposé comme un système permettant l'accès à l'innovation pour tous dans les champs de la biologie médicale, la nécessité d'avoir des systèmes opérationnels de bases de données biologiques et médicales puissantes, notamment pour l'« aide à la décision ». Pour le cancer, on dénombre 350 000 nouveaux cas /an ; 50 % de guérison et entre 50 000 et 60 000 cas qui auront besoin d'accès à l'innovation (thérapies ciblées, immunothérapie, thérapies combinées...). Il précise la nécessité de séquencer les génomes : en somatique, en constitutionnel, sur biopsies liquides, en RNA-seq (soit 4 à 5 génomes complets par patient = 250 000 génomes). Les plateformes génériques devront tenir compte des impératifs de l'aménagement du territoire mais aussi des disciplines et des fonctions de dépannage mutuels.

## Partie 2 : échanges avec les professionnels

**Pr Didier LACOMBE**, président de la FFGH, donne un avis réservé sur une situation trop générique qui pourrait aboutir à une catastrophe si les spécificités des maladies rares ne sont pas prises en compte par rapport à d'autres domaines très différents comme le cancer. Il insiste sur l'importance de la centralisation des données et de celle d'avoir une plateforme dédiée aux maladies rares.

**Pr Jean-Louis MANDEL**, reprend le besoin de devoir séparer en pratique sur une plateforme les domaines car les procédés vont être très différents à toutes les étapes du préanalytique (ex : biopsies liquides du cancer) aux analyses bioinformatiques très différentes (filtres spécifiques maladies rares). Il insiste sur la responsabilité des centres et de l'importance de la mesure de l'activité dans un domaine d'expertise donné.

Pour qu'une telle structure fonctionne bien, il faut une équipe conséquente et de taille suffisante. Il cite en exemple le projet anglais avec le séquençage de 100 000 génomes réalisé directement par Illumina à la pointe pour les développements technologiques en précisant que l'interprétation se fait au niveau de 10 centres spécialisés sur le territoire britannique.

Une autre donnée très importante est le fait que le séquençage génomique remplacera la CGH Array (ACPA) à court terme et que l'interprétation des données sera un défi.

Ensuite il insiste sur l'importance d'une base de données clinico-biologique centralisée (en citant l'exemple de Decipher). Un projet pilote pourrait concerner une plateforme, les besoins dans le domaine des maladies rares pouvant aller en fait jusqu'à 3 plateformes à terme si on veut couvrir tous les besoins.

**Pr Catherine BOILEAU** pointe le fait que les chiffres des besoins avancés pour les maladies rares sont sous-estimés de manière importante. Elle prend pour exemple l'hypercholestérolémie familiale qui touche 1 personne sur 500 et pose la question de la frontière maladie rare/maladie héréditaire/maladie constitutionnelle à tel point qu'un périmètre commun pourrait être envisagé entre maladies rares et maladies communes et réfléchir à rajouter cette notion aux maladies rares (exemple : hypercholestérolémie monogénique versus polygénique où les travaux britanniques montrent actuellement l'étendue du spectre). Il faut voir à ré-estimer à la hausse les besoins autour

des maladies rares (60 000 n'étant pas assez ambitieux). De plus, elle ajoute qu'il faut considérer les moyens prédictifs, de pronostic, d'évaluation de la gravité dans le cas de gènes modificateurs et ne pas le sous-estimer dans un avenir très proche.

En tant que chef de service, elle souligne avec vigueur l'importance de sanctuariser les moyens du PNMR qui disparaissent au fil de l'eau (à la différence l'INCa). Ce grave problème de moyens qui disparaissent actuellement doit impérativement conduire à sanctuariser les moyens destinés à faire fonctionner ce système qui doit se développer sur des bases solides actuellement très difficiles à assurer. Il faut aussi stimuler les jeunes collègues à s'orienter vers la biologie médicale. Il n'y a plus assez de biologistes pour signer les résultats. Il faudra optimiser la filière génomique notamment sur le plan médical, il s'agit de nouveaux métiers.

**Pr Benoit ARVEILER** (président ANPGM). L'ANPGM est très favorable à l'existence d'une plateforme de génétique constitutionnelle qui soit distincte du cancer (les processus pré-analytiques, analytiques et post-analytiques étant très différents). Il est très important de ne pas oublier la base que constituent les laboratoires hospitaliers qui seront acteurs au début et à la fin du processus. Il faut continuer à les soutenir financièrement afin de leur permettre de maintenir un niveau d'équipement (maintenance et renouvellement des séquenceurs moyen-haut débit) et de fonctionnement adaptés, notamment en termes de ressources humaines qualifiées (en particulier ingénieurs, biologistes, bioinformaticiens). La structuration et organisation nationale sera très importante pour la cohésion du séquençage THD.

**Pr Alexis BRICE.** Si la France se dote d'un tel outil, le volet recherche est à considérer car de nombreuses opportunités vont être générées et l'expertise médicale est à exploiter notamment dans le cadre des laboratoires et des centres de référence dont on ne pourra imaginer faire fi et sur laquelle il faut s'appuyer pour l'expertise. Il faudra penser à articuler une structure centralisée avec l'interlocuteur spécialisé. Le rôle des centres de référence, des filières sera à mettre en avant pour poser les indications et les modalités de prescription. Il faut aussi penser à la prescription d'un examen qui ne sera pas réalisé *in situ* notamment pour les modalités de paiement (ce qui pose souci actuellement puisque l'externalisation des examens pèse sur le budget des hôpitaux). Le duo clinique/biologique (les CRMR sont adossés à des labos référents) doit se pérenniser.

FS répond qu'en effet, on ne doit pas casser ce qui existe, ce montage doit être un outil supplémentaire qui vise à donner encore plus d'expertise à ce qui existe déjà. Alexis Brice précise aussi que les centres actuels risquent d'être débordés par une activité qui se rajoute, que de nouveaux métiers doivent être créés (par exemple bioinformaticiens) avec une masse critique médicale à renforcer pour l'interprétation des résultats.

FS précise l'intérêt de rapprocher les bases de données de champs disciplinaires très différents afin de fertiliser les uns et les autres. Le volet « santé » a été mis en avant pour des raisons stratégiques mais il est évident que le volet recherche sera indissociable. Un observatoire de la médecine génomique sera mis en place.

**Pr Elisabeth TOURNIER-LASERVE.** Dans la perspective de la découverte des gènes modificateurs de maladies monogéniques le séquençage du génome aura toute sa pertinence (exp : facteur modificateur qui va déterminer l'âge de début de la maladie ce qui change la prise en charge si la maladie commence à 5 ans ou à 75 ans) ... L'estimation du volume des analyses n'est pas assez ambitieux et doit être revu à la hausse.

La situation des laboratoires de biologie qui auront un surcroit de volume à analyser est de nouveau précisée. Il manque actuellement de moyens en bioinformatique. Elle souligne l'extrême difficulté

à obtenir des ressources et pose la question de l'effet en terme de marge pour disposer de plus de personnel et augmenter le recrutement...

**Pr Serge AMSELLEM**

Il adhère à ce schéma consensuel. Il insiste à nouveau sur l'importance du système qui ne pourra fonctionner que si la base fonctionne avec l'expertise médicale nécessaire. Attention aux collègues qui imagineront « faire le diagnostic génétique de toutes les maladies et des conséquences que ça peut avoir ». Il insiste sur l'importance d'assurer le modèle économique. Il alerte sur le fait qu'il y a une pression de l'AP-HP pour que les échantillons circulent moins. Il insiste aussi sur la sanctuarisation des crédits et les frais de gestion des établissements hospitaliers qui peuvent atteindre jusqu'à 25 %, engendrant une contradiction entre projets nationaux et la réalité locale.

JL Mandel précise que le modèle « décentralisation organisée » qui existe pour le modèle anglais a très bien marché.

**Pr Nicolas LÉVY** souligne que le PNMR était un moyen de faire évoluer les choses vers des progrès. Il rappelle le modèle organisationnel très spécifique des maladies rares. Il rappelle aussi qu'il a beaucoup contribué à la rédaction du cahier des charges, dans le cadre du PNMR, autour du séquençage haut débit en 2012-2013 pour lequel il considère qu'il n'y a pas eu de suite avec une autocensure par rapport à un principe de réalité. Il considère également qu'il y a une sous-estimation des besoins (les 20 000 cas ayant été calculés surtout sur des CGH négatifs). Il y a aussi une difficulté nationale à évaluer le nombre de patients atteints de maladies rares, a priori au moins 3 millions de français, et pour donner un ordre de grandeur plus de 15 000 consultations au CHU de Marseille.

Il précise également l'importance de la recherche dans la proposition, car diagnostic et recherche sont étroitement liés, par exemple : l'identification de variants avec un impact préventif ou thérapeutique a le risque d'être sous-exploitée si pas de moyens en recherche pour les valider.

Il insiste sur l'accès équitable aux soins et l'importance de monter en puissance le modèle dans ce cadre. L'importance de sanctuariser les moyens est capitale et aussi celle de développer les nouveaux métiers. Les moyens alloués doivent permettre de monter le projet.

**Pr Damien SANLAVILLE** (réseau AChro-Puce). La cytogénétique évolue vers l'utilisation du séquençage génomique sans aucun doute. Au minimum 20 000 ACPA négatifs sont d'ores et déjà des indications pour le WGS. Une base de données a été mise en place depuis 7 ans avec l'aide de la fondation maladies rares. La formation, notamment en 3<sup>e</sup> cycle, est indispensable. Les internes qui s'orientent vers la biologie avec compétences médicales sont les biologistes de demain.

Une entrave du système pourrait être d'avoir trois endroits différents sur le pré-analytique, l'analytique et le post-analytique, ceci va bouleverser les pratiques et il va falloir accompagner ce changement. Il faudra aussi veiller à avoir des délais raisonnables. Dans le cadre du PNMR, c'est la première fois qu'un projet autour du séquençage haut débit semble avancer.

**Pr Martine DOCCO.** Il faut réaliser qu'aujourd'hui, sur le territoire, tous les patients n'ont pas accès à la CGH Array et, par conséquent, que le nombre annoncé d'examens nécessaires est sous-évalué. Le délai de rendu clinique est très important et doit impérativement être pris en compte dans l'évaluation des besoins en masse critique pour les prélèvements, l'interprétation, la validation et le rendu de ces résultats aux patients ainsi que le choix technologique. Il est nécessaire de prévoir les supports technologiques pour la transmission des fichiers jusqu'aux équipes cliniques proches des « patients » dans le cadre de la décentralisation.

Attention aux salaires des hôpitaux pour les Ingénieurs qui doivent être attractifs, ce qui n'est pas le cas sur la grille classique des hôpitaux. Il s'agit de nouveaux métiers et les grilles ne sont pas adaptées.

En souhaitant qu'une avancée réelle pour les patients sera possible. Le Pr Docco s'est déjà exprimée sur le malaise des cliniciens et/ou généticiens qui doivent faire un choix parmi leurs patients pour leur proposer les examens de génétique faute de budget. Cette situation, non homogène sur le territoire français, est inacceptable et ce tout particulièrement en cas de grossesse. Les patients ou familles revendiquent à juste titre l'accès aux techniques « innovantes » et les plus fortunés se tournent parfois vers l'étranger.

Un budget spécifique pour les maladies rares doit être identifié et fléché jusqu'aux patients.

### **Pr Eric LEGUERN**

La nécessité de favoriser la démographie des professionnels qui travaillent dans les laboratoires auxquels sont associées les plateformes nationales est très importante. Il faut conserver l'esprit médical et scientifique du projet, veiller à l'enveloppe globale, notamment pour la formation et le passage de la mise en place :

1 - Il faut conserver l'esprit médical au projet en mettant en place un comité médical de suivi de chaque plateforme nationale de séquençage très haut débit.

2 - Les actes de séquençage de très haut débit sont des actes innovants et donc peuvent émerger à l'enveloppe Référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomocytopathologie (RIHN). Toutefois, du fait de la spécificité de ce projet national, il serait préférable d'identifier une enveloppe budgétaire dédiée à ces actes même si leur cotation reprend l'esprit des forfaits NGS (*next-generation sequencing* (de la cotation RIHN).

3 - L'enveloppe budgétaire globale doit non seulement prendre en compte la mise en place et le fonctionnement des plateformes (personnels, matériels, consommables et frais de fonctionnement) mais aussi le surcroit d'activité générée au niveau des laboratoires de génétique (interprétations, validations des variants, activités classiques de génétique en termes de conseil génétique, diagnostic prénatal et pré symptomatique) et au niveau des consultations de génétique.

Pr Xavier JEUNEMAITRE. Le projet est très positif s'il arrive à voir le jour. Il rappelle l'importance des bases de données existantes et à développer.

### **Discussion générale**

- Le modèle économique est en cours d'élaboration. N. B. : actes de diagnostic prénatal, sujet délicat, mais les économies pour le système de santé sont notables et doivent être prises en compte.
- Importance du marquage des échantillons et repérage.
- Prise en compte des mosaïques.

### **Compte rendu des réunions téléphoniques ou entretiens individuels (faits par HD)**

**Pr Arnold MUNNICH (IHU, Imagine, Paris) 15 octobre 2015 :** En ce qui concerne l'IHU IMAGINE, le développement de panel de gènes pour plus d'une vingtaine de groupes de maladies rares a permis des records en terme de diagnostics moléculaires confirmés (de 30% à 80%) et est proposé en première intention. Pour les patients non diagnostiqués la plateforme exomique de Imagine (projet « NINI ») a pu aboutir à un nombre conséquent de diagnostics confirmés avec des conséquences directes sur les familles (15 diagnostics prénatals pour 2015) et un excellent rendement

de 50 % sur 200 exomes. Les analyses génomiques doivent être prescrites et interprétées en bonne intelligence clinique, un point qui doit faire converger toute la communauté des généticiens sur le territoire.

**Pr Laurence FAIVRE (CHU Dijon) & Yanis DUFFOURD (bioinformaticien) 23 octobre 2015 :**

Hélène DOLLFUS (HD) résume la réunion du 20.10.2015, avec notamment la présentation de l'état des travaux de la mission et du GT4. Laurence FAIVRE (LF) adhère à l'idée du séquençage du génome complet à visée diagnostique sur une plateforme nationale. Sur le montage de 10 Xten répartis sur des plateformes sur le territoire, LF pose la question de la localisation de ces derniers. Elle mentionne l'expérience de l'équipe qui a eu l'occasion d'analyser des données d'exomes issues de nombreuses plateformes en France, privées ou publiques, et la qualité est extrêmement hétérogène, montrant que le séquençage est un métier en soi, plaidant plutôt en faveur d'une concentration des plateformes.

La question du transfert des données a été également posée, ainsi que l'importance d'avoir les données initiales complètes pour la meilleure analyse bioinformatique. L'équipe de Dijon pense qu'il ne serait pas souhaitable que l'analyse bioinformatique ne soit pas maîtrisée par les équipes qui en ont la compétence. Elle nous informe également que le DU de bioinformatique spécialisée en génomique développé à Dijon remporte beaucoup de succès, et devrait progressivement permettre de former du personnel pour l'analyse des données au niveau des laboratoires qui vont rendre les résultats.

Yannis Duffourd a également précisé qu'un réseau de centres de calculs en France assure un maillage territorial et pourrait être utilisé pour les calculs au niveau des données. L'équipe de Dijon fait part d'une expérience très satisfaisante avec le centre de calcul de l'université de Bourgogne.

En ce qui concerne le nombre d'analyses qui pourraient potentiellement être nécessaires, LF a évalué qu'au niveau de la filière Andirare, qui regroupe les anomalies du développement et déficits intellectuels, le besoin serait d'environ 20 000 analyses par an. La question des analyses en trio ne semble pas logique dans le cadre du diagnostic sur un plan économique, même si elle peut générer un gain de temps dans l'analyse des données. Les études internationales récentes dans une démarche de diagnostic ne propose pas cette approche de trio, et une lecture clinico-biologique permettrait de s'en passer.

La discussion sur le chiffre des 60 000 génomes à réaliser par an, tenant compte des commentaires de LF et des discussions générales dans le groupe de travail, montre que ce chiffre n'est probablement pas très écarté de la réalité, même si on ne considère pas les trios (notamment si on rajoute par exemple les pathologies neurologiques).

L'équipe de Dijon précise également qu'il va falloir envisager une évolution au niveau des laboratoires de diagnostic génétique vers ce type d'analyse générique exomique/génomique et probablement progressivement abandonner les analyses gènes spécifiques actuels avec du séquençage traditionnel. Cette évolution doit pouvoir s'effectuer tout en permettant à certains laboratoires de conserver leur rôle d'expertise, car on pourrait imaginer que ces laboratoires puissent être informés et impliqués dans l'interprétation de données délicates par un maillage national, en lien avec les filières de santé.

En ce qui concerne la formation, il existe une prise de conscience au niveau du CHU de Dijon, comme au niveau national, sur la nécessité d'avoir des ressources suffisantes en bioinformaticiens et en ingénieurs. LF souligne l'importance d'ouvrir l'accès aux postes de MCU-PH et PU-PH en biologie moléculaire aux scientifiques qui sont extrêmement efficaces dans l'analyse génomique, et cet aspect doit être considéré par les conseils nationaux des universités (CNU).

LF avance l'idée de développer une formation de « conseiller en génomique », qui permettrait de proposer des consultations dédiées pour expliquer en pré- et post-analytique les données qui vont être générées. Cette formation pourrait compléter la formation des conseillers en génétique, dont la fonction initiale n'est pas celle de l'analyse génomique.

Pour terminer, LF nous précise que sa fédération hospitalo-universitaire (FHU) a débuté des réflexions sur les aspects éthiques, psychologiques et médico-économiques dans le domaine de l'analyse génomique, avec implication de plusieurs équipes dans le domaine des sciences humaines et sociales, et est tout à fait disposée à contribuer au niveau national à ces enjeux.

**Pr Sylvie ODENT (PU-PH, CHU Rennes) 15 octobre et 23 octobre 2015 :** La difficulté actuelle réside dans l'accès au diagnostic par séquençage exomique qui est réalisé en fait sur des appels à projets interne au CHU ou sur des fonds destinés à la recherche donc pour très peu de patients (avec le but d'une potentielle nouvelle identification de gènes) ainsi « on confirme aux patients très informés en consultation la possibilité théorique du diagnostic moléculaire très haut débit ; mais nous sommes obligés de leur annoncer qu'à l'heure actuelle cette technologie n'est pas accessible sur tout le territoire.... ».

Sylvie ODENT (SO) ajoute que pour le moment, sur Rennes, en ce qui concerne le séquençage haut débit pour les maladies rares, ils dépendent d'une plateforme universitaire avec des accords en cours avec la direction du CHU. Cette plateforme est dédiée au cancer et l'accès est très difficile pour les maladies rares...

Ils ont néanmoins pu mettre en place, grâce à des appels à projet d'innovation internes à l'hôpital et un mécénat, l'exploration par exome restreint pour le déficit intellectuel et les anomalies du développement), ce qui leur a permis de faire une preuve de concept avec, sur 25 patients en trio ; 25 % de mutations délétères identifiées et 25 % de mutations potentiellement pathogènes (la puce couvre 4 800 gènes). Il s'agissait de patients multi-explorés à CGH négative et bilan métabolique négatif. Il s'agit donc pour cette équipe d'une preuve de concept pour leurs instances concernant l'importance de faire le diagnostic moléculaire génomique. Le vrai souci est celui de l'accès à une plateforme actuellement gérée par le cancer, donnant l'impression d'être la « dernière roue du carrosse ».

En ce qui concerne le principe d'une plateforme de séquençage dédiée aux maladies rares, l'équipe de génétique de Rennes est tout à fait favorable à cette approche (en suggérant que la plateforme pourrait par exemple être localisée au niveau du CNG, sachant que cette plateforme n'aurait pas forcément vocation à être placée dans un CHU). Les informations générées pourraient ainsi être redistribuées vers les laboratoires qui sont actuellement experts dans le domaine pour la validation, adossés à des centres cliniques spécialisés dans les maladies rares. SO a insisté sur le fait de ne pas dévaloriser le rôle des laboratoires de biologie moléculaire et de pouvoir organiser la transition afin de ne pas déposséder les laboratoires de leurs rôles. Pour conclure, l'idéal serait une plateforme très centralisée (Centre national de génotypage ou éventuellement un CHU) pour les actes de séquençage et d'analyses bio-informatiques primaires des données de manière centralisée sur le territoire français, avec ensuite l'utilisation, pour l'interprétation et la délivrance clinique, des laboratoires et des centres cliniques experts qui existent déjà sur le territoire.

**Pr Florent Soubrier (UPMC) le 1<sup>er</sup> novembre 2015**

Le Pr Soubrier soutient complètement ce projet aussi bien sur le versant maladies rares que sur le versant cancer, dans lesquels son service est impliqué.

Il ajoute qu'il sera nécessaire qu'un véritable contrat lie les plateformes aux laboratoires usagers, au sein duquel devra être défini les modalités de transfert de données, leurs formats etc. La notion de

calendrier de rendu des résultats semble aussi importante pour qu'une réelle relation de confiance puisse s'installer entre les laboratoires hospitaliers et les PF. Il faut à tout prix éviter une perte de contact (et de confiance) progressive entre les deux types de structure.

# COMPTE-RENDU DES AUDITIONS DES ASSOCIATIONS MALADIES RARES

## MISSION SEQUENCAGE / GENOMIQUE AVIESAN

**Mardi 20 octobre 2015 dans les locaux d'AVIESAN BIOPARK  
(14h30-16h30)**

Rédigé par H DOLLFUS

### Présents :

- Pour le GT4 Hélène DOLLFUS (HD) (UDS/INSERM, VP PNMR2)
- Pauline SOLIGNAC (CVT AVIESAN)
- Paloma MORENO-ELGARD (AFM Téléthon) pmoreno-elgard@afm-teleton.fr
- Christophe DUGUET (AFM Téléthon) cduguet@afm-teleton.fr
- Nathalie TRICLIN (Alliance Maladies Rares) ntriclin@maladiesrares.org
- Benoit ARVEILLER (ANPGM) benoit.arveiller@chu-bordeaux.fr
- Emmanuelle GIRODON-BOULANDET (Paris Cochin, ANPGM) emmanuelle.girodon@aphp.fr
- Paola De CARLI (Vaincre la mucoviscidose) pdecarli@vaincrelamuco.org
- Anne-Sophie LAPOINTE (Eurordis) anne-sophie.lapointe@orange.fr
- Imen DORBOZ (Association ELA) imen.dorboz@inserm.fr

**HD** rappelle l'origine de la mission d'AVIESAN et la chronologie des travaux (voir résumé sur audition du matin, présentation identique avec des éléments de simplification).

D'emblée **Mr Christophe Duguet (AFM Téléthon)** précise l'importance de l'enjeu et du retard en matière de séquençage en France. Ce sont des dossiers complexes et techniques. Il insiste sur l'importance de la notion de « Parcours de soins » mais sur celle encore plus importante de « Parcours de Santé » (terme OMS) au sens du bien être et du projet de vie y compris les projets parentaux et le droit de se reconstruire. Le droit au diagnostic est important pour tous même si derrière ce diagnostic il n'y a pas directement de thérapies ou de soins à ce jour (à la différence du cancer où il y a des soins). C'est aussi le droit à l'espérance dans la recherche notamment thérapeutique. Ce droit au diagnostic est essentiel sans avoir une vision utilitariste. Il évite les errances coûteuses...

**Mme Imen DORBOZ (association ELA)** insiste sur le contact entre les familles et les chercheurs notamment dans le cadre des leucodystrophies indéterminées. Pour certains depuis plus de 10 ans ils n'ont pas de diagnostic, c'est important d'en avoir un notamment pour la fratrie, le conseil génétique. Les parents insistent pour un diagnostic même s'il n'y a pas de thérapie, ils ont besoin de cette étiquette. Faire le diagnostic est un premier pas vers la thérapie ; en effet identifier un gène et comprendre son mécanisme de fonctionnement pourrait permettre d'établir une thérapie adaptée.

## **Intervention de Mme Nathalie TRICLIN-CONSEIL Vice-présidente de l'Alliance Maladies Rares, texte lu en séance et communiqué pour le compte rendu)**

Le 2<sup>e</sup> Plan national maladies rares, pose un certain nombre de mesures pour développer le séquençage à haut débit dans les maladies rares mais pour l'Alliance Maladies Rares et ses 205 associations membres, beaucoup reste à faire.

Dans le cadre de cette audition, nous avons consulté et échangé avec nos associations membres sur cette question difficile. Et il remonte quelques grands principes, que l'Alliance Maladies Rares souhaite partager avec vous :

### **Il y a tout d'abord de vraies attentes des personnes atteintes de maladies rares et de leur famille :**

Pour l'Alliance, un outil diagnostic doit être proposé par les cliniciens à chaque fois que cela est nécessaire, il y a aujourd'hui de vrais manques et une vraie carence. C'est ici un constat général de l'ensemble de nos associations membres.

Et ces besoins croiront sûrement d'ici 10 ans c'est d'ailleurs peut-être une de nos spécificités par rapport au cancer ou aux maladies neuro-dégénératives.

### **Nous avons d'ailleurs ici deux remarques :**

1. D'abord aujourd'hui, l'Alliance Maladies Rares constate que ce 2<sup>e</sup> PNMR<sup>2</sup> a financé des matériels et uniquement le matériel dans un certain nombre de CHU qui a permis de rattraper un peu de retard pour le séquençage que l'on appelle à haut débit.  
Mais nous avons des retours précisant que ce séquençage ne serait pas pour des grands gènes, donc pour nous ce serait plus du séquençage à moyen débit et cela ne permettrait pas aujourd'hui de répondre à la demande nationale.  
Autre constat également de l'Alliance Maladies Rares, et c'est ici pour nous un gros écueil, ce sont les financements donnés. Ils prévoyaient en effet de pouvoir couvrir des dépenses en matière d'équipement. Mais rien n'a été fait en ce qui concerne les réactifs et les personnels indispensables pour faire fonctionner ces outils. Et du coup, on a des situations particulièrement cocasses où il y a certains centres qui sont bien dotés au plan technique, mais peu ou pas dotés pour payer les réactifs et les personnels (donc des machines ne fonctionnent pas) ...
2. C'est un outil qui doit aussi être proposé sur l'ensemble du territoire : il doit y avoir une véritable égalité d'accès au soin aux nouveaux outils diagnostic, uniforme sur tout le territoire français avec un maillage territorial. On constate vraiment en échangeant avec les associations, de vraies disparités sur le territoire. Et enfin, une infrastructure nationale qui coordonne le tout. C'est l'objet de la plateforme nationale de diagnostic que nous souhaitons tous voir émerger et c'est ici une demande forte faite par l'Alliance Maladies Rares au Ministère.
3. De manière plus pratique, mais c'est majeur pour nos malades, il doit y avoir un rendu de résultat d'examen au malade dans des délais qui servent la pratique clinique (et pas à 12 mois ou plus après la consultation). L'Alliance Maladies Rares a beaucoup trop de témoignages qui vont dans ce sens.
4. Pour l'Alliance des Maladies Rares aussi, l'acte doit être coté et remboursé à 100%. On voit également dans certain CRMR ou CHU des solutions, mais il y a aujourd'hui une vraie perte de chance par rapport à d'autres voisins européens.

---

<sup>2</sup> Plan national maladies rares

5. Enfin, en balance, les questions éthiques (qui interrogent vraiment notre collectif) qui doivent clairement être discutées et débattues (comme par exemple, à qui proposer l'examen, comment interpréter les données trouvées fortuitement, les modalités d'information de la famille, etc.) et cela évidemment en concertation avec le monde associatif.

De manière générale enfin, cette question du déploiement et de l'accès à un séquençage à haut débit, exige aussi la protection de la loi.

La loi doit évoluer pour renforcer et protéger le malade (au niveau des assurances, des banques, par exemple). Là encore, ce sont des craintes que nous remontent nos associations...

**Et pour conclure, je voudrai ouvrir sur le nécessaire continuum avec la «recherche» indispensable pour nos malades**

1. Pour l'Alliance maladies rares, il est important que les équipes aient accès à l'outil dans le cadre d'activité de recherche, lorsqu'on est encore à la frontière entre diagnostic et soins (c'est d'ailleurs l'objet des appels à projets de la Fondation maladies rares, action prévue par le PNMR2). En particulier dans les familles ou chez les malades pour qui il n'y a pas de diagnostic, en sachant qu'un tiers des malades n'ont pas de nom pour leur maladie donc, ils doivent pouvoir bénéficier du séquençage à haut débit à visée recherche (pour bénéficier d'une recherche sur l'exome et le génome en entier).
2. Aussi, l'Alliance Maladies Rares le rappelle régulièrement (en COSPRO<sup>3</sup> notamment), on doit faire en sorte que la France se dote de ressources techniques et bio-informatiques pour bien analyser ces données toujours à visée recherche. Car nous savons que la France a malheureusement beaucoup de retard en matière de bio-informatique (notamment par son manque de bio informaticiens) pour analyser les données nous devons faire en sorte de rattraper le retard et en particulier pour tous les malades demeurant en recherche de diagnostic (à la frontière du diagnostic et de la recherche) pour lesquels il est très difficile de proposer ces examens.
3. Enfin, et c'est ici une demande forte de l'Alliance Maladies Rares, on doit aussi faire en sorte que les crédits de recherche supplémentaires à ceux apportés par la Fondation maladies rares (dont nous sommes membre fondateur) soient mis en place ET que les maladies rares puissent bénéficier de crédits fléchés comme c'est le cas par exemple dans le cadre du cancer.
4. Clairement pour il nous faut avancer sur cette question du Séquençage à haut débit pour les maladies rares en France. Et cette mission doit faire un focus spécifique sur les maladies rares et reconnaître les spécificités de nos maladies.

**Mme Paola de Carli (association Vaincre la mucoviscidose)** déclare que les enjeux apparaissent moins importants pour la mucoviscidose car cette maladie dispose de moyens diagnostiques de qualité avec un réseau de laboratoires diagnostiques et de recherche d'excellence. Mais en médecine personnalisée la mucoviscidose est un modèle et donc un nombre important de patients se sentent concernés et auraient voulu avoir connaissance de la lettre du premier ministre. La mucoviscidose est plutôt une maladie fréquente mais qui se décline en sous-groupes potentiellement plus limités notamment par certains essais thérapeutiques. Elle souligne également l'intérêt de la recherche dans les gènes modificateurs avec un intérêt dans un but de soins notamment. Le Dr Emmanuelle Girodon-Boulandet (ANPGM<sup>4</sup>) souligne aussi les conséquences inattendues de l'utilisation de

---

<sup>3</sup> Le Comité de Suivi et de Prospective de Plan National *Maladies Rares*

<sup>4</sup> Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire

séquençage exomique ou génomique qui devront être anticipées et maîtrisées, à savoir le dépistage inévitable des porteurs (1/30 dans la population) et l'identification de variants du gène de la mucoviscidose de signification clinique incertaine ou inconnue. Mme de Carli insiste sur le fait que ces nouveaux moyens alloués pour le séquençage ne doivent pas dépouiller des structures déjà existantes qui marchent malgré des difficultés et ne pas mettre en danger ce qui existe déjà et valoriser ce qui fonctionne bien.

Elle met l'accent sur les essais thérapeutiques et l'utilisation de médicaments qui visent une mutation notamment pour une mutation touchant 180 personnes en France (avec un coût de traitement avoisinant 250 000 euros) et un autre visant la mutation F508 à l'état homozygote impliquant 2000 personnes.

**Anne-Sophie Lapointe s'exprime pour EURORDIS** et insiste d'emblée sur l'importance d'avoir une plateforme de recueil des données. Avec Yann Lecam elle a souligné récemment l'importance d'avoir une plateforme de séquençage nationale car elle déplore une trop grande distance entre le soin et la recherche même au niveau ministériel où il n'y a pas beaucoup de dialogue.

Le problème de l'errance diagnostique, le patient attend son diagnostic qui parfois est à la frontière du soin et de la recherche. Il est important aussi pour les associations de pouvoir accompagner le retour d'information notamment au niveau des consentements. Les découvertes fortuites de variants doivent faire l'objet d'étude de pertinence et de validation pour mieux accompagner les personnes. Elle précise que la mission INSERM ASSOCIATIONS s'intéresse à ce problème (la formation Ketty Schwartz est déjà saturée en demandes).

Il est important de ne pas creuser le gap qui existe avec les anglais, et les hollandais et on devrait pouvoir faire aussi bien en France avec également un accompagnement éthique (cf. COMITE ETHIQUE INSERM).

**Mr C Duguet AFM** revient sur l'impasse diagnostique de nombreux patients toujours sans diagnostic, découragés et qui vont de déconvenues en déconvenues sachant que leurs échantillons sont stockés mais ils restent dans l'incertitude. Il s'agit d'une véritable perte de chance. Il faut établir un système durable et gradué qui ne soit pas d'emblée dépassé. Avec une diminution progressive du temps pour accéder au diagnostic. Il faudrait veiller à ne pas reproduire les erreurs passées (Centre national de génotypage il y a quelques années). De plus il faut harmoniser les pratiques pour obtenir les coûts les plus faibles. Il insiste sur les disparités territoriales en matière de moyens attribués et qui vont effectivement à la cause pour laquelle on les a attribués ce qui n'a pas été le cas dans certaines régions pour le PNMR dans le cadre du séquençage.

Il faut globalement considérer le séquençage comme une approche de rupture dans les 3-4 années pour un diagnostic rapide. La solution à ces enjeux est une plateforme nationale. L'AFM<sup>5</sup> a conscience qu'il s'agit d'actions hybrides entre la recherche et le soin.

**Pr B Arveiler, président de l'ANPGM** précise que les panels ont globalement été implémentés sur la base d'un séquençage moyen débit de manière satisfaisante et très utile.

Une discussion générale a suivi sur les frontières entre le soin et la recherche et le difficile exercice que constituent les RIHN car à un moment donné la recherche doit être financée dans ce cadre ce qui n'est pas le cas.

---

<sup>5</sup> Association française contre les myopathies

### **En conclusion :**

**L'ensemble des associations s'accordent pour souligner la nécessité de la création d'une plate-forme nationale de séquençage unique destinée aux maladies rares avec des impacts pour réduire l'errance diagnostique, optimiser le parcours de soins et de santé, qu'il s'agit d'une démarche hybride recherche/soin, que le remboursement doit être obtenu, ... L'importance des bases de données et de la position européenne de la France a été soulignée.**



## ANNEXE 5 - NOUVEAUX MÉTIERS ET COMPÉTENCES REQUISES/UN PREMIER RECENSEMENT DE FORMATIONS

## Nécessité de couvrir l'intégralité des

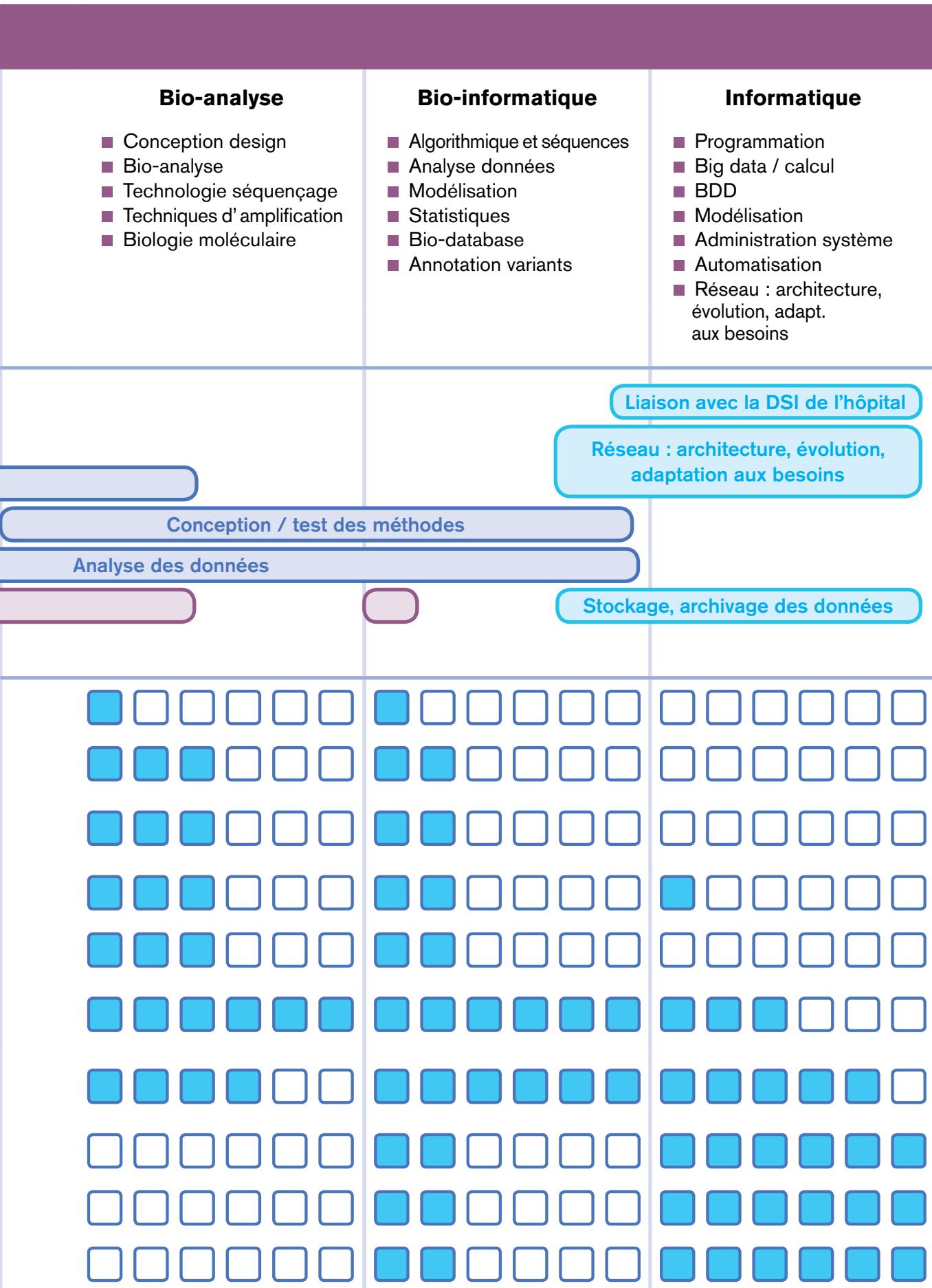
### Formations / compétences à acquérir

Profils*	Formations / compétences à acquérir					
	Génétique clinique			Biologie / Génétique moléculaire		
Missions / objectifs	Clinique	Analytique	Support	Clinique	Séquençage	Clinique
Généticien clinicien	■	■	■	■	■	■
Cytogénéticien	■	■	■	■	■	■
Biologiste / Généticien moléculaire	■	■	■	■	■	■
Ingénieur biologie	■	□	□	□	□	■
Technicien labo	■	□	□	□	□	■
Bioinformaticien profil biologiste**	□	□	□	□	□	□
Bioinformaticien pro. informaticien**	□	□	□	□	□	■
Ing. Système Inform	□	□	□	□	□	□
Ing. réseau. inform	□	□	□	□	□	□
Tech. informaticien	□	□	□	□	□	□

\*personnes impliquées dans le diagnostic génétique

\*\* parcours initial Biologie ou Informatique

## compétences avec des chevauchements



Etablissement/site	intitulés de masters	spécialités/parcours
Aix-Marseille	Bio-informatique, biologie structurale et génomique	Bio-informatique, génomique
Bordeaux	Biologie-santé	Génétique, bioinformatique
Brest	Biologie-santé	Génétique, génomique, biotechnologies
Clermont-Ferrand	Génétique, physiologie, bioinformatique	Génétique, modélisation, analyse et modélisation des données
ENS Paris/Paris 6	Biologie moléculaire et cellulaire	Génétique
Ecole Polytechnique/ P11	<b>Mathématiques pour les sciences du vivant</b>	Bio-informatique et biostatistiques
Evry	Sciences du génome	Génie biologique et informatique, biologie systémique et synthétique
Grenoble 1	Biologie	
Lille 1	Biologie et biotechnologies	Génomique et protéomique
Limoges	Génétique, physiologie, bioinformatique	génétique
Lyon 1	Génétique et biologie de la cellule	Génétique, biologie appliquée
Lyon 1, INSA, École centrale	Santé publique	Biostatistiques, biomathématiques, bioinformatique
Lyon 1	Cancérologie	Technologies haut débit en cancérologie
Lyon 1	<b>Mathématiques et informatique du vivant</b>	
Montpellier	Bioinformatique et modélisation	
Nantes	<b>informatique</b>	Bioinformatique
Nice	Sciences de la vie et de la santé	Génétique, biologie computationnelle et médecine
Paris 5 Descartes	Génétique	Génétique
Paris 6 UPMC	Biologie moléculaire et cellulaire	Génétique, bioinformatique, modélisation
Paris 6 UPMC	<b>Informatique</b>	Bioinformatique et modélisation
Paris 7 Diderot	Génétique	génétique
	<b>Biologie-informatique</b>	Bioinformatique
Paris 11 Sud	Biologie-santé	Génétique, génome et évolution
Rennes 1	Bioinformatique et génomique	
Rouen / Caen	Sciences biomédicales	Génétique
Toulouse 3	Biosanté	Génétique
	microbiologie, agrobiosciences, Biologie des systèmes	Bioinformatique
Strasbourg	Sciences du vivant	Bioinformatique, biotechnologies

Tableau 2 : Principaux masters dispensant des formations en rapport avec le fonctionnement des plateformes de séquençage haut débit. Ce tableau n'est en aucun cas exhaustif mais vise simplement à un premier état des formations identifiables sur la base de mots-clés. Les formations identifiées en couleur violet apparaissent comme des formations d'informatique.

## ANNEXE 6 - PROJETS PILOTES DE VALIDATION DU PARCOURS DE SOINS

### Expériences pilotes – Le modèle de la déficience intellectuelle (DI) sans étiologie évidente après première évaluation phénotypique

Coordonnateur :

Thierry FREBOURG - ITMO Génétique, Génomique, Bioinformatique, Avisean

Rédacteurs : Pr. Valerie CORMIER-DAIRE (Imagine, Necker) ; Pr. Hélène DOLLFUS (CHU de Strasbourg) ; Dr. Benedicte GERARD (CHU de Strasbourg) ; Dr. Delphine HERON (La Pitié-Salpêtrière) ; Pr. Laurence FAIVRE (CHU de Dijon) ; Pr. Christel THAUVIN-ROBINET (CHU de Dijon) ; Dr. Julien THEVENON (CHU de Dijon)

Version du 21 Décembre 2015

Ce texte décrit les différentes étapes du parcours diagnostique intégrant le séquençage d'exomes (Whole Exome Sequencing, WES) ou de génome (Whole Genome Sequencing, WGS) dans le cadre d'une maladie rare. Le modèle considéré pour décrire ces expériences pilotes est celui de la déficience intellectuelle (DI) sans étiologie évidente après première évaluation phénotypique.

#### 1. Consultation de génétique et examens génétiques préalables

- Consultation de génétique clinique pour recueil de l'histoire familiale et personnelle, et évaluation du phénotype clinique, en particulier morphologique et neurologique, selon les recommandations internationales ; recueil systématique de tous les antécédents médicaux sur trois générations afin d'anticiper des découvertes secondaires ou incidentes d'intérêt médical.
- Saisie anonymisée des informations cliniques et paracliniques dans une base de données informatisée type Phenotips pour l'interprétation clinico-biologique des variations génétiques identifiées.
- Si aucun diagnostic n'est évoqué au terme de l'étape clinique, doivent être préalablement réalisés dans un laboratoire de génétique affilié à la filière DI :
  - Recherche de syndrome d'X-Fragile en l'absence de microcéphalie, quelque soit le sexe ;
  - Analyse chromosomique pan-génomique sur puces à ADN (ACPA) avec une résolution minimum de 60Kb ;
  - Analyse par NGS d'un panel de gènes impliqués dans la DI (panel DI44, ANPGM)

Cette stratégie pourra évoluer en fonction de son évaluation médico-économique.

## 2. Information, consentement et prélèvements pour les analyses de WES/WGS

- Information par un généticien médical, voire dans un second temps par un conseiller en génétique (ce qui nécessitera une formation spécifique des conseillers en génétique à la génomique), sur les intérêts, objectifs et limites de l'analyse par WES/WGS en soulignant :
  - La sensibilité imparfaite avec un taux de détection de l'altération causale estimé actuellement à moins de 50 %,
  - La difficulté d'interprétation de certaines variations génétiques,
  - La possibilité de découvertes secondaires ou incidentes (incidental finding) d'intérêt médical (pour le patient ou sa famille), correspondant à des variations impliquées dans des maladies Mendéliennes ou d'intérêt sur le plan pharmacologique. La liste de ces variations génétiques d'intérêt médical évoluera en fonction des recommandations des sociétés savantes

Cette information pourra être facilitée par la remise de notices d'informations et la visualisation de tutoriels spécifiques.

- Recueil d'un consentement éclairé spécifique pour la réalisation d'un WES / WGS diagnostique répondant aux recommandations, en cours de rédaction, des sociétés savantes. Ce consentement devra clairement mentionner la possibilité de découvertes secondaires ou incidentes d'intérêt médical et indiquer le souhait du patient d'en être ou non informé et son accord ou son refus pour que les variations génétiques détectées soient répertoriées sous forme anonyme dans les bases de données internationales.
- Prélèvement sanguin du patient (2 prélèvements indépendants) et systématiquement de ses deux parents lorsque ceci est réalisable.

## 3. Etape pré-analytique et envoi des prélèvements à la plateforme de séquençage

Les prélèvements sanguins accompagnés de leur prescription et d'un exemplaire du consentement sont adressés au laboratoire de génétique moléculaire affilié à la filière DI. Ce laboratoire assurera l'extraction d'ADN des prélèvements et les contrôles de qualité pré-analytiques :

- Intégrité de l'ADN génomique vérifiée par électrophorèse sur gel d'agarose avec poids moléculaire requis > 10 kb et absence de dégradation.
- Pureté des échantillons estimée par spectrophotométrie avec un ratio d'absorbance 260/280 compris entre 1,8 et 2, et 260/230 ≥ 1,5.
- Quantité d'ADN génomique double brin déterminée par fluorométrie avec quantité et concentration minimales requises : 10 µg et 50 ng/µl.

Le laboratoire envoie à la plateforme de séquençage l'ADN extrait d'un des 2 prélèvements du cas index et du prélèvement de chaque parent. Le laboratoire conserve systématiquement le second prélèvement du cas index. Les ADNs sont adressés à la plateforme de séquençage sous forme codée et anonymisée en indiquant simplement le sexe du cas index. Ce codage est effectué par barcodes fournis par la plateforme de séquençage. Les tableaux de concordance entre les codes internes du laboratoire et ceux de la plateforme de séquençage, correspondant aux barcodes, doivent être stockés de manière sécurisée sur un serveur certifié pour la gestion de données médicales

Le conditionnement et l'envoi des échantillons d'ADN sont effectués en accord avec les directives de la plate-forme de séquençage. De manière générale, 10 microprogrammes d'ADN qualifié sont envoyés en tubes individuels affichant les barcodes fournis par la plateforme de séquençage.

#### 4. WES/WGS sur la plateforme de séquençage

La plateforme de séquençage effectue un contrôle qualité des échantillons d'ADN (intégrité, pureté, quantité) dès réception.

Le séquençage doit s'effectuer de façon bidirectionnelle et la plateforme de séquençage externe s'engage à fournir pour chaque ADN génomique :

- Un minimum de 1 Terabase (Tb) de données issues de clusters de qualités,
- Une profondeur moyenne utile de 40 lectures et en comptabilisant exclusivement la qualité des bases et des lectures  $\geq Q20$ ,
- Un minimum de 97% des exons ciblés couverts par au moins 10 lectures indépendantes (en comptabilisant exclusivement la qualité des bases et des lectures  $\geq Q20$ ).

#### 5. Analyse bio-informatique par le centre de calcul associé à la plateforme de séquençage

La production et l'évaluation de la qualité des fichiers FASTQ (données brutes), des fichiers BAM (données alignées sur le génome de référence) et des fichiers VCF (variations génétiques) doivent suivre les recommandations internationales publiées, dans l'objectif d'une application diagnostique.

Le centre de calcul doit disposer d'espaces de stockage/archivage et d'une puissance de calcul compatibles avec l'analyse simultanée de centaines de génome : 500 Go / génome pour l'archivage des fichiers FASTQ, BAM, VCF, 1 To/génome pour les étapes de calcul soit une volumétrie minimale de 100 To. Ce centre de calcul doit garantir un niveau de sécurité requis pour la gestion des données génétiques individuelles informatisées et protéger l'accès aux données de chaque centre, tout en favorisant le partage volontaire de données avec un autre groupe.

Le centre de calcul doit permettre aux centres de génétique leur adressant les prélèvements de télécharger, durant une période préalablement déterminée, les données brutes, alignées ou les variations individuelles détectées avec les critères de qualité, mettre à leur disposition une interface de visualisation des variations génétiques et leur adresser, pour chaque cas index, des fichiers répertoriant les variations génétiques filtrées :

- Répondant aux critères de qualité établis par les algorithmes d'analyse.
- Présentes à une fréquence inférieure à 1 % dans la base ExAC (The Exome Aggregation Consortium), base de données de variations génétiques internationales en cours de description extensive et décrivant 60,706 exomes. Les variations génétiques de fréquence allélique de 1 à 5 % impliquées dans les maladies récessives ou avec impact pharmaco-génomique seront également rapportées.
- Prédites comme impactant la fonction de la protéine et/ou l'épissage selon les différents algorithmes de prédiction recommandés par les sociétés savantes internationales.

- Rapportées comme pathogènes ou probablement pathogènes dans les bases de données de variations génétique d'intérêt clinique (Clinvar, HGMD).
- Affectant un gène dont les mutations ont été préalablement associées à une pathologie humaine (source : base de données OMIM).
- Transmises ou de novo si une analyse de trios cas index parents a été réalisée.

Les fichiers sont adressés au laboratoire de génétique moléculaire affilié à la filière DI ayant adressé les prélèvements d'ADN.

## 6. Interprétation clinico-biologique des variations génétiques

La liste de variations de chaque patient est analysée lors de RCP clinico-biologique assurant les compétences en bio-informatique, génétique moléculaire et génétique clinique. L'objectif est d'identifier de manière systématique les variations médicalement pertinentes, en fonction des connaissances, et qui seront rendues au clinicien prescripteur. Il s'agira des variations classées pathogènes ou probablement pathogènes selon les recommandations internationales (classes 5 et 4), l'évolution des connaissances, la disposition de données fonctionnelles et la connaissance de la fréquence allélique dans les différents groupes de populations :

- Variations génétiques susceptibles de contribuer à la DI en intégrant le phénotype et le mode de transmission.
- Autres variations génétiques, de découverte incidente mais d'intérêt médical pour l'individu ou sa famille, correspondant à des variations impliquées dans des maladies Mendéliennes dont la liste évoluera en fonction des recommandations des sociétés savantes ou à des variations d'intérêt pharmacologique.

Cela nécessitera une harmonisation des pratiques et des formations dédiées à l'interprétation des variations génétiques.

## 7. Confirmation des variations médicalement pertinentes et identitovigilance

Toutes les variations détectées par WES/WGS et considérées comme médicalement pertinentes seront confirmées sur le second prélèvement indépendant du cas index par le laboratoire de génétique moléculaire affilié à la filière DI, en utilisant une méthode de génétique moléculaire indépendante tel le séquençage Sanger pour les substitutions et indels et la PCR quantitative ou MLPA pour les CNVs. Cela permet à la fois de valider la présence des variations et d'assurer en un seul temps pour les échantillons positifs l'identitovigilance. Pour les échantillons d'ADN sans variations médicalement pertinentes détectées, l'identitovigilance sera assurée par la vérification systématique par une méthode de génétique moléculaire d'une combinaison de SNPs détectées par l'analyse de WES et WGS.

## 8. Rendu des résultats au généticien prescripteur

Les résultats du WES/WGS feront l'objet d'un compte-rendu nominatif rédigé et signé par les généticiens moléculaires agréés du laboratoire de génétique moléculaire selon les règles des bonnes

pratiques pour les analyses génétiques. Le résultat sera clair, concis et interprétatif avec 2 niveaux d'informations relatives à :

- La DI :
  - Détection de variations génétiques expliquant la DI
  - Absence de variations génétiques expliquant la DI.
  - Analyse non concluante nécessitant des investigations complémentaires.
- La détection de données secondaires ou incidentes selon les directives des sociétés savantes.

## 9. Rendu des résultats au patient par le généticien prescripteur

Les résultats des analyses de WES/WGS seront transmis au patient ou à ses parents lors d'une consultation dédiée, en expliquant la signification, l'intérêt et l'impact médical des résultats. Dans le cas où un diagnostic n'a pas été établi, le généticien doit rappeler les limites des examens :

- Un résultat négatif n'exclut pas l'existence d'une variation génétique non détectable
- Un résultat d'interprétation incertaine peut conduire à ré-analyser les données en fonction de l'évolution des connaissances.

Cette consultation permettra également de prescrire de nouvelles analyses génétiques si nécessaire, des examens complémentaires en fonction du diagnostic, d'assurer une prise en charge personnalisée et de codifier la prise en charge de la famille.

## Expériences pilotes – Le modèle des cancers fréquents : Cancer du côlon et du poumon

Rédacteur : Pierre Laurent-Puig, Directeur Scientifique du Canceropole Ile-de-France

La caractérisation des altérations génétiques des cancers a permis l'essor de la médecine de précision dans ce domaine. Plusieurs médicaments anti cancéreux sont maintenant prescrits de manière conditionnelle à la présence ou à l'absence d'une altération spécifique. Le besoin d'une caractérisation large des altérations génétiques somatiques est rendu nécessaire par le développement de plus en plus important des molécules ciblant des altérations spécifiques différentes et multiples (mutations, amplifications, translocations), par le développement de signatures spécifiques ayant des implications pronostiques, ou bien prédictive de l'existence d'une prédisposition.

Une première expérience a été menée dans le cadre de deux cancers fréquents, les cancers coliques et pulmonaires, elle a permis d'identifier plusieurs points importants et nécessaires à la réalisation d'analyses génomiques somatiques à très haut débit

**1. Favoriser la mise en place d'une consultation d'oncogénétique** qui bien que non obligatoire, favoriserait l'adoption et la compréhension de cet examen par les patients afin d'expliquer les conséquences de la réalisation d'un examen de type exome et séquençage des ARN

messagers et d'informer la possibilité de la découverte fortuite d'une prédisposition génétique à la survenue de cancer ou d'une autre maladie pour laquelle existent des interventions possibles afin d'en prévenir les conséquences. Compte-tenu de la saturation actuelle des consultations d'oncogénétique, la perspective réaliste serait que ces consultations soient effectuées par des conseiller (e)s en génétique. Les gènes suivants ont été retenus et sont susceptibles d'évoluer selon les recommandations des sociétés savantes : BRCA1 ; BRCA2 ; TP53 ; STK11 ; MLH1 ; MLH2 ; MSH6 ; PMS2 ; APC ; MUTYH ; VHL ; MEN1 ; RET ; PTEN ; RB1 ; SDHD ; SDHAF2 ; SDHC ; SDHB ; TSC1 ; TSC2 ; WT1 ; NF2 ; COL3A1 ; FBN1 ; TGFRBR1 ; TGFB3 ; SMAD3 ; ACTA2 ; MYLK ; MYH11 ; MYBPC3 ; MYH7 ; TNNT2 ; TTNI3 ; TPM1 ; MYL3 ; ACTC1 ; PRKAG2 ; GLA ; MYL2 ; LMNA ; RYR2 ; PKP2 ; DSP ; DSC2 ; TMEM43 ; DSG2 ; KCNQ1 ; KCNH2 ; SCN5A ; LDLR ; APOB ; PCSK9 ; RYR1 ; CACNA1S.

De plus, cette analyse systématique de certains gènes s'accompagne de l'analyse des polymorphismes liés à de possibles toxicités médicamenteuses qui seront systématiquement annotés et reportés (CYP2C9\*1, CYP2C9\*2, CYP2C9 \*3, rs1800584, rs1800460, HLA-B\*58 : 01 : 01, HLA-B\*15 : 02 : 01, rs1800462, HLA-B\*15 : 02 : 01, rs113993960, rs4149056, rs1142345, rs1057910, rs9923231, rs12979860, rs28399504, rs56337013, rs12248560, rs1799853, HLA-B \*57 : 01 : 01, rs75527207, rs4244285, rs4986893, rs776746, rs3918290, rs1954787, rs4646316, rs1801133, rs1800497, rs3909184, rs9332377, rs1050828, rs121434568, rs121434568, rs1800497, rs9934438, rs2108622, rs2228001, rs8099917, rs9923231, rs7294).

De manière systématique une note d'information spécifique expliquant les conséquences potentielles de la réalisation de ces examens à la fois pour le patient et sa famille sera élaborée, le consentement sera recueilli demandant explicitement l'accord pour une information concernant des découvertes fortuites.

## 2. Favoriser le recueil et la conservation de tissu tumoral de qualité

Une des principales causes d'échec est le manque de tissu de qualité suffisante pour permettre une analyse complète et le besoin de mobiliser l'ensemble des acteurs intervenants dans la filière de soin permettant le recueil des tissus (médecin chirurgien, radiologue interventionnel, pathologiste) est apparu comme extrêmement important pour le succès de la réalisation de ces examens. Cette action s'est traduite par la création de lits dédiés afin d'organiser la prise en charge des patients pour le recueil des prélèvements nécessaires

**3. Standardisation de la phase pré-analytique** permettant de s'assurer un contenu en cellules tumorales suffisants pour la réalisation des examens moléculaires prévus. Ceci est le rôle des plateformes de génétique somatique labélisées par l'INCa. Ces plateformes, associant pathologistes et biologistes moléculaires, valideront qualitativement et quantitativement les acides nucléiques extraits. La plateforme de génétique somatique des tumeurs envoie à la plateforme de séquençage l'ADN extrait de la tumeur, et de l'ADN extrait des lymphocytes (ADN de référence). Le laboratoire conserve systématiquement à la fois de la tumeur et des lymphocytes. Les ADN sont adressés à la plateforme de séquençage sous forme codée et anonymisée, en indiquant simplement le sexe du cas index. Ce codage est effectué par barcodes fournis par la plateforme de séquençage. Les tableaux de concordance entre les codes internes du laboratoire et ceux de la plateforme de séquençage, correspondant aux barcodes, doivent être stockés de manière sécurisée sur un serveur certifiée pour la gestion de données médicales.

Le conditionnement et l'envoi des échantillons d'ADN sont effectués en accord avec les directives de la plateforme de séquençage. De manière générale, les ADN qualifiés seront envoyés en tubes individuels affichant les barcodes fournis par la plateforme de séquençage et distinguant l'ADN extrait des cellules tumorales, de l'ADN extrait des cellules normales.

#### **4. WES sur la plateforme de séquençage**

La plateforme de séquençage effectue, à nouveau, un contrôle qualité des échantillons d'ADN (intégrité, pureté, quantité) dès réception.

Le séquençage doit s'effectuer de façon bidirectionnelle et la plateforme de séquençage externe s'engage à fournir pour chaque ADN génomique :

- Une profondeur moyenne utile de 150 lectures et en comptabilisant exclusivement la qualité des bases et des lectures  $\geq Q20$ , pour l'ADN tumoral
- Une profondeur moyenne utile de 70 lectures et en comptabilisant exclusivement la qualité des bases et des lectures  $\geq Q20$ , pour l'ADN extrait des lymphocytes
- Un minimum de 97% des exons ciblés couverts par au moins 30 lectures indépendantes (en comptabilisant exclusivement la qualité des bases et des lectures  $\geq Q20$ ).

#### **5. Confirmation des variations médicalement pertinentes et identitovigilance**

Toutes les variations détectées et considérées comme médicalement pertinentes seront confirmées par la plateforme de génétique somatique ou par un deuxième examen fait sur la plateforme par séquençage de l'ARN tumoral. Cela permet à la fois de valider la présence des variations et d'assurer en un seul temps pour les échantillons positifs l'identitovigilance. Pour les échantillons d'ADN sans variations médicalement pertinentes détectées, l'identitovigilance sera assurée par la vérification systématique par une méthode de génétique moléculaire d'une combinaison de SNPs détectées par l'analyse de WES.

Il est ainsi possible de détecter les défaillances dans le processus de préparation (la contamination, l'échantillon inversion...) et d'être sûr que les résultats livrés correspondent à l'échantillon reçu.

#### **6. Mise en place d'un compte-rendu standardisé qui peut être divisé en 6 grands chapitres.**

- Caractéristiques techniques de la réalisation de l'examen : kit de capture, nature et version des algorithmes d'analyse, taux de couverture et profondeur moyenne
- Caractéristiques générales : nombre de variations somatiques par méga base de séquence, distribution des mutations sur les 96 triplets nucléotidiques possibles, répartition des mutations sur les brins transcrits et non transcrits
- Résultats spécifiques anomalies du nombre de copies : régions en délétion homozygote et régions amplifiées à plus de 6 copies

- Résultats spécifiques anomalies de séquences : mise en évidence des variants de séquence sur un set de 500 gènes impliqués dans le cancer ; fréquences alléliques des variants ; analyse des conséquences des variations de séquence et classement des variants selon le degré de pathogénéité ; recherche de ces anomalies dans la base COSMIC™.
- Résultats spécifiques caractérisation des gènes de fusion : mise en évidence des gènes de fusion en phase.
- Conclusion avec recommandations thérapeutiques.

## 7. Mise en place des réunions de concertation pluridisciplinaire afin de définir les meilleures alternatives thérapeutiques en fonction des altérations identifiées

La liste de variations de chaque patient est analysée lors de RCP clinico-biologique assurant les compétences en bio-informatique, génétique moléculaire et génétique clinique. L'objectif est d'identifier de manière systématique les variations médicalement pertinentes, en fonction des connaissances, et qui seront rendues au clinicien prescripteur. Il s'agira des variations classées pathogènes ou probablement pathogènes selon les recommandations internationales (classes 5 et 4), l'évolution des connaissances, la disposition de données fonctionnelles et la connaissance de la fréquence allélique dans les différents groupes de populations.

## Expériences pilotes – Diabète modèle de maladies communes

Texte de positionnement du diabète dans une perspective NGS

### Positionnement de la question.

Les données cliniques et épidémiologiques disponibles soulignent l'importance du terrain génétique dans la survenue des maladies communes, et particulièrement du diabète. Cela ressort tant du rapport de l'incidence de la maladie dans la population générale à celle observée dans des fratries que de la comparaison de la concordance pour la maladie chez des jumeaux monozygotes et dizygotes. Une avancée majeure de la génomique a été l'indication que le terrain génétique sous-jacent, loin de reposer sur un petit nombre de gènes bien identifiés, repose sur un très grand nombre de variants génétiques dont seule l'association fait le lit de la maladie, mais dont l'impact individuel sur le risque est au plus modeste, éloignant dans les conditions actuelles d'un diagnostic génétique performant. Il ressort aussi des études réalisées, que c'est dans l'interaction de génomes diversifiés et de multiples facteurs d'environnement (nutrition, activité physiques, rythmes circadiens ...) qu'il faut rechercher l'épidémie actuelle de ces maladies.

Une dimension importante du diabète tient à la difficulté d'une classification nosologique claire des différentes maladies qu'il recouvre. Le diabète de type 2, le plus souvent diagnostiqué sur la découverte de glycémies modérément élevées, demeure longtemps cliniquement silencieux. Le diabète touche plus de 6 % de la population française. Ses deux formes les plus communes, et dont l'incidence croissante fait actuellement parler d'épidémies, sont le diabète de type 1, auto-immune, dont l'incidence augmente de 3 à 4 % par an dans les pays européens, avec des chiffres déjà très élevés dans les pays scandinaves ( $65/10^5/\text{an}$  en Finlande), inférieurs en France, et le diabète de type 2 qui représente plus de 85 % des diabètes observés en Europe. Le premier débute une fois sur deux avant l'âge de 18 ans, le second plus souvent autour de 40-60 ans. Le diabète de type 2,

diagnostiqué sur la découverte de glycémies modérément élevées ou de complications, demeure longtemps cliniquement silencieux et ignoré chez plus de 40 % des patients. L'impact à long terme sur les vaisseaux et de multiples organes des glycémies élevées, que ne corrigent pas complètement les modalités de prise en charge actuelles, explique la gravité des complications auxquelles il expose et pour lesquelles il n'existe aujourd'hui aucun paramètre fiable de prédition, donc de prévention individualisée. Pour ne donner qu'un exemple, 2 à 3 % des diabétiques ont une ulcération du pied, le risque sur une vie de complications podologiques atteint dans certaines études 25 %, le coût de cette seule complication représente 0,6 % de la totalité des dépenses de santé annuelles en Grande Bretagne. Les autres formes de diabète sont plus rares mais doivent impérativement être diagnostiquées dès la découverte de la maladie en raison de l'impact du diagnostic sur les stratégies thérapeutiques retenues : diabète monogénique (MODY, maturity onset diabetes of the young) ou rattachés à des maladies génétiques complexes, diabète médicamenteux, diabète liés à toute une série de maladies endocrinien, diabète liés à des maladies du pancréas exocrines...

Il existe aujourd'hui des outils permettant le diagnostic de la plupart de ces formes, à l'exception majeure du diabète de type 2 qui demeure un diagnostic clinique, approximatif, et pour lequel aucun marqueur biologique ne peut aujourd'hui être retenu chez le patient individuel. Un corollaire est l'hétérogénéité vraisemblable de ce cadre clinique, hétérogénéité soulignée par des paramètres cliniques aussi simple que le poids ou l'âge. Des formes chevauchantes (LADA, latent auto-immune diabetes of the adult) sont par ailleurs décrites avec le diabète de type 1.

En l'absence d'outils diagnostiques pertinents, le traitement du diabète de type 2 repose sur l'introduction sur plusieurs années de médicaments dont l'efficacité est partielle, variable selon les individus, le plus souvent limitée dans le temps, selon des algorithmes plus pragmatiques qu'étayés par des données biologiques pertinentes, conduisant à terme à la prescription d'insuline selon des modalités qui demeurent contraignantes et d'une efficacité limitée.

Dans ce contexte, il est difficile aujourd'hui de décrire un parcours de soins type pour le diabète relativement à une approche NGS. Il serait en revanche pertinent de mettre en place un projet pilote :

- s'inscrivant dans une démarche de « discovery » avec comme point d'entrée un phénotypage clinique extensif des patients utilisant les outils de la biologie moderne,
- permettant d'identifier les verrous (organisationnels, scientifiques, cliniques, technologiques, etc), pour ensuite, dans le déroulé du plan national, être en mesure de préciser un parcours de soins plus précis et concret.

### **Enjeux cliniques qui pourront être abordés par une approche NGS**

- Identification des formes pouvant être diagnostiquées dès le diagnostic, en particulier les diabètes multigéniques et observés au cours de maladies génétiques complexes (hémochromatoses, muscaviscidose ...),
- Identification dans les formes multigéniques de réseaux de gènes identifiant des profils génétiques discriminants,
- Identification de gènes ayant un impact sur l'efficacité des multiples traitements devenus disponibles chez les sujets qui ont une élévation de la glycémie.

### **Démarche recommandée en plusieurs étapes s'inscrivant dans la durée du plan :**

- phase 1 de préfiguration avec un groupe de travail dont la mission sera de préciser le projet pilote,

- phase 2 de réalisation d'un projet pilote s'appuyant sur 3 ou 4 centres de diabétologie
  1. mettant en commun une plateforme de phénotypage clinique et biologique plurisites, coordonnée
  2. assurant l'inclusion des patients dans un cadre clinique à définir
  3. assurant la saisie anonymisée des données cliniques et biologiques
  4. assurant l'envoi des échantillons biologiques

### **Proposition d'un groupe de travail pour la préfiguration**

- Jean-François Gautier (Lariboisière)
- Bertrand Carriou (Nantes)
- Etienne Larger (Cochin)
- Pierre Bourdy (Toulouse)

### **Projet pilote «Étude en population générale» - De l'utilité de panels de témoins de référence représentatifs des différentes régions françaises - (E. GENIN, R. REDON, J.-F. DELEUZE)**

Les nouvelles techniques de séquençage permettent aujourd'hui de caractériser l'ensemble des variations génétiques présentes dans la partie codante (exome) ou même tout le génome d'un individu. On peut ainsi mettre en évidence de nouveaux variants génétiques impliqués dans des maladies monogéniques ou facteurs de risque de maladies complexes, voire responsables de la différence de réponse à un traitement. Les méthodes d'analyse utilisées dans l'étude de ces phénotypes sont différentes mais, dans tous les cas, le défi majeur qui se pose est celui de l'interprétation de la fonctionnalité des variants découverts. En effet, chaque génome humain contient de nombreuses variations nucléotidiques dont certaines sont rares et non répertoriées dans les bases de données (BD). Utiliser une information sur la fréquence pour juger du caractère potentiellement délétère (fonctionnel) de la variation pose cependant problème car les BD actuellement disponibles ne contiennent pas de génomes provenant de nos régions géographiques. Or, toutes les études d'association pangénomiques réalisées ces dernières années ont montré qu'il existe des variations de fréquences alléliques entre pays en Europe et même au sein d'un même pays. Ces variations de fréquences, détectables sur les variants génétiques fréquents et anciens, doivent exister de manière encore plus importante pour les variants génétiques rares apparus plus récemment dans les populations et n'ayant pas eu le temps de se disperser dans l'espace. Disposer d'une BD de génomes français semble donc être un préalable indispensable pour exploiter l'information génétique apportée par le séquençage. C'est dans ce but que nous avons mis en place le projet French Exome (FREX) dans le cadre de l'infrastructure France Génomique puis le projet French Whole genome dans le cadre du laboratoire d'excellence GenMed en collaboration avec le projet Vacarme. Nous avons déjà réalisé le séquençage des exomes de plus de 600 individus de la population générale provenant de 6 régions françaises (Nord-Pas-de-Calais, Normandie, Bretagne, Pays de la Loire, Aquitaine et Bourgogne). 983,798 variations ont été identifiées dont 31,87% ne sont pas répertoriées dans les BD 1000 Genomes et ExAC. Des différences de fréquences alléliques sont observables pour de nombreux variants génétiques entre les régions françaises et les individus provenant d'une même

région ont tendance à partager plus souvent les mêmes allèles comme illustré sur la Figure 1. Lorsque l'on compare nos témoins français aux individus européens du panel de séquences de référence 1000 Génomes qui contiennent des données d'Europe du Nord (populations EUR allemande et GBR britannique) et d'Europe du Sud (populations IBS espagnole et TSI italienne), on constate que les témoins français se placent comme attendu du fait de la géographie entre les populations d'Europe du Sud et d'Europe du Nord (Figure 1C).

Ces différences sont encore plus marquées pour les variants génétiques les plus rares car ce sont des variants apparus récemment dans les populations par mutation et qui n'ont donc pas eu le temps de se disperser dans l'espace. Disposer de témoins bien appariés sur le plan géographique est alors d'autant plus important qu'on pourra ainsi mieux identifier les variants génétiques potentiellement impliqués dans une maladie des variants génétiques neutres. Ainsi, on voit qu'en ajoutant les 600 exomes de témoins français aux bases de données publiques, on divise d'un facteur 2 le nombre de variants à privilégier chez un individu.

Le projet génome complet est un projet essentiellement financé par le Labex GenMed avec une partie apportée par le projet Vacarme. Suivant la même logique scientifique que le projet exome, il va consister dans la production de plusieurs centaines (500-1000) de génomes complets d'individus de la population française en s'adossant en partie sur la cohorte Gazel pour recruter des individus représentatifs des régions françaises. Le séquençage est planifié en 2016/2017.

Le projet pilote «population contrôles» de ce plan propose donc de capitaliser sur ce projet et d'étendre la collection à 2000 (3000 ?) individus afin d'avoir une meilleure couverture géographique de la population mais également d'augmenter la puissance statistique de détecter des variants de fréquences différentes et d'intérêt médical. Les 1000 premiers génomes sont déjà financés dans le cadre de GenMed.

#### Différentiation régionale pour les fréquences alléliques

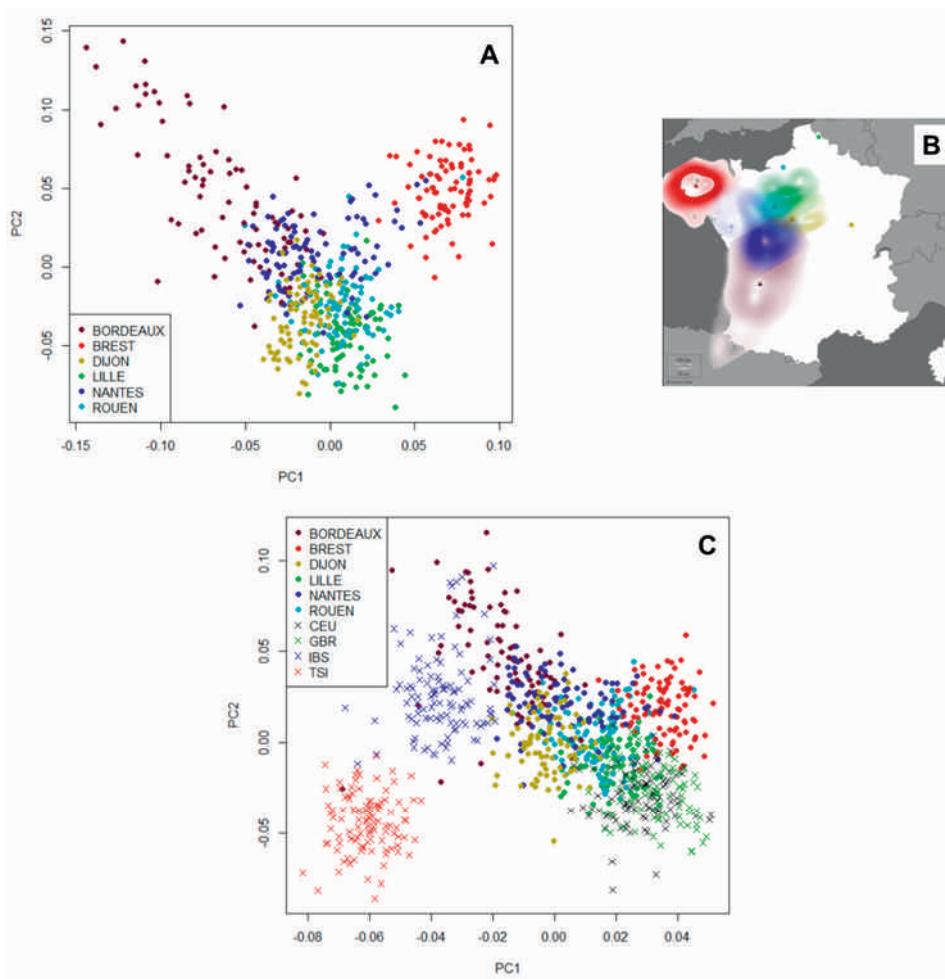


Figure 1 - Projection des individus du projet FREX dans le plan des deux premières composantes principales.

A Chaque individu est représenté par un point d'une couleur différente selon sa région d'origine

B Tracé de densité superposé à la carte géographique de la France.

C Comparaison avec les populations européennes de 1000 génomes

Seuls les SNVs autosomaux avec 2 allèles et une MAF  $\geq 0.01$  ont été inclus. Un élagage pour le déséquilibre de liaison (DL) a été réalisé et les SNVs situés dans les zones de fort DL ont été éliminés. Au total 115 734 SNVs ont été pris en compte dans l'analyse en composantes principales.

## **ANNEXE 7 - PROGRAMMATION SYNTHÉTIQUE 2016-2020**

Nom de la tâche	début	fin
Démarrage du plan de Médecine Génomique	01/03/16	29/09/16
Mesure 1 : Doter notre pays des capacités en séquençage très haut débit à la hauteur des objectifs visés	01/03/16	01/09/19
cahier des charges des plates-formes	01/03/16	01/06/16
identification des sites d'implantation des plates-formes	02/06/16	16/09/16
installation des plates-formes 1 à 3	19/09/16	30/12/16
installation des plates-formes 3,4, 5	02/01/17	01/09/17
installation des plates-formes 6,7,8	03/01/17	01/09/18
installation des plates-formes 9,10, 11	04/01/17	01/09/19
Mesure 2 : Disposer des outils nécessaires pour traiter et exploiter le volume de données générées	01/03/16	30/12/20
étude de faisabilité du CAD	01/03/16	30/12/16
CAD: déploiement matériel et logiciel	02/01/17	30/12/17
CAD: Mise en œuvre des premiers logiciels d'analyse de variants certifiés	01/01/18	30/12/18
CAD: Implémentation de nouveaux protocoles d'annotation phénotypiques en fonction des indications établies	31/12/18	30/12/19
CAD: Appariement et fouille de données pour des annotations génétiques et phénotypiques	31/12/19	30/12/20
Mesure 3: Permettre l'intégration et l'exploitation des données du patient dans le parcours de soin.	01/03/16	30/12/20
Généraliser et standardiser le DMP et le DCC	01/03/16	30/12/20
Mesure 4: Coordonner avec l'ensemble des acteurs concernés les développements technologiques, informatiques indispensables à la mise en œuvre du parcours	01/03/16	25/12/20
Mise en place du CRefIX	01/03/16	30/12/16
installation d'une plate-forme prototype au CNG	01/07/16	30/08/16
Prototypage, tests et standardisation des premiers logiciels d'annotation) de variants	02/01/17	29/12/17
Optimisation du fonctionnement du CAD	01/01/18	28/12/18
Optimisations algorithmiques	31/12/18	25/12/20
Mesure 5:Lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires rencontrés sur le parcours dans le contexte des trois grands groupes de pathologies visés	01/03/16	30/12/18
projet pilote DI	01/08/16	30/12/17
projet pilote cancer	01/08/16	30/12/17
Montage du projet pilote diabète	01/03/16	30/12/16
projet pilote diabète	02/01/17	30/12/18
projet pilote population contrôle		
Mesure 6: Développer le spectre d'indications validées dans les trois champs pathologiques visés	01/03/16	30/12/20
études cohortes	01/03/16	30/12/20
Mesure 7: Disposer des nouvelles compétences et des personnels capables de relever le défi de l'exploitation et de l'interprétation des données en matière de ressources humaines	01/03/16	30/12/16
Analyse fine des compétences et métiers, cartographie des formations et ressources en la matière au plan national	01/03/16	30/12/16
Définition de nouveaux référentiels métiers, construction de formations transdisciplinaires originales, adaptation et renforcement des formations existantes	02/01/17	30/12/17
Mesure 8: Intégrer les dimensions éthiques liés à la collecte, la conservation et le traitement des données cliniques et génomiques, et garantir un parcours sécurisé et de qualité	01/03/16	30/12/19
Consentement, CCNE, CNIL, conférence nationale	01/03/16	30/12/17
Mise en place d'un observatoire	01/01/18	30/12/19
Mesure 9: Mobiliser les acteurs industriels autour du projet afin de répondre aux besoins technologiques et industriels sur les différentes étapes du parcours de soin et favoriser l'émergence d'une filière «médecine génomique»	01/03/16	30/12/17
Préciser le mode de fonctionnement de la future filière industrielle et sa logique économique	01/03/16	30/12/16
Intégrer projets pilotes et réflexions sur le parcours de soin afin de dégager des modèles économiques spécifiques avec des flux différents	02/01/17	30/12/17
Mesure 10: Orienter les activités des acteurs de la filière en fonction des problématiques industrielles posées dans le parcours de soin génomique	01/03/16	30/12/20
poursuite des travaux des 5 task forces	01/03/16	30/12/16
Mesure 11: Assurer un suivi des évolutions à l'échelle internationale du champ de la médecine génomique	01/03/16	30/12/20
mise en place de l'observatoire	01/03/16	30/12/20
Mesure 12: Mettre en œuvre un programme de Recherche dédié aux aspects médico-économiques liés à mise en œuvre du plan	01/03/16	30/12/18
projet médico-économique	01/03/16	30/12/18
Mesure 13: Organiser l'information, la consultation et l'implication des acteurs de la société concernés	01/03/16	30/12/20
actions continues	01/03/16	30/12/20





**ANNEXE 8 - ÉLÉMENTS D'ANALYSE  
MÉDICO-ÉCONOMIQUE (ÉCOLE D'ÉCONOMIE  
DE TOULOUSE)**

## MISSION NGS

COMITE DE PILOTAGE 8 janvier 2016

### SEQUENCAGE HAUT DEBIT POUR LA RECHERCHE ET LE SOIN: UNE EVALUATION MEDICO ECONOMIQUE

les résultats attendus d'une intervention en santé / les ressources consommées pour la produire:  
*"les interventions de santé soumises à la décision publique sont comparées sur la base de leur résultat et de leurs coûts respectifs" (définition LA HAS)*

**OBJECTIFS:** hiérarchiser les différentes options envisageables en fonction de leur capacité à engendrer les meilleurs résultats possibles, au service des décideurs en vue d'une allocation optimale des ressources (recherche de l'*efficience* )

Comparaison **COUTS** (achat sequenceurs, réactifs, formation personnel, .......) /  
**RESULTATS** (bénéfices pour les patients, nombre année de vie gagnée, qualité de vie,.....)

*à court terme*  
**et** Dimension Recherche en Santé (création d'un Collecteur Analyse de Données le CAD)  
*à long terme*

#### *Evaluation medico économique*

#### *"transversale"*

GT "réglementaire"

*Situation internationale et perspectives à 10 ans*  
*questions réglementaires éthiques et de société*  
*Etude : estonian genome center*

GT CAD: data, centre de séquençage et d'innovation

*CAD: une "création"*  
*équipements, staff, formation de personnel*

GT filière industrielle

*Business model, financement du projet*

GT Innovation

*chiffrer les projets pilote*  
*définir la "montée en charge progressive"*

GT Parcours de soin

*un modèle économique de remboursement*  
*comparaisons internationales*

## SCENARIO (mis à jour CP 20/11/2015)

### Séquencage à visée thérapeutique

Une déconcentration des sites de séquencage et un Centre d'Acquisition et d'Analyse des Données  
Chaque site : une partie bio informatique de base associée à la production de données  
et un séquenceur X10 installé dans chaque site

Un Collecteur Analyseur de données (génomiques et cliniques): stockage et calcul intensif  
"CAD"

Un centre de veille technologique

---> Durée mission NGS (années) **5**  
---> hypothèses de travail discutées avec le CNG (biologistes et bio-informaticiens)  
---> € courants, en valeur nominale, sans correction de la variation des prix  
---> Amortissement linéaire

---> **COUTS FIXES**

---> **COUTS OPERATIONNELS (variables, liés au nombre de plateformes, à la production de données)**

### Nombre de patients

cancer	<b>50 000</b>
maladies rares	<b>20 000</b>
maladies communes (*)	<b>40 000</b>

### Eq WGS X10 / an

cancer (3,2 Eq WGS)	<b>3,2</b>
maladies rares (1 patient + 2 parents)	<b>3</b>
maladies communes (1 patient)	<b>3</b>

Nombre échantillons cancer	<b>160 000</b>
Nombre échantillons maladies rares	<b>60 000</b>
Nombre échantillons maladies communes	<b>120 000</b>
<b>Total analyses WGS equ / an</b>	<b>340 000</b>

(\*) Note MASS/SESR/MEIN 20/11/2015 (110 000 patients)

## Une étude des COUTS

<i>COUT DE L'OPERATION sur 5 ans</i>	<b>2 873 400 000 €</b>
<i>Coût moyen Séquence</i>	<b>1 690 €</b>

## Une évaluation de l'impact de la prise en charge collective de l'intervention publique sur les dimensions d'équité (Remboursement SS)

<i>Coût moyen patient / cancer</i>	<b>5 409 €</b>
<i>Coût moyen patient / maladies rares</i>	<b>5 071 €</b>
<i>Coût moyen patient / maladies communes</i>	<b>5 071 €</b>

## Une analyse d'impact budgétaire: mesure des incidences de la décision de prise en charge collective d'une intervention sur le budget de l'institution (CPAM)

<i>Cancer</i>	<b>574 680 000 €</b>
<i>Maladies rares</i>	<b>270 437 647 €</b>
<i>Maladies communes</i>	<b>101 414 118 €</b>

## Une mesure du Bien-Etre-Social

<i>Cancer</i>	<i>Nombre d'années de vie gagnées &gt;=</i>	<b>0,75</b>
<i>Maladies rares</i>	<i>Nombre d'années de vie gagnées &gt;=</i>	<b>0,66</b>
<i>Maladies communes</i>	<i>Nombre d'années de vie gagnées &gt;=</i>	<b>0,66</b>

## Conclusions et Recommandations

Etude de coût(s) empirique, sur la base d'un scenario

Hypothèses de travail modifiables: simulations possibles

- > "tableau de bord" coût(s) / bénéfice(s) de la mission NGS
- > mise à jour de l'opération à la fin de chaque exercice

**Constitution d'une BDD à visée Recherche:** sexe âge, type de pathologie, type de traitement, hospitalisation, aide à domicile,.... (tout ce qui n'est pas déjà dans le CAD)

## Extensions possibles : un programme de Recherche en santé publique

- > amélioration de la qualité de vie du patient, allongement de la durée de vie
- > "retour" à l'emploi: "le patient retourne à une vie normale"
- > Séquencage HD: adaptation de la thérapie à la pathologie:
  - étude de la différence de coût(s) pour la SS et la CPAM
- > contexte international





## ANNEXE 9 - VERS LA CRÉATION D'UNE FILIÈRE INDUSTRIELLE EN MÉDECINE GÉNOMIQUE

Dès le lancement de la réflexion sur la médecine génomique à grande échelle souhaitée par le Premier ministre et confiée à Yves Lévy, Président d'Aviesan, il a été souligné plusieurs orientations dont certaines impliquaient une forte mobilisation du secteur industriel, en particulier mais pas seulement, dans le domaine du Big Data et de la médecine connectée.

### Constat de départ

1. À terme de 10 ans, il est probable que l'ensemble de la médecine tirera profit, peu ou prou, de ces nouvelles technologies. En plus des cancers et des maladies rares, les maladies communes bénéficieront, tant pour le diagnostic que pour la décision thérapeutique, des connaissances de pharmacogénétique qui se développent actuellement rapidement, et cela pour le plus grand bénéfice des malades.
2. Le volume annuel de génomes à séquencer (entre 300 000 et 500 000 en 2026), le caractère non stabilisé des technologies utilisées en 2016, la puissance informatique nécessaire, tant en termes de stockage que de calcul, qui nécessitera l'utilisation de la prochaine génération de calculateur exaflopique, la mobilisation déjà opérée de très grands industriels, en particulier aux États-Unis mais aussi dans le monde, impose d'emblée que soit pensée, créée et organisée une véritable filière industrielle s'appuyant sur les forces existantes au sein de l'hexagone, en Europe et dans le monde, mais visant aussi à lancer un plan de développement industriel ambitieux dans les secteurs où l'Europe et la France sont actuellement absentes.
3. Sur le sol français, existent des industriels de grande qualité et de niveau mondial, ainsi que de nombreuses PME innovantes, déjà impliquées directement dans ces activités ou, parfois, éloignées du domaine de la santé, mais dont les compétences seront absolument indispensables pour ce domaine, en particulier dans les secteurs de l'informatique, du Big Data et du Smart Data.
4. La production de données génomiques, intégrées au dossier clinique, aura un impact immédiat considérable sur les pratiques médicales, conduisant à une approche thérapeutique des maladies moins hasardeuse, plus précise donc plus efficace, plus économique d'effets secondaires toxiques, mais aussi plus économique financièrement du fait de médicaments qui ne seront plus prescrits pour une partie de la population, car inutiles ou dangereux.

Au-delà de cet intérêt immédiat pour le médecin et son malade, il est certain que la connaissance, et surtout la comparaison de centaines de milliers de génomes toujours associés aux dossiers cliniques, aura un impact plus tardif sur les données physiopathologiques des maladies humaines pouvant, dans certains domaines, conduire à une nouvelle taxonomie des pathologies complexes.

En plus de ces apports attendus et prévisibles dans la médecine, la connaissance de ces génomes aura une valeur pour beaucoup d'autres domaines qu'il est encore difficile d'estimer, depuis les assurances jusqu'aux gestes de la vie quotidienne, nos pratiques et habitudes diététiques, sociales et culturelles. C'est probablement pour de telles raisons que se mobilisent aujourd'hui le monde des GAFAMS (Google, Apple, Facebook, Amazon, Microsoft, Samsung) et apparentés.

5. Le monde classique des industriels de la santé (médicament, imagerie, dispositifs médicaux, équipements) s'élargira ainsi, par nécessité, à ceux de l'Information technology, du Big Data, des objets connectés, de la E.medicine en général, des nanotechnologies, de la nanofluidique etc.
6. Les données génomiques personnelles sont particulièrement sensibles. Elles imposent donc une confidentialité, un cryptage compatible avec une anonymisation réversible.

Afin de répondre rapidement à cette exigence de mobilisation industrielle déjà soulignée lors de la première phase de notre réflexion portant sur les enjeux de la génomique médicale, il a été décidé de maintenir au cours de la seconde phase un groupe « Filière industrielle » dont la mission était de définir les conditions d'une mobilisation opérationnelle de ces industriels.

Cinq task force ont ainsi été constituées portant sur les conditions à saisir pour favoriser la création et le développement de cette filière :

- TF 1 : Standardisation, anonymisation, cryptage
- TF 2 : Big Data, Soft Data, algorithmique du NGS<sup>6</sup>
- TF 3 : Instrumentation, dispositifs médicaux, séquençage
- TF 4 : Business model, financement du NGS
- TF 5 : Biologie médicale industrielle (et publique) et NGS

## **TASK FORCE 1 (Coordinateur : Didier Miraton) - Standardisation, anonymisation, cryptage**

### **1) Rappel des enjeux et de quelques définitions**

**1.1 - Le « biobanking »** (dont le terme français reste à préciser) constitue un champ nouveau dédié au traitement des données de santé suite à l'apparition du séquençage du génome de l'homme. Il a pour objet de traiter un volume très important de données issues de ce séquençage (données omiques) en les associant aux données de santé à caractère personnel, plus conventionnelles, provenant des dossiers médicaux.

Le « biobanking » ainsi défini est en passe de devenir un outil puissant pour la recherche clinique et translationnelle, mais aussi pour la thérapeutique à l'échelle mondiale.

### **1.2 - Les enjeux éthiques, réglementaires et organisationnels portent à la fois sur des questions :**

- de patrimonialité posées par le séquençage et le biobanking ;
- de droit et d'obligation des biobanques à l'échelle internationale ;
- de qualification du statut des éléments du corps, notamment des « déchets » de l'activité biologique.

---

<sup>6</sup> Next-Generation Sequencing, séquençage de nouvelle génération à très haut débit.

Dans ces domaines, les questions de brevetabilité sont complexes et se posent avec une acuité particulière au plan international.

La question du caractère identifiable ou non des données doit être (re) posée. Si l'anonymat des données classiques (glycémie, cholestérol...) peut être préservé, l'anonymat, quand il s'agit des données du génome complet qui marque l'identité, est extrêmement difficile à garantir.

### **1.3 - Les enjeux normatifs à l'échelle mondiale doivent s'inscrire dans une large réflexion prenant en compte :**

- le biobanking ;
- les enjeux industriels qui s'y rattachent ;
- les aspects éthiques liés notamment à la question des règles et usages du traitement des données. Le protocole de consentement des patients, tel que défini par les textes doit être revisité.

Bien entendu, ces questions se doivent d'être abordées aux plans international, européen et français. On se reportera utilement de ce point de vue à la note de conclusions émanant du secrétariat général du Conseil de l'Union européenne sur la « médecine personnalisée pour les patients » et reprenant les conclusions de ce conseil en date du 7 décembre 2015 (n° doc. préc. 14393/15) à destination des délégations.

De même, l'interopérabilité des dossiers médicaux électroniques devient une urgence absolue et doit être facilité à des fins de santé publique et de recherche, tout en garantissant les droits du patient en matière d'anonymat et la possibilité de retrait à chaque instant.

## **2) Recommandations / Actions**

### **2.1- Normalisation des protocoles de transfert et de travail sur les données**

2.1.a) Au niveau des plateformes régionales (génération de séquences brutes, de mapping et d'extraction de variants par rapport à un génome de référence). Des quasi standards existent du fait des constructeurs de séquenceurs ((Illumina, Roche diagnostics... (Fast-Q, BAH, VCF-Variant Call Format)).

**Proposition 1 :** Avancer immédiatement sur ces bases dans un travail inter-industries de normalisation impliquant directement les fabricants d'équipements. L'implication de ces constructeurs donnera de ce fait une dimension internationale à cette initiative. Prendre contact très vite avec Genomic England qui travaille à ces questions avec Illumina.

2.1.b) Entre plateformes et « Collecteur analyseur de données » (CAD)

Il s'agit ici du transfert des variants ( $\geq 3$  millions/génomes de référence). Un travail important de normalisation a déjà eu lieu au niveau international dans le cadre de :

- Health Level Seven (HL7) dont font partie des structures de l'administration US (FDA, CDC), des associations savantes et des grands industriels (Microsoft, IBM, GE Healthcare, Varian, Oracle, Quest diagnostics, etc.).
- Continua Health Alliance qui ne regroupe que des industriels. Un accord entre Continua et Integrating the Healthcare Enterprise (IHE) a été signé.

Dans le cadre de HL7, l'action «SMART on FHIR Genomics» \* progresse en liaison avec les groupes de travail GA4GH (UCSC, Sanger Center, EBI, University of Oxford) et I2B2 (Integrating Biology and the Bedside du NIH).

\* Journal of the American Medical Informatics Association - 2015

Il devient donc urgent et essentiel d'envisager le cadre d'interopérabilité de l'action française au niveau européen (à tout le moins). Il est donc capital pour la filière industrielle que le référentiel d'interopérabilité publié par l'ASIP santé converge avec les cadres adoptés par d'autres états membres de l'Union européenne.

**Proposition 2 :** le groupe de travail Filière industrielle recommande les standards identifiés par le groupe de travail Continua/IHE et HL7 (notamment dans sa version FHIR) retenus par ailleurs par la Norvège et le Danemark.

Le groupe souhaite un rapprochement rapide avec l'Allemagne et l'Angleterre.

#### 2.1.c) Au niveau du CAD

Un travail est à conduire au niveau des standards d'ontologie pour l'interopérabilité des bases et des protocoles de recherche.

**Proposition 3 :** Engager un travail spécifique sur la normalisation des ontologies au sein du Centre d'innovation et de transfert (CIT).

## 2.2 - Consentement et identification

2.2.a) Du fait de la nature des données mobilisées, le consentement éclairé, explicite, préalable du patient sera nécessaire pour couvrir à la fois l'activité clinique et l'utilisation de ces données pour la recherche.

Le protocole de consentement doit être associé à la possibilité pour cette personne d'accéder à son dossier et à une capacité permanente de retrait.

Pour les industriels, ces contraintes impératives invitent à l'émergence d'une industrie «tiers de confiance» dont le rôle sera de mettre en place et d'opérer ces procédures.

Ces entreprises, agréées par la puissance publique, auraient à prendre en compte les obligations suivantes :

- recueil du consentement ;
- authentification forte des demandes d'accès ;
- signature électronique ;
- hébergement sécurisé, crypté, sur base physique européenne ;
- routage inter-acteurs sur la base des droits et devoirs ;
- accès patient aux données ;
- exercice du droit de retrait du patient ;
- gestion de l'identité et de l'anonymisation dynamique ;
- délégation de tâches d'intérêt public à des acteurs du secteur privé incluant l'accès à des identifiants individuels aujourd'hui réservés aux seuls acteurs du service public et leur utilisation.

**Proposition 4 :** favoriser l'émergence d'entreprises « tiers de confiance », européennes, privées, agréés par la puissance publique sur la base des missions rappelées ci-dessus.

2.2.b) La constitution d'une infrastructure nationale composée d'une douzaine de plateformes de séquençage du génome, d'un centre national unique « Collecteur et analyseur des données de séquençage CAD) » associé à un Centre d'innovation et de transfert technologique (CIT), doit permettre l'avènement d'une médecine personnalisée au bénéfice du plus grand nombre. Cette discipline émergente induit la mise en place d'une articulation maîtrisée et fluide entre deux domaines traditionnellement cloisonnés : le suivi thérapeutique et la recherche clinique.

À l'ère de la dématérialisation, les technologies actuelles de l'information offrant les capacités d'une articulation dynamique entre ces deux domaines sans concession en matière de protection des données de santé des patients et de respect de leurs droits, il apparaît souhaitable de créer les conditions d'une collecte du consentement des patients de manière dématérialisée pour :

- réaliser le séquençage de leur génome à des fins thérapeutiques et/ou de recherche clinique ;
- permettre l'extension de finalités du traitement de données de séquençage existantes dans le cadre de nouveaux essais cliniques.

Pour cela une évolution de la réglementation, qui impose à ce jour la collecte de consentement de manière matérialisée, s'avère nécessaire. Cette évolution s'accompagnerait de l'émergence de solutions informatiques mettant en œuvre un processus dématérialisé de collecte du consentement et de conservation du dossier de preuve associé (non répudiation).

**Proposition 5 :** Dématérialisation du recueil du consentement du patient

2.2.c) La création d'une plateforme informatique nationale à destination des patients, leur permettant de piloter directement l'utilisation faite de leurs données génomiques, serait un facteur de nature à dynamiser la recherche génomique pour les raisons suivantes :

- accroissement de la confiance du patient sur l'usage qui est fait de ses données ;
- renforcement du lien avec le patient favorisant une actualisation régulière de ses coordonnées et données administratives, et facilitant les sollicitations nouvelles pour participer à de nouveaux essais cliniques ;
- possibilité de proposer aux patients de participer à des sujets de recherches éventuellement très éloignés de leur motivation initiale ;
- contraction des délais de lancement de nouveaux essais cliniques.

Cette initiative serait de nature à lever la difficulté légale actuelle sur la valeur du consentement dans le cadre de recherches sur les données non finalisées.

**Proposition 6 :** Organisation des données en plaçant le patient-citoyen au centre du dispositif.

2.2.d) La proposition précédente devrait s'accompagner d'une réflexion sur les mesures incitatives susceptibles d'optimiser le taux de participation des personnes concernées aux programmes de recherche proposés.

**Proposition 7 :** Étude de voies incitatives pour optimiser la collaboration du patient-citoyen

2.2.e) De nombreux travaux et débats ont été conduits par le secteur public depuis plusieurs années sur le choix de l'identifiant de santé à retenir pour les systèmes d'Information partagés de santé.

Le NIR largement utilisé dans la sphère médico-sociale s'est vu remplacé par un nouvel identifiant non signifiant, l'INS (INS-C devant être remplacé à termes par l'INS-A) qui semble à nouveau remis en cause dans le projet de loi de santé 2015 au profit du NIR. La constitution de bases de données génomiques centralisées et le rapprochement de ces données avec celles des dossiers patients utilisés pour le suivi thérapeutique (local ou partagé) repose bien entendu la question de l'identifiant national de santé à adopter.

La mise en place d'un Identifiant national de santé pérenne, non signifiant, attribué dès la naissance, à tous, tel que le serait l'INS-A reste le meilleur choix pour limiter le risque de recouplements illégitimes de données de santé à caractère personnel. Sa mise en place semble toutefois poser des difficultés puisque remis en cause dans le projet de loi de santé 2015.

Tant que le NIR n'est pas attribué à l'ensemble de la population dès la naissance, il n'est pas un bon candidat pour l'identification de données génomiques (c'est le cas également de l'INS-C calculé notamment à partir du NIR).

Le recouplement des données du patient avec le contenu de ses multiples dossiers médicaux partagés (dossier médical partagé, dossier pharmaceutique, dossier communicant en cancérologie), nécessaire dans le cadre de la médecine personnalisée, se trouverait faciliter s'ils s'appuyaient tous sur le même identifiant.

La recommandation sur cette question est d'accélérer (voire de relancer) le projet de constitution de l'INS-A dans le cadre du règlement européen eIDAS (portant sur les identités numériques et services de confiance associés), de telle sorte qu'il puisse être utilisé et reconnu dans tous les états membres de l'UE. Le niveau de confiance approprié, s'agissant d'un identifiant associé à des données extrêmement sensibles, serait le niveau le plus élevé (high).

#### **Proposition 8 : Définition et choix de l'identifiant national du patient/citoyen**

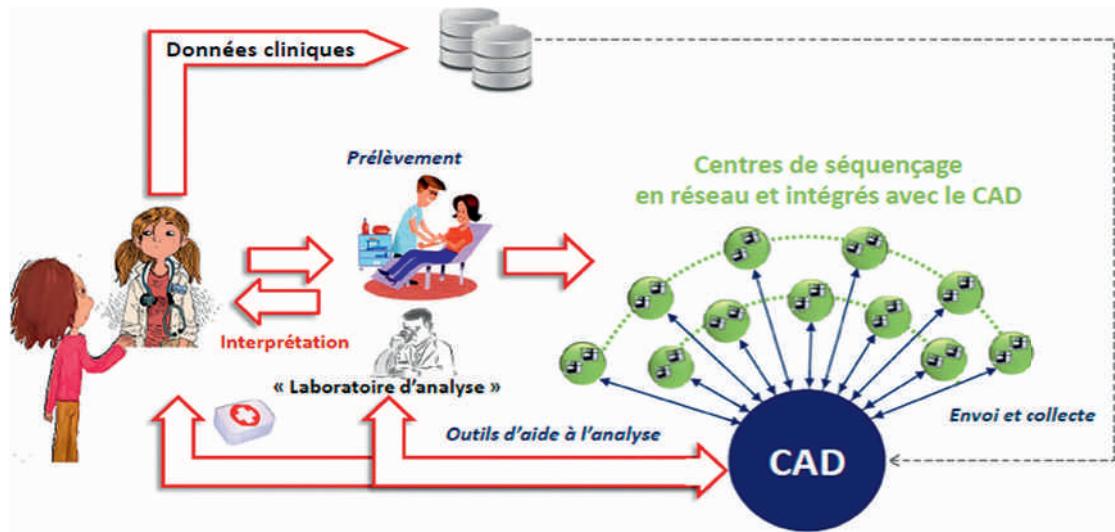
## **TASK FORCE 2 (Coordinateur : William Saurin) - Big data, soft data, algorithmes du NGS**

### **Introduction**

La mise en place du NGS massif au niveau national répond à trois objectifs principaux :

1. Apporter aux médecins praticiens les informations qui leur permettront un meilleur diagnostic, un meilleur pronostic et un meilleur suivi thérapeutique au bénéfice des patients.
2. Apporter aux chercheurs de puissants moyens pour établir :
  - a. Des signatures et des biomarqueurs génétiques à des fins de diagnostic et de pronostic ;
  - b. Identifier des gènes ou d'autres entités moléculaires qu'ils spécifient intervenant dans le mécanisme des pathologies, de leur résistance ou des effets adverses associés à leurs traitements.
3. Apporter aux industriels pharma et sociétés de biotechnologie des services permettant
  - a. la définition de tests compagnons ;
  - b. une conception des essais thérapeutiques mieux ciblés ;
  - c. une analyse plus puissante de ces essais ;
  - d. une pharmacovigilance plus efficace.

Dans la première phase de ses travaux, la mission NGS a fait le choix d'une organisation en étoile des centres de séquençage autour d'une structure centrale le collecteur et analyseur de données.



Le rationnel de cette organisation repose sur trois constats :

1. Une très importante quantité de données est produite par les appareils des centres de séquençage. Cette masse de données suit un processus qui en réduit progressivement la taille (sans doute un facteur 100 à 1000), au cours d'un processus de traitement primaire suivie d'une exploitation réalisée au cours de traitements secondaires.
2. La typologie des utilisateurs susceptibles d'interagir avec les centres de séquençage ou le CAD est variée.
3. Les types de calculs à mener en début et en fin de chaîne sont de natures très différentes.

## Éléments de volumétrie

Les données brutes correspondant à 110 000 patients (50 000 atteints de cancer et 60 000 de maladies rares) conduit à l'estimation d'un volume annuel de 70 PB (peta =  $10^{15}$ ) [35 PB/an pour l'ensemble des données, qui pour des raisons de sécurité serait doublé par des sauvegardes].

Ce volume pourra certainement être réduit par des techniques agressives de compression encore à rechercher. Par ailleurs en utilisant un dispositif de stockage « offline », ce volume peut encore être largement réduit. Ceci toutefois dépendra des contraintes réglementaires qui s'imposeront à cette initiative.

## Le processus d'analyse des données

De l'acquisition à l'élaboration des rapports médicaux, aux études cliniques, le flux de données suit les étapes suivantes :

1. Les données initiales correspondent à des lectures (reads) représentant des molécules d'un seul tenant dont l'identification des nucléotides est assortie d'une évaluation de leur qualité (fichiers FastQ). Ces données sont produites par les appareils de séquençage.

2. Contrôle de la qualité des résultats bruts :

a. Il s'agira d'éliminer les données qui auraient été obtenues par des expériences qui n'auraient pas été conduites selon un protocole standard, avec des réactifs altérés ou sur des appareils ayant dérivé ;

b. Il faudra dès lors lever des alertes sur l'exécution expérimentale.

3. Prétraitement des lectures :

Les lectures acceptées peuvent alors être « rognées » à leurs extrémités (trimming) quand la technologie de séquençage choisie ne donne pas des résultats uniformes. En effet les erreurs ou les ambiguïtés apparaissent souvent aux extrémités des séquences déterminées. D'autres traitements peuvent aussi être appliqués comme par exemple le clipping (extraction d'adaptateurs), le multiplexing (code barre sur séquençage multi-samples), etc.

4. Alignement des lectures :

Celles-ci sont traitées par comparaison avec une séquence de référence. Ce traitement produit un alignement (stocké dans des fichiers SAM ou BAM, leur version binaire).

5. Un contrôle de qualité des alignements peut/doit alors être réalisé.

6. Appel des variants : à partir de ces alignements sont calculés différents types de variants locaux comme les substitutions de nucléotide (SNV), les insertions et délétions ou les variants structuraux locaux (SV/CNV). Ces variants sont usuellement stockés sous un standard de facto appelé VCF. Il est à noter que la détermination des variants structuraux est très intensive en calcul.

7. Un contrôle de qualité à ce stade également.

8. Annotation fonctionnelle automatique des variants : les variants sont attribués à des régions génétiques fonctionnellement caractérisées ou à des mutations déjà attribuées à des pathologies par comparaison des signatures des variants calculés avec des bases de données cliniques. On peut ainsi distinguer deux niveaux que l'on pourra passer en première lecture.

a. Prédiction de l'effet probable des variants : ceci est usuellement fait avec les outils standards d'annotation (snpEff, VSQ, Annovar, etc.), et est relativement maîtrisé, à tout le moins pour fournir précisément les régions génomiques concernées. L'effet prédictif (protein-impact) produit par ces outils est une information utile, mais sujette à caution. Cette étape peut (doit) être réalisée par les centres de séquençage, qui fourniront au CAD un CVF annoté (quitte à ce que le CAD les re-annote pour ses besoins propres).

À titre informatif, à l'heure actuelle une forte proportion des variants trouvés sont des VSI (variant signification inconnue) dont on ne connaît ni les effets ni la pathogénicité.

b. Inférence d'effet sur base d'observations antérieures : ceci est réalisé par la comparaison de ces variants (leur signature non ambiguë) avec des bases de données cliniques publiques ou privées. Le standard HGVS sera privilégié. Cette phase sera sans doute de la compétence du CAD, elle pilote le rapport diagnostic final. Elle sera sujette à améliorations et data-mining, notamment en prenant en compte l'ensemble des variants déjà collectés par le CAD (sous réserve des droits d'accès aux données personnelles).

9. Contrôle qualité à ce stade.
10. Révision manuelle des annotations automatiques des variants.
11. Contrôle qualité de l'annotation manuelle.
12. Exploitation des données : c'est à cette étape qu'interviendra la prise en compte des données cliniques des patients dans différentes perspectives :
  - a. Dans une orientation de soin : identification des signatures validées (quelles sont ces signatures, leur forme et leur processus de validation). Création de rapports d'analyse, validation par un biologiste médical prenant en compte les données de qualité et le dossier médical, transmission au praticien, éventuellement partage de l'information avec les patients ;
  - b. Dans une orientation de recherche : extraction de sous-ensembles de données et traitements biostatistiques (à voir avec biostatisticiens, épidémiologistes) ;
  - c. Dans une orientation d'essai thérapeutique : extraction de sous-ensembles de données en vue de qualifier les patients, identification de caractéristiques génétiques corrélées à des mesures d'efficacité et de toxicité (à voir avec cliniciens pharma, pharmacométriciens, biostatisticiens) ;
  - d. Dans une orientation de pharmacovigilance : extraction de sous-ensembles de données correspondant à des effets adverses identifiés ;
  - e. Modèles patient : A terme, ces données devront pouvoir être placées dans le contexte de modèles fonctionnels interprétables et dans la mesure du possible simulables.

## Typologie des acteurs

Différents acteurs devront pouvoir interroger ces données le long de ce processus :

- Soin
  - Biologistes médicaux
  - Bioanalystes
  - Praticiens
  - Patients
- Recherche et médecine translationnelle
  - Biologistes moléculaires
  - Généticiens
  - Médecins
  - Toxicologues
- Essais thérapeutiques et pharmacovigilance
  - Epidémiologistes
  - Biostatisticiens
  - Cliniciens pharma
  - Pharmacométriciens
  - Toxicologues
- Opérations
  - Bioinformaticiens, informaticiens et ingénieurs systèmes
  - Bioanalystes

La collaboration entre ces acteurs devra être organisée par une plateforme collaborative, compte tenu du nombre d'acteurs, de leur dispersion géographique et de l'importance des volumes de données (CAD ?).

Un mapping entre les données, infrastructure et les différents types d'utilisateurs devra être réalisé. Il permettra d'établir les priorités dans les spécifications et la mise en œuvre. Par exemple, dans un premier temps ceux des blocs « opération » et « soin » puis ceux des blocs « recherche et médecine translationnelle », « essais thérapeutiques et pharmacovigilance ».

## Les données biologiques non-NGS

Des bases de données établissant le lien entre les localisations génomiques, les types de variant et différents niveaux de description fonctionnelle devront être maintenues, comme les ontologies correspondantes.

- Les annotations des régions génomiques, fournies et/ou utilisées par les logiciels « annotateurs » qui manipulent les annotations positionnelles assez consensuelles sur le génome humain, sont, dans le cas général, suffisantes.
- Il existe de nombreux panels de gènes utilisés de par le monde, et notamment ceux fournis pour les gènes-capture, dont il faudra gérer le cycle de vie.
- Les signatures génétiques identifiées sont conservées dans des bases de données de référence cliniques. Le standard est la base ClinVar que produit le NCBI, mais d'autres bases de données, spécialisées par syndromes, existent.
- Enfin, il faut sans doute prévoir d'intégrer et gérer des bases de données locales développées et maintenues par des laboratoires de recherche clinique au sein des hôpitaux ou instituts de recherche.

La stabilité de ces bases et leur synchronie, si elles sont distribuées sur les centres de séquençage et le CAD, devra être garantie. Notons à cet égard que les changements du génome de référence (actuellement bascule HG version 37, version 38, mais d'autres sont à venir) impliqueront des problèmes complexes, non triviaux lorsqu'il s'agira de gérer des variants provenant de différentes références.

## Données patient

Un accès au dossier médical patient devra aussi pouvoir être fourni aux biologistes médicaux et aux praticiens. La distribution des dossiers cliniques, répartis dans des centres de soins la plupart du temps dans des systèmes non interopérables est un défi. La standardisation du dossier médical patient pourra par exemple s'appuyer sur les travaux déjà en cours en cancérologie et s'appuyer sur le modèle du dossier communiquant en cancérologie (DCC).

## Considérations réglementaires

- Nécessité de cryptage des différents flux de données à minima entre les sites mais plus probablement sur les sites eux-mêmes.
- Anonymisation des données : les données devront en permanence être anonymes sauf lorsqu'elles sont consultées par les praticiens traitant, les biologistes médicaux et les patients.
- Accès au NIR (voir ci-dessus, TF 1).

- Dans la mesure où ces logiciels sont destinés à être exploités dans une pratique de soin, ils devront obtenir les certifications nécessaires.
- En l'état actuel de la réglementation les centres de séquençage, et le CAD devront respectivement être agréés (COFRAC).

## Mapping flux de données/infrastructure

Ce flux de données se distribue naturellement en deux segments :

- sur les centres de séquençage, caractérisation génomique des expériences de séquençage et des patients, lors des premières étapes de ce flux de données (1 à 7/8) de la collecte des fichiers FASTQ à la production de fichiers VCF ou de VCF annotés ;
- sur le CAD, caractérisation fonctionnelle et clinique des patients, au cours des dernières étapes (8/9 à 12), de la production de fichiers VCF annotés à celle de rapports cliniques validés.

Les étapes 1 à 8 devraient être réalisées automatiquement. Leur standardisation requiert la mise en place d'un système informatique de gestion de workflow qui en assurera la stabilité.

## Développements algorithmiques

Certains traitements du flux de données demandent à l'heure actuelle une grande intensité de calcul et doivent donner lieu à développement, d'autres constituent des problèmes non triviaux :

- Prise en compte d'une évolution des données de référence (séquences génomiques de référence, des données fonctionnelles...).
- Optimisation des performances de stockage :
  - compression de données
- L'algorithmique du NGS :
  - deep calling (traces de variations pour cancer)
  - SV : Structural Variations
  - SMS mapping : algorithmique de mapping de long reads de molécules uniques
- Besoins spécifiques pour le CAD, comme un format de stockage des variants permettant des interrogations rapides à grande échelle.

## Plan d'action

À ce jour, il n'existe pas de logiciel intégré répondant à ces besoins à grande échelle avec des contrôles qualités intermédiaires ; ce programme d'innovation est une opportunité pour créer une industrie nationale de logiciel spécialisé en génétique, qui soit commercialisable à l'international.

La première action consiste à identifier un chef de file pour le projet Big Data/software (négociation de budget prévisionnel, coordination des équipes et des entreprises, animation des échanges). En plaçant cette action au T0, début 2016, le planning envisagé de celui-ci pourrait être le suivant :

## CAD

- 2016 : spécification et maquettage
  - T0 + 6 - besoins métier, cas d'utilisation et collaboration :
    - identification des utilisateurs ;
    - identification des besoins métier précis et analyse des flux d'interactions entre utilisateurs ;
    - identification et acquisition d'une plateforme collaborative ;
    - spécification et identification des logiciels métier à acquérir ou développer ;
    - définition d'une roadmap de développement.
  - T0 + 9 - spécification des interactions avec le dossier communiquant en cancérologie (DCC) ; acquisition de logiciels métiers.
  - T0 + 12 - prototype V1 (acceptation d'une requête, simulation de calcul, réception de VCF calcul et stockage d'un VCF annoté) : intégration de logiciels métier.
- 2017 : prototypage et développement métier
  - T0 + 18 - prototype d'annotation clinique (identification des signatures) sur projet pilote ;
    - intégration de logiciels métier ;
    - développement de l'interaction avec le DCC ;
    - gestion de l'anonymat des données patients.
  - T0 + 24 - production de rapports cliniques.
- 2018 Montée en charge du CAD.

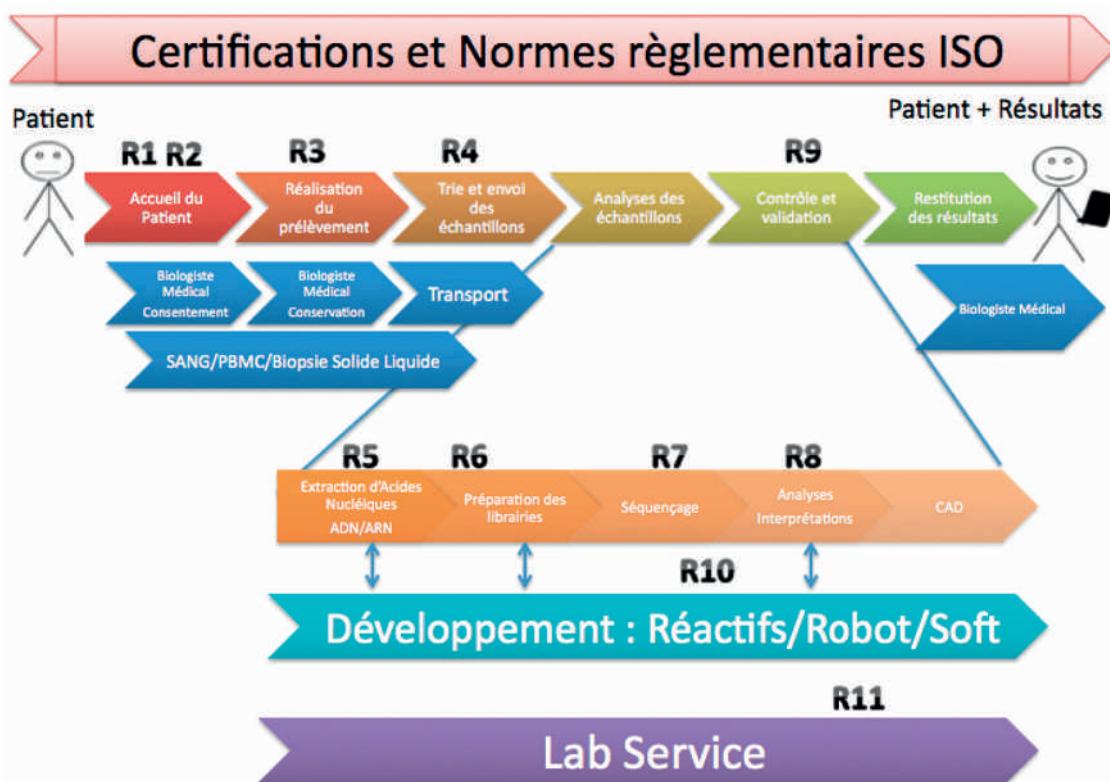
## Centres de séquençage

- 2016 : spécifications de pipeline et développement de prototypes.
  - T0 + 6 - spécification initiale et mise en place d'équipe :
    - collecte précise, pour chaque pathologie, des techniques de séquençage employées, des objectifs cliniques et des objectifs de recherche visés ;
    - cartographie des pipelines existants (open-source, privé, à développer) ;
    - consultation des experts nationaux et internationaux ayant conduit des programmes de production de variants à grande échelle (1K Genome par exemple) ;
    - mise sur pied d'une équipe de développeurs et bio-informaticiens de haut niveau et expérimentés ;
    - spécifications des tests de contrôle qualité du pipeline.
  - T0 + 9 - spécifications finales des logiciels à développer, développement de tests logiciels ; identification des logiciels NGS à acquérir ; identification et acquisition d'un système de gestion de Workflow.
  - T0 + 12 - prototype V1 d'un projet pilote ; acquisition et intégration de logiciels NGS.
- 2017 : développement de prototype V2, certification logicielle et premier déploiement
  - T0 + 18 - prototypes V2 : affinage et validation sur deux autres projets pilotes ;
  - T0 + 24 - certification logicielle et déploiement du premier centre de séquençage.
- 2018 : déploiement production sur les autres centres de séquençage.

## Actions de Recherche et Développement (2016 à 2018)

- T0 + 12 - cycle de vie des données non NGS : changement de version de séquence génomique de référence, révision des données d'annotation etc. ;
- T0 + 24 - optimisation du stockage du CAD : les technologies de SGBD relationnelles classiques ne permettent pas de manipuler et d'interroger rapidement un tel volume de données, d'une extrême spécificité. Il sera donc investiguer et implémenter des modèles de données spécifiques pour le stockage, l'indexation et l'interrogation de VCF annotés, incluant une gestion rapide et précise de la norme HGVS ;
- T0 + 36 - optimisations algorithmiques :
  - détections de variations structurales ;
  - Deep-calling ;
  - alignements de Long Reads.

## TASK FORCE 3 (Coordinateur : Sami Djoulah) - Instrumentation, dispositifs médicaux, SEQUENÇAGE



### 1) Contexte et proposition

Le séquençage nouvelle génération (NGS) est la technologie permettant de décrypter la totalité du génome (ADN), des transcrits (ARN) humains en quelques jours. Le séquençage des échantillons peut être opéré par des laboratoires de biologies médicales publics, privés ou mixtes agréés. Au niveau mondial, ce domaine regroupe environ 48 sociétés d'instrumentation (réparties

sur tout le workflow – pas uniquement le séquençage), 49 sociétés proposant des réactifs, 147 sociétés proposant des solutions logicielles, et 230 sociétés de prestation de services.

La France comprend une trentaine de sociétés travaillant dans ces domaines, bien positionnées dans le NGS appliquée à la médecine (mais de manière inégale selon les sous domaines).

Les listings correspondants sont déposés sur la zone d'échange de l'Inserm (<https://ecom.inserm.fr/aviesan-mission-nsg>) dont l'accès est fourni par Pauline Solignac (pauline.solignac@aviesan.fr).

## 2) Parcours de soins

### 2.1- Étape Accueil du patient

Dans ce programme, le NGS s'inscrit dans un parcours de soins du patient, qui répond à des exigences juridiques, éthiques (consentement) et réglementaires (Iso 15189, accréditation).

Les laboratoires doivent assurer la tracabilité et la qualité des données grâce à l'informatique de laboratoire dit LIMS (Laboratory Information Management System).

#### Recommandation 1 / Accords avec le patient

- Le consentement du donneur de matériel biologique doit être assez large, pour permettre de faire les validations et des évaluations sur des instruments, des réactifs, des kits et des logiciels (voir task force 1).
- Une inter opérabilité et une compatibilité entre les différents LIMS doivent être garantis entre le laboratoire de biologie médicale opérateur et l'environnement du biologiste médical/généticien, au-delà de cela, il sera important que les industriels puissent avoir accès à l'architecture des LIMS pour pouvoir développer des applications adaptées.
- Le donneur de matériel biologique doit pouvoir être informé du parcours et de l'itinéraire prévu de son échantillon.
- Par défaut, le parcours de l'échantillon, des résultats et du stockage, matériel ou dématérialisé, reste en France. Si la totalité ou une partie des opérations se font hors de France, le donneur volontaire de matériel biologique doit avoir approuvé ce choix.

#### Recommandation 2 / Réglementaire

- Les réactifs individuels / combinés ou kits, instruments, logiciels de la chaîne d'exécution devront être en phase avec les exigences juridiques et réglementaires du parcours de soins (Iso certifié, CE IVD etc..).
- L'intégrité des engagements juridiques et éthiques du biologiste médical/généticien auprès du patient doit être garantie par l'opérateur NGS, de la réception du matériel biologique à la restitution des résultats au biologiste médical/généticien.
- Le biologiste médical/généticien doit pouvoir avoir connaissance de la localisation géographique du matériel biologique et des résultats papier et dématérialisés qui doivent être en accord avec les engagements juridiques, réglementaires et éthiques.

## 2.2 - Étape Prélèvement

Le type de prélèvement est déterminant dans les résultats et les analyses ciblées du parcours de soins. Le clinicien généticien/biogiste médical doit choisir le type de prélèvement en fonction de la cible d'analyse souhaitée. Cependant, il existe des méthodes moins invasives que les biopsies à partir du sang, sérum, salive, plasma etc., avec un rendu de résultats souvent équivalent.

### Recommandation 3 / Prélèvement

- Selon la pathologie considérée, différentes sources et méthodes de prélèvements devront être prises en compte à savoir sang, PBMC, sérum, biopsie solide, biopsie liquide et plasma, pièce chirurgicale (rôle de l'anatomo-pathologiste).
- Il est important aussi de considérer des sources biologiques pour des analyses de protéines.

## 2.3 - Étape Stockage et transport

Le stockage et le transport sont des étapes importantes du parcours de soins. Elles doivent garantir l'intégrité de l'échantillon et l'organisation du laboratoire de biologie médicale pour l'exécution du séquençage en mode très haut débit.

### Recommandation 4 / Stockage et transport

- Les conditions de stockage et de transport doivent répondre aux exigences d'assurance qualité et réglementaires du parcours de soins, afin de garantir la traçabilité, l'intégrité et la bonne conservation des échantillons.

## 2.4 - Étape Extraction d'acides nucléiques

L'extraction de l'ADN et/ou ARN oriente directement le type de séquences, d'analyses et d'interprétations. La matrice ADN identifiera les variants génomiques avec la technique de whole genome et exome ; l'ARN (RNAseq) identifiera les variants génomiques exprimés dans la source biologique, mais aussi les ARNs régulateurs tels que les miRNAs (microRNAs) ou les lncRNA (long non-coding RNAs).

L'automatisation, les kits d'extractions d'ADN et ARN font partie du quotidien des laboratoires et plusieurs fournisseurs industriels occupent ce segment.

Les instruments et réactifs sont fournis par de grandes entreprises, PME et TPE, françaises et étrangères. Ce segment est source de développement économique et d'emploi. Des entreprises françaises et étrangères offrent des solutions intégrées adaptées au NGS.

### Recommandation 5 / Acide nucléique

- Il est important que les deux types d'acides nucléiques ADN et ARN soient pris en considération, car ils permettent d'approcher des analyses structurelles et fonctionnelles du génome. La protéomique doit être, de la même manière, envisagée à moyen terme.

## 2.5 - Étape Préparation des librairies

Il s'agit de la procédure expérimentale précédant le séquençage des matrices ADN ou ARN d'intérêt. Elle varie en fonction de la technologie et de la plateforme de séquençage sélectionnée. Les protocoles de préparation des librairies d'ADN et d'ARN sont très pointus et nécessitent de réaliser des opérations très particulières : traitements enzymatiques des échantillons à des températures contrôlées, cycles de purification des produits sur billes magnétiques.

## Recommandation 6 / Préparation de librairies

- L'automatisation, flexible et adaptable, est indispensable au regard des évolutions technologiques actuelles et futures.
- Dans les études pilotes, il serait important d'enrichir l'information biologique avec des tests complémentaires (ARN ou ADN) et ainsi d'inclure le séquençage de zones particulières du génome qui ne sont pas suffisamment couvertes par les approches classiques de whole genome ou whole exome. Deux exemples :
  - le séquençage de gènes du système immunitaire, tel que le TCR, donne des indications de l'état de bonne santé d'un individu ou d'un patient lors d'un traitement, mais permet également d'identifier des signatures de pathologies comme le cancer du côlon, le cancer du sein, le cancer du poumon, les maladies auto-immunes ;
  - le système HLA est la région la plus variable et la plus dense du génome humain, avec plus de 200 gènes. Le typage HLA et le séquençage de ses haplotypes a un intérêt biomédical primordial du fait qu'il gouverne la compatibilité tissulaire (greffes d'organes et de cellules souches). De plus, un grand nombre de pathologies (>100) sont associées aux gènes de cette région.

## **2.6 - Étape Séquençage**

À ce jour les plateformes les plus répandues sur le territoire français sont :

- Illumina : HiSeq/X10/NexSeq/MiSeq ;
- Thermofisher : Ion Torrent/Ion Proton/S5 ;
- Roche : 454/GS junior.

Cependant d'autres plateformes existent, et de nombreuses technologies pourraient arriver sur le marché dans les 5 ans à venir (comme par exemple PlasmaSeq en développement chez Sysmex Inostics).

- Pacbio : Sequel SMRT ;
- BGI : Revolocity ;
- BGISEq500 ;
- Genapsys : Genius ;
- Oxford Nanopore : Gridion/Promethion.

## Recommandation 7 / Plateforme NGS

- Le domaine est en pleine évolution technologique et n'est pas encore stabilisé. Il faudra également prendre en considération les acteurs minoritaires émergents (qui pourraient être adoptés par la communauté à l'avenir). Cependant, au vu de l'implantation massive de certaines technologies du haut débit et de la haute qualité des données rendues, il est prévisible que le paysage technologique ne se modifiera pas fondamentalement à une échéance de 3-5 ans (2018-2021).

## **2.7 - Étape Analyses et interprétations**

Les logiciels d'analyses et d'interprétations des données de séquençage NGS évoluent en permanence et très vite (voir TF 2). Une multitude d'applications spécifiques à des pathologies sont et seront de plus en plus développées, comme par exemple HLA target d'Omixon permettant de rendre un typage HLA à partir de whole genome, whole exome et RNAseq.

D'autres types de logiciels d'aide à la décision seront nécessaires au biologiste médical/généticien et au clinicien pour les accompagner dans le choix thérapeutique.

### Recommandation 8 / Analyses et interprétations

- Le domaine du Smart Data en génomique (application exploitant les données du Big Data) est en pleine expansion, les algorithmes, les applications, les environnements des plateformes devront faire l'objet d'une attention particulière, car ils seront des indicateurs pertinents de l'évolution du secteur (rôle important du CIT).

## **2.8- Étape Restitution des résultats**

La restitution des résultats permettra au biologiste médical/généticien de les intégrer dans l'ensemble des données cliniques et biologiques.

### Recommandation 9 / Restitution des résultats

- Il est important que les analyses et les interprétations soient compréhensibles par le biologiste médical/généticien et soient intégrables aux LIMS locaux avec la totalité des données cliniques et identitaires du patient.

Il est important de mettre en place des méthodologies de traçabilité et de levée d'anonymat pour le rendu de résultats des analyses.

## **2.9 - Développement économique**

Les étapes de préparation des échantillons, transport, stockage, extraction d'acide nucléique, préparation de librairies, soft d'analyses /d'interprétation et prestation de services sont des zones de développement économique local. Elles donneront l'opportunité aux acteurs industriels et publics (grands et petits) de créer de l'activité et de l'emploi sur l'ensemble du parcours de soins du NGS.

### Recommandation 10 / Opportunité économique :

- Encourager l'innovation et le développement autour de ces activités.
- Prendre en considération les solutions instruments, réactifs, kits, logiciels apportant un intérêt scientifique et/ou économique.
- Des phases pilotes plus innovantes et partenariales devront faire l'objet d'appels à projet, adressés à l'ensemble des acteurs de la technologie NGS.

## **2.10 - Le Laboratoire de service**

Actuellement, un certain nombre de sociétés présentes sur le territoire français ont la maîtrise de la technologie NGS appliquée à la médecine, la prestation partielle ou complète du séquençage NGS haut débit est donc envisageable par ces acteurs.

### Recommandation 11 / Prestataire de services

- Cette prestation de services doit être effectuée dans un cadre éthique, réglementaire (R1 et R2), assurance qualité et uniformité des résultats obtenus par les autres sites du programme.

## **2.11 - Points de vigilance**

L'évaluation du coût d'une prestation NGS doit faire l'objet d'une étude sérieuse prenant en compte toutes les composantes de ce coût. Afficher des tarifs qui ne répondraient pas à cette obligation serait dissuasif et contreproductif.

LISTE DES ACTEURS IDENTIFIÉS DU NGS

Auteurs : Task Force 3 et remerciements à Marie Zwarg (Bpifrance) pour sa contribution.

	Leaders mondiaux	Leaders Français	Autres sociétés Françaises	Commentaires
Prélèvement	Qiagen (pour RNAseq), Mawidna	Vacuette		Faire le distingo entre échantillons pour DNAseq et pour RNAseq. Idem entre Biopsie, Sang, Plasma,...
Traçabilité	Thermofisher, Matrix, Micronic	Biosampling Systems		
Extraction d'acide nucléique	Roche (Magnapure), Thermofischer (King Fisher), Biomerieux (Easymag), Perkin (Chemagen, Prepito), Qiagen (Qiacube). Biochain (Anaprep 12 et 24), Bioneer (Exiprep)			
	<b>Réactifs seuls</b> : Mobio, Sigma (Xnar), promega, Zymo Research, Clontech, G Bioscience, IntegenX			
	<b>Challengers potentiels sur niche (ADN circulant)</b> : Stratec (Invigienius), Boreal Genomics (OnTarget), Sysmex-Inostics (PlasmaSeq)		Bertin Technologies (Coriolys, Precilys) Picometrics	Marché occupé par des acteurs établis. Reste de la place pour des challengers sur des domaines tels que la récupération d'ADN circulant (grand volume, faible concentration de départ)
DNA clean up	Beckman Coulter (Agencourt Ampure XP). Macherey Nagel, Aline Biosciences, Edge Bio, Omega biotech, Magbio, Magnamedics, Geneaid, GE Healthcare		Ademtech	
Fragmentation	Covaris			
Sizing	Sage Science (Pippin)	Ozyme		
Libprep (automatisation)	<b>Plateformes propriétaires</b> : Illumina (Neoprep), Thermo (IonChef), Diagenode (Ipstar), Wafergen (Appolo) <b>En émergence</b> : Advanced Liquid logic			
	<b>Plateformes génériques</b> : Beckman Coulter, Hamilton, Tecan, Agilent, Perkin-Elmer	PrimaDiag		
Libprep (réactifs génériques) - PCR based	Illumina, Kapa, New England Biotech, Clontech(Smarter, Ribogone), Swift, Nugen, Biochain, Bioo Scientifics, Epigentek (EpiNext), Enzymatics/Qiagen (Spark), IntegenX, Lexogen (RiboCop, Sense), Lucigen, Rubicon Genomics, Scigen.			
Libprep (réactifs génériques) - Capture	Roche-Nimblegen (SeqCapEZ), Agilent. IdtDNA, Mycroarray, Qiagen, Prognosys Bio			
Libprep (réactifs ciblés)	HLA : Omixon, Conexio genomics, GenDX, One Lamda, Illumina <b>CDR Mapping</b> : iReperatoire Roche-Nimblegen, Illumina	Wiratech	InGen (groupe Diaxonhit)	
	<b>Anti-infectieux</b> : Biomerieux (EpiSeq 2016)	Biomerieux, Viroscan3D, Pathoquest		Potentiel acteurs : Diaxonhit, HalioDX, Diasorin, AllDiag/Biosynex, Immucor, Cezanne, Sebia, Genewave/Mobidiag
	<b>Oncology</b> : Thermofischer, Hugen	Anygenes, Acobiom		
Puces à ADN	<b>Prénatal</b> : Thermofischer		Institut de Biotechnologies Jacques Boy	
	Affymetrix, Arrayit	Innopsys (scanner)	MicroFactory	
QC	Thermofischer (Nanodrop, Qubit), Advanced Analytical (Fragment Analyzer), Perkin (Labchip EZ & GX)...			
	Fluidigm (C1)			
Genotyping (qPCR microfluidique)	Fluidigm (Biomark HD)			
Digital PCR	Raindance, Biorad		Stilla Technologies	Pour l'étape d'enrichissement.
Mapping & Combing	Bionanogenomics (Iris), Opgen (Argus).	Genomic Vision (fiberComb)		G Bioscience(MegaLong)
Synthèse d'ADN		DNA script		
Séquençage 2 <sup>ème</sup> Génération	Illumina (miseq, Hiseq, NextSeq, Xten), Thermofischer(PGM, Proton), Vela Diagnostics (Sentosa SQ CRC), Pacbio (RSII).		Picoseq - Pathoquest - Genoscreen-Genecreek	
Séquençage 3 <sup>ème</sup> Génération (SMRT)	Roche/Pacbio (Sequel, 2016), Oxford Nanopore (mini-ion, Gridion, Promethion ) <b>En développement</b> : Base4, Genapsys (Genius), Roche-Genia (2019), Nabsys, Northshore Bio, QuantaPore, QuantumD4 (Qseq) , Zs Genetics		Picoseq - Pathoquest - Genoscreen	

## **TASK FORCE 4 (Coordinateur : Yannik Pletan) - Business model**

### **Contexte**

Aviesan (Alliance pour les sciences de la vie et de la santé) a été chargée par le Premier ministre de réfléchir à l'accélération du développement du séquençage génomique afin d'en faire une filière d'excellence pour la France.

Ceci, dans le triple but de :

1. produire de la connaissance utilisable par la recherche dans ce domaine ;
2. donner aux patients français un accès privilégié et inscrit dans le parcours de soins à la médecine de précision, garante du meilleur rapport efficacité / sécurité, individuellement et collectivement ;
3. de créer une filière industrielle compétitive.

Des initiatives voient le jour dans d'autres pays (Royaume-Uni, USA notamment), mais aucune n'a ce triple objectif.

Plusieurs retombées sont attendues de ce projet, aux échéances variant avec la difficulté et la latence de mise en œuvre :

- mieux connaître pour améliorer la prise en charge des patients dans les pathologies pour lesquelles l'approche génétique pourrait présenter un avantage : maladies génétiques, cancer, mais aussi maladies communes (HTA, diabète, ...) qui représentent de lourds enjeux en termes de morbidité et de coûts pour le système de soins ;
- améliorer et fluidifier le parcours de soins, depuis le dépistage précoce jusqu'à la prise en charge et le suivi individualisés des patients au meilleur coût pour la société, sans renoncer au principe d'égalité devant la maladie, propre et cher à la France ;
- créer une filière industrielle en France avec pour objectifs (non exhaustifs) de se positionner sur un nouveau secteur économique et développer de la valeur ajoutée et des emplois sur le territoire national ;
- positionner la France dans le domaine émergent des Big Data, tout particulièrement en santé ;
- positionner la France comme un des hubs de recherche pour ces domaines nouveaux (recherche et approches thérapeutiques) et permettre aux entreprises françaises de se développer localement puis internationalement, et parallèlement d'attirer des entreprises étrangères à se développer et créer de la valeur sur notre territoire.

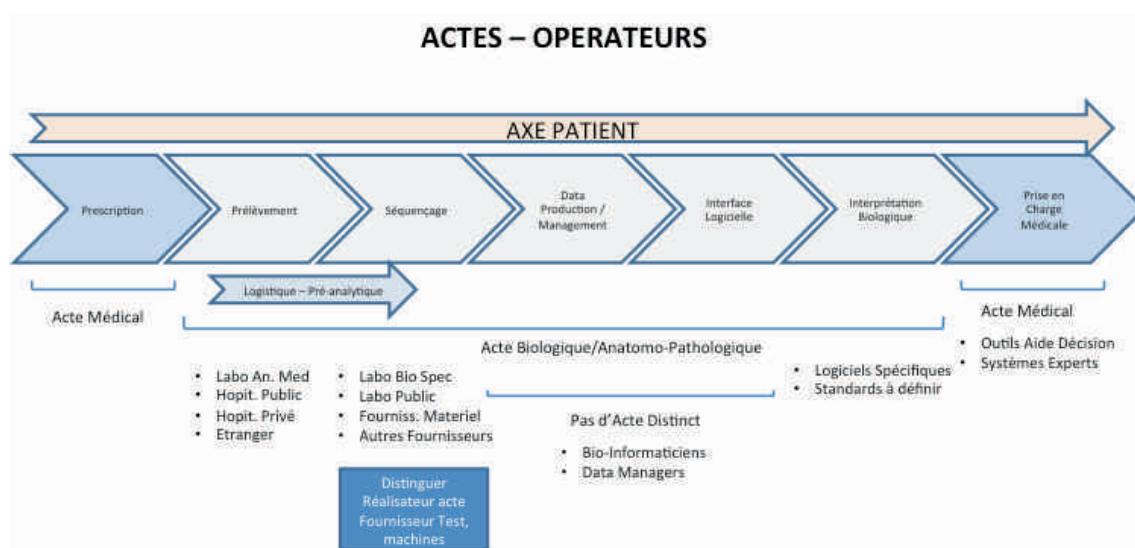
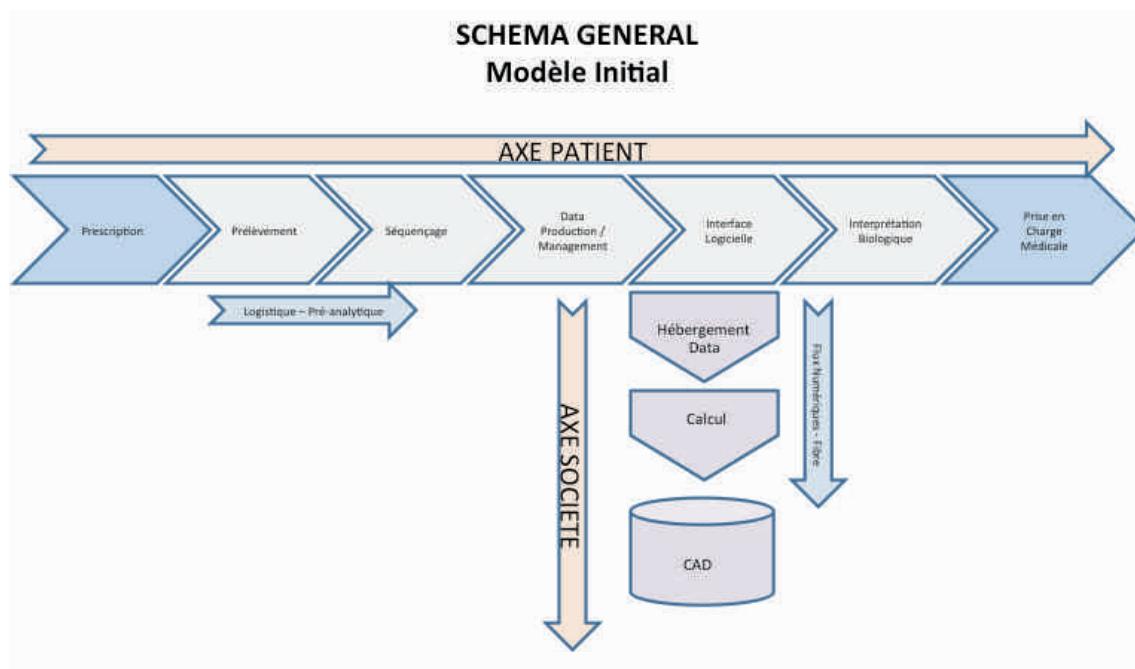
La task force 4 s'est donnée comme objectif une description et une analyse du business model de cette action : flux, création de valeur, coût investissement gains.

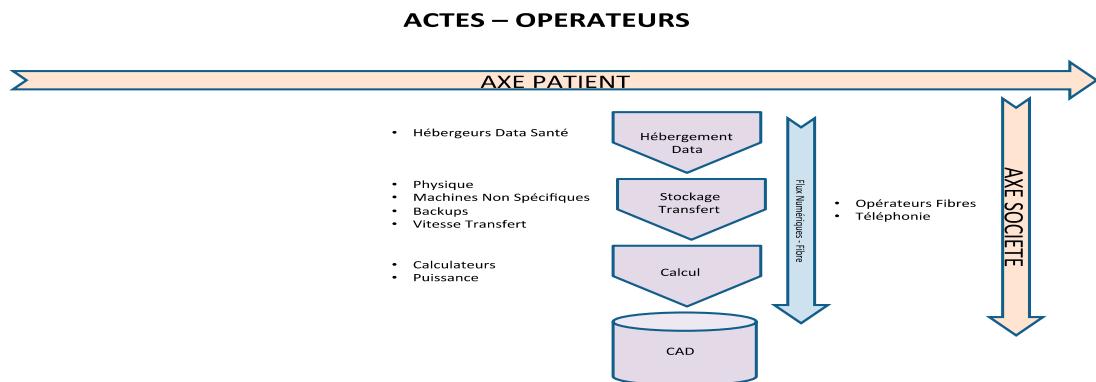
Les membres de la TF4 ont identifié que pour sécuriser et préciser dans un niveau de détail et de robustesse suffisant les recommandations, notamment financières et poser ainsi les conditions de succès à 5 et 10 ans du modèle proposé, le tout dans un temps court, il était nécessaire de se faire accompagner à compter de janvier 2016 par un cabinet externe de consultants.

La task force a d'ores et déjà avancé dans sa réflexion et ses membres, constitués d'industriels de la pharmacie, du diagnostic, de la biologie spécialisée, du séquençage et des structures santé de domaines tels que la téléphonie, ont déjà établi certains points :

L'existence de deux chaînes de valeur en intersection :

- 1) la prise en charge des patients ;
- 2) l'exploitation des données agrégées.



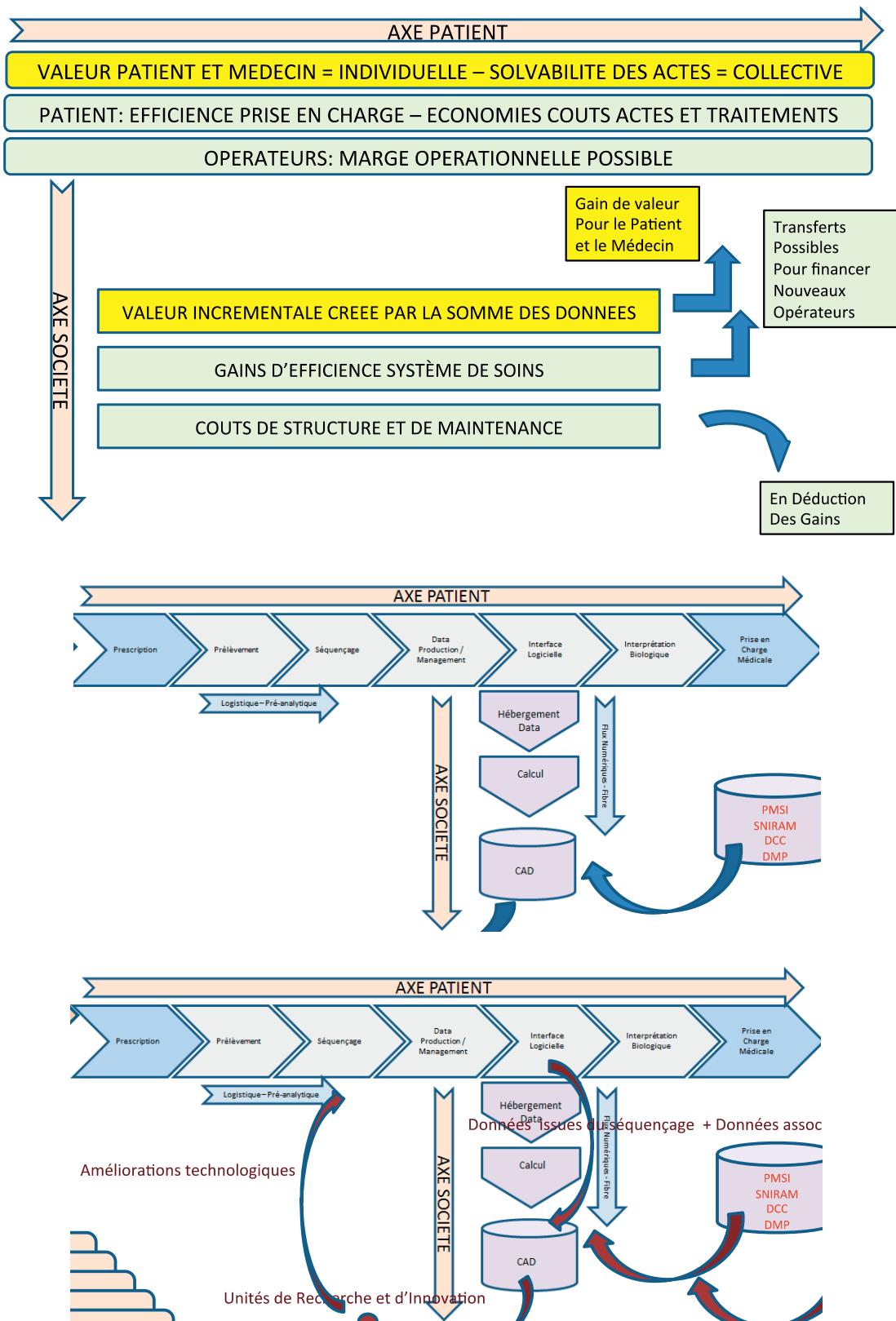


Ces deux chaînes de valeur correspondent grossièrement à une valeur immédiate liée aux résultats espérés obtenus par le NGS (amélioration de la prise en charge médicale en particulier thérapeutique des patients, gain en survie, etc.) et une valeur plus tardive et évolutive liée à l'exploitation d'autres données génomiques permettant progressivement une meilleure précision de l'acte médical se traduisant par un accroissement de l'efficacité thérapeutique, un gain en terme d'effets secondaires, un arrêt progressif de l'errance thérapeutique, etc.

Le génome individuel comporte pour le malade lui-même une espérance de meilleurs résultats cliniques et représente donc une valeur indéniable. « Agrégé » aux très nombreux autres génomes et aux dossiers cliniques de ces patients, un gain supplémentaire sera obtenu qui bénéficiera ainsi aux autres patients d'une même cohorte et à lui-même.

Il est donc nécessaire d'intégrer une réflexion large et approfondie de nature médico-économique dans la durée, par exemple pour considérer simultanément une éventuelle augmentation des coûts liée à une utilisation accrue du recours au séquençage et une diminution (à terme) des coûts de traitement des patients (meilleure sélection des traitements, limitation du traitement des non-répondants...).

Ceci revient à évaluer la valeur potentiellement créée à partir des données analysées et stockées par le CAD (collecteur analyseur de données). Cette valeur pouvant prendre plusieurs formes : vente des données, mise au point d'algorithmes, développement d'un écosystème innovant (start-ups, grandes entreprises) ...



Plutôt que de poursuivre un travail qui, à l'évidence, aurait produit des résultats hors délai, les membres de la TF4 ont préféré réfléchir et proposer un cahier des charges destiné à fixer le cadre de travail à accomplir par le futur consultant.

## Cahier des charges

Globalement, le consultant devra soutenir le groupe de travail (GT4) et lui permettre de proposer une logique de fonctionnement de la future filière industrielle (avec éventuellement des options) et une logique économique permettant 1) sa mise en œuvre et 2) son fonctionnement (et son développement) dans la durée.

Le consultant devra en particulier :

### 1) Décrire chacune des chaînes de valeur :

- analyser les deux chaînes de valeur et étudier la pertinence de les séparer en sous-chaînes de valeur pour faciliter l'analyse ;
- identifier les clients et les fournisseurs et leurs objectifs ;
- identifier et décrire le contenu de chacune des étapes (tâche à réaliser, résultats attendus, principaux drivers d'efficacité et de productivité...) ; préciser et formaliser les interactions de proximité entre acteurs publics ou privés sur les différentes chaînes de valeur ;
- conduire une analyse de maturité de l'activité ;
- identifier la nature des intervenants (publics et privés) susceptibles de prendre en charge chaque étape ;
- concrétiser le travail en identifiant (sans viser l'exhaustivité) les acteurs français et internationaux susceptibles de prendre en charge une ou plusieurs étapes ;
- mener ou compléter à partir des données déjà recueillies (cf GT1) une première analyse de la situation compétitive entre les entreprises (notamment entre les françaises et les internationales).

### 2) Identifier et décrire les business models (globaux et éventuellement par étapes) pour chacune des chaînes de valeur

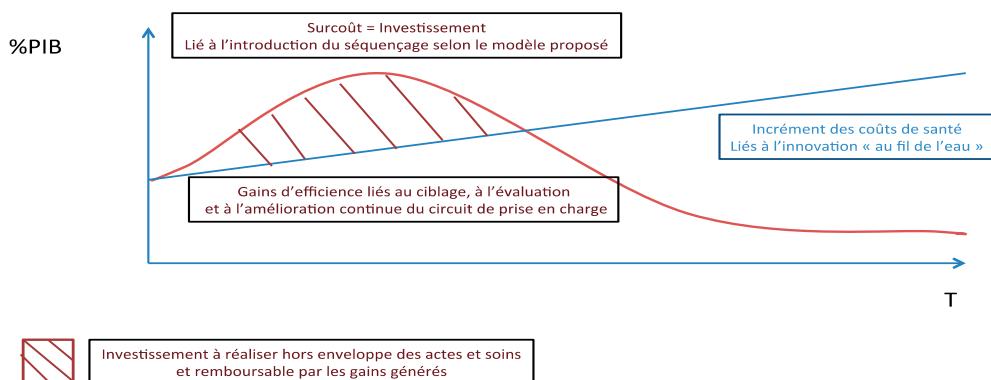
- Travailler à partir de la liste des intervenants potentiels identifiés et de leurs attentes.
- Décrire un business model pour chacune des chaînes de valeur globalement et éventuellement par étapes :
  - qui fait quoi ?
  - qui paye quoi ?
  - qui possède quoi ?
  - ...
- Concrétiser, si possible, ces business models en illustrant par des acteurs ou des situations similaires existants dans le monde.
- Décrire les ressources nécessaires et les résultats attendus des différentes chaînes de valeur et des différents business models.

### 3) Conduire une analyse macroéconomique et une modélisation

- Des investissements nécessaires.
- Des principaux flux financiers en particulier (précision en fonction de la disponibilité des données) :
  - revenus (pour les opérateurs) ;
  - coûts de réalisation de l'étape.
- Identifier et quantifier les résultats attendus :
  - directs / en ligne avec les objectifs de la chaîne de valeur (par exemple meilleur traitement des patients pour certaines pathologies) ;
  - indirects, par exemple :
    - création d'emploi,
    - renforcement d'entreprises françaises,
    - baisse du coût d'un séquençage en France,
    - ...

Cette modélisation devra s'inscrire dans la durée en intégrant éventuellement une période d'investissement et une période d'obtention des résultats.

## Modèle Economique Proposé (Discussion)



Cette modélisation s'appuiera pour une partie de ses hypothèses sur les travaux de la Toulouse School of Economics.

Lors de cette modélisation, le consultant s'attachera à identifier les actions déjà financées pour éviter les doubles comptages ; par exemple prise en charge thérapeutique (notamment de certains tests génétiques), DMP ou exploitation du SNIRAM<sup>7</sup>.

Cette modélisation s'attachera en particulier à :

<sup>7</sup> Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie

- préciser et formaliser la place et la part de la prise en charge par la collectivité (assurance maladie, dotations aux structures hospitalières et aux plateformes) dans le parcours de soins, et les variations à prévoir en fonction du déroulé du projet dans le temps ;
- calculer la capacité du CAD à s'autofinancer et éventuellement à contribuer au financement des autres maillons des chaînes de valeur.

Une certaine forme d'itération entre les étapes 1 à 3 est envisageable pour identifier la meilleure solution.

#### **4) Recommandation**

Sur la base des travaux précédents, il faudra comparer les différentes solutions possibles (enjeux / accessibilité, bénéfices / risques...) et faire une recommandation : objectifs, business models à mettre en œuvre, moyens à engager, macro planning...

Cette recommandation reprendra et s'appuiera sur les résultats des trois étapes précédentes, en particulier description des chaînes de valeur, identification des intervenants potentiels, proposition de business models, évaluation des ressources à engager (y compris investissements) et des résultats attendus.

Le consultant devra travailler en étroite collaboration avec les membres de la TF4, mais aussi interagir en cas de besoin avec les autres TF du groupe Filière Industrielle, et hors de ce groupe avec les 3 autres GT, pour disposer des données internationales, coller aux réflexions sur le parcours de soins, et enfin connaître les projets pilotes, en ce qu'ils conditionnent la construction de modèles spécifiques, avec des flux différents.

## **TASK FORCE 5 (Coordinateur : Dominique Charron) - Le ROLE du biologiste et son positionnement dans la FILIERE industrielle**

### **Contexte et propositions**

La biologie médicale est au cœur des parcours de soins. Le biologiste est responsable de l'ensemble des étapes, de la production à la validation des analyses de biologie médicale, incluant le prélèvement, les phases pré analytiques, analytiques et le rendu au patient après validation et contextualisation médicale.

La biologie médicale assure 70% des diagnostics en médecine. Ce pourcentage sera de 100% pour la médecine personnalisée / de précision.

Il importe de distinguer clairement la biologie réalisée dans le cadre d'activités de recherche de la biologie à visée diagnostique (biologie clinique avec résultat rendu au patient et facturable de droit).

Cependant, la translation entre ces deux types de pratiques a vocation à s'accélérer et les biologistes impliqués seront souvent les mêmes.

La biologie médicale française a des caractéristiques spécifiques issues de la loi 02013-4442 du 30 mai 2013, portant réforme de la biologie médicale (réforme dite Ballereau) avec exigence de compétence et de performance. Cette loi est trop récente pour la modifier en profondeur. Il faut

donc l'aménager sans vouloir réviser certains chapitres sensibles comme par exemple la qualité du biologiste médical ou la définition de l'examen de biologie médicale.

La biologie clinique est médicale. Seuls des médecins ou pharmaciens biologistes peuvent valider les résultats (valeur ajoutée - dossier médical intégré).

Les laboratoires de biologie médicale (LBM) publics et privés sont obligatoirement accrédités COFRAC selon la norme iso 15189 (qualité-homogénéité – standards-harmonisation public-privé).

Ces spécificités françaises doivent être prises en considération en termes réglementaires et opérationnels de la filière et une réflexion sur un assouplissement réglementaire devra être menée pour mieux intégrer des non biologistes dans le process.

### **Point 1 : Faut-il autoriser des non médecins à valider des résultats biologiques comme en Angleterre où il existe une filière et une formation de clinical scientists ?**

On peut suggérer de développer en France des filières scientifiques de biologie médicale et autoriser des non médecins/pharmacien à pratiquer une activité de biologie médicale (la Commission nationale de biologie y serait favorable). Cette activité pourrait être déléguée mais rester obligatoirement sous la responsabilité finale d'un biologiste médical titulaire d'une autorisation/agrément (c'est le cas déjà des actes de génétique constitutionnelle pour lesquels un agrément de l'ADBM du biologiste et du laboratoire est requis).

Alternativement, il existe un régime dérogatoire individuel qui peut être utilisé.

### **Point 2 : Les plateformes de NGS seront-elles nécessairement des LBM au sens COFRAC ?**

Si leur mission principale et leur volumétrie d'activité est de rendre des résultats aux patients, il semble indispensable et cohérent qu'elles soient des LBM.

Les plateformes INCa de type OncoMol Path actuelles consacrées à la recherche n'ont pas la souplesse d'adaptation aux flux des demandes médicales ni la rapidité suffisante pour déployer les nouveaux protocoles. Les délais de rendu ne sont pas aux normes et leur hétérogénéité territoriale est importante ; leur accréditation COFRAC serait irréaliste.

En revanche, une plateforme LBM pourra très bien participer à des activités de recherche et développement réalisées sans rompre l'accréditation. Une clarification opérationnelle entre activité recherche et activité diagnostique devra être élaborée.

Une piste pourrait être pour les plateformes de les accréditer selon la norme 17025 et faire admettre à la COFRAC qu'elles peuvent participer sur ces critères de qualité et de sécurisation à la production délocalisée d'analyses biologiques.

#### Proposition de dérogation

Si les plateformes réalisant le séquençage ne sont pas des LBM au sens de la loi n° 2013-442 du 30 mai 2013 portant réforme de la biologie médicale, alors elles ne peuvent prétendre répondre aux exigences de compétence de la norme ISO 15189 qui couvre l'examen de biologie médicale de la prise en charge du patient ou de ses échantillons biologiques jusqu'à la communication des résultats.

Par dérogation et pour répondre à une exigence de compétence technique couvrant la phase analytique de l'examen (séquençage, traitement bionformatique des Data) il pourrait être

demandé aux plateformes concernées d'obtenir l'accréditation selon le référentiel ISO 17025 des laboratoires d'essais.

**Point 3 : Certaines analyses nécessiteront un second avis hors le LBM d'origine. Les aspects financiers et de responsabilité de cette situation doivent être discutés (problématique de la rémunération à l'acte global).**

**Point 4 : Une partie de l'analyse (traitement bioinformatique intermédiaire des Data) pourrait-elle être réalisée en dehors du LBM sans que cela ne remette en cause l'accréditation Cofrac du LBM (problématique de la sous-traitance) ?**

Il semble que ce soit déjà possible pour des raisons logistiques. Il faudrait étendre cette possibilité pour les phases de production et d'interprétation des analyses.

## Autres éléments de réflexion

1) Le modèle actuel d'élaboration d'un diagnostic en génétique constitutionnelle et en oncogénétique comporte trois éléments : la maladie, le biologiste spécialiste et le généticien clinicien.

2) L'accroissement considérable du nombre de data (données analytiques exomes et génomes entiers) produites fera qu'aucun biologiste ou clinicien n'aura la compétence universelle. On doit envisager de mettre en place une prise en charge par des collectifs de biologistes et de cliniciens de l'ensemble de la chaîne, du parcours diagnostique allant de la prescription, de sa validation, au rendu contextualisé du résultat personnalisé.

3) La responsabilité individuelle du prescripteur et du biologiste devra être établie avec précision et la dimension collective de ces étapes prises en compte au niveau législatif.

Aussi la réglementation de la prescription des tests génétiques aujourd'hui très contraignante n'est plus adaptée. Des résultats « sensibles » seront produits sans qu'il y eu au préalable d'intention de les rechercher.

### 4) Formation

La révolution génomique de la biologie médicale et au-delà de la médecine n'a pas été anticipée au niveau de la formation initiale des professionnels (facultés de médecine et de pharmacie). Le curriculum des biologistes médicaux doit être repensé. Il est impératif et urgent de remédier à cette difficulté.

Pour la formation continue et spécifique des biologistes en exercice, des formations existent déjà, mises en place sous l'égide de sociétés savantes et de groupements professionnels. On pourra s'appuyer sur ces structures en les aidant à assurer une demande de formation qui va croître considérablement dans les prochaines années. Des filières universitaires spécifiques devront être rapidement mises en place pour ces formations.

5) Le fait que la médecine sera de moins en moins réalisée en milieu hospitalier mais en ambulatoire, tant dans le public que dans le privé, doit être anticipé et pris en compte dans l'organisation

de la biologie médicale en médecine personnalisée. Une convergence public/privé est de ce fait inéluctable et souhaitable.

6) La concentration de la biologie médicale s'accélère tant dans le privé que dans le public à l'instar de ce qui est déjà en vigueur dans beaucoup d'autres pays. De ce fait, les LBM deviennent des plateformes industrielles publiques ou privées.

Une organisation en réseau de la biologie médicale est plus souhaitable que jamais. Ce type d'organisation dont l'efficience médico-économique est démontrée n'est pas suffisamment prise en compte dans l'organisation territoriale hospitalière actuelle, particulièrement dans les CHU où cette évolution se heurte aux organisations universitaires disciplinaires de la biologie.

7) La compétitivité et la concurrence nationale et européenne doivent aussi faire partie de la réflexion.

## ANNEXE 10 - ÉTAT DES LIEUX EN FRANCE : RECHERCHE ET APPLICATIONS CLINIQUES (GROUPE DE TRAVAIL 3)

Coordination : Thierry FREBOURG - ITMO Génomique, génétique, bioinformatique, Aviesan

Rédacteurs :

Benoit Arveiler (PU-PH, CHU et Université de Bordeaux, président de l'ANPGM) ; Catherine Boileau (PU-PH, Hôpital Xavier Bichat-Claude Bernard, Inserm, présidente du conseil scientifique Fondation Maladies rares) ; Xavier Jeunemaître (PU-PH, HEGP, Paris-Descartes, Inserm) ; Eric Leguern (PU-PH, ICM, La Pitié-Salpêtrière, Inserm, président de la Collégiale de génétique d'Ile-de-France) ; Jean-Louis Mandel (PU-PH, IGBMC, Strasbourg) ; Fabrice André (PU-PH, IGR, Villejuif, Inserm) ; Claude Preudhomme (PU-PH, CHU et Université de Lille, Inserm) ; Frédérique Penault-llorca (PU-PH, Clermont-Ferrand, représentante d'Unicancer) ; Geneviève Chêne (PU-PH, ITMO Santé publique, Aviesan) ; Emmanuelle Genin (DR, Inserm, Brest) ; Richard Redon (DR, Inserm, CHU et Université de Nantes) ; Michel Clanet (président du comité de suivi du Plan Maladies neuro-dégénératives) ; Stéphanie Debette (PU-PH, CHU et Université de Bordeaux, Inserm) ; Manon Durand (DGOS) ; Anne-Marie Gallot (Direction générale de la santé) ; Sophie Kelley (Direction de la Sécurité sociale) ; Pascale Levy (Agence de la biomédecine) ; Dominique Polton (Cnamts).

Livrables/objectifs :

- Positionnement en recherche et état des pratiques médicales
- Prise en compte dans les plans nationaux (Cancer, MND, Maladies rares)
- Indications diagnostiques et amélioration des traitements
- Critères d'évaluation et aspects réglementaires
- Encadrement des pratiques
- Évaluation économique
- Modalités de prise en charge par l'assurance maladie
- Proposition de priorités

## I. La révolution du séquençage de nouvelle génération

Le développement depuis 2009 des technologies de séquençage de nouvelle génération ou NGS (Next Generation Sequencing) est une révolution technologique sans précédent. Alors que le séquençage d'un seul génome humain aura nécessité 10 ans de collaborations internationales de 1993 à 2003 et 2,7 milliards de dollars, il est désormais possible, en l'espace de quelques semaines, voire de quelques jours, pour des coûts inférieurs à 1000 euros de séquencer l'intégralité de la région codante des 23000 gènes humains ou «exome», représentant 34 millions de paires de bases de l'ADN. Le séquençage de génomes humains entiers composé de 3 milliards de paires de bases a déjà été réalisé, à visée médicale par quelques équipes aux États-Unis, au Royaume-Uni, en Hollande et en France. Cette révolution technologique est à l'origine d'une révolution médicale, la médecine de précision ou génomique dont l'objectif est d'optimiser le diagnostic, la prévention et le traitement des maladies humaines en fonction des variations génétiques individuelles.

Début janvier 2014, une cinquantaine de représentants de 22 pays ont été invités à l'Académie nationale des sciences à Washington pour présenter les perspectives de développement de la médecine génomique dans leurs pays respectifs (<https://www.genome.gov/27555775>). Si l'ensemble du champ médical sera impacté par le séquençage du génome, les deux grandes classes de pathologies bénéficiant déjà de ces avancées et justifiant d'emblée le déploiement de capacités de séquençage à très haute échelle sont les maladies rares, qui sont dans la majorité des maladies génétiques, et les cancers, qui correspondent à des maladies génétiques somatiques, c'est-à-dire restreintes aux cellules tumorales. Progressivement, la médecine génomique s'étendra aux maladies communes, puisqu'elle permet d'envisager l'identification des individus à risque susceptibles de bénéficier de mesures de prévention ou de déterminer le médicament approprié en fonction des caractéristiques génétiques de l'individu, afin d'éviter des effets secondaires parfois graves et d'assurer une efficacité thérapeutique optimale. Ce document présente les trois champs d'application du séquençage du génome humain, maladies rares, cancers et maladies communes en distinguant les applications médicales, diagnostiques ou thérapeutiques, définies selon l'existence d'un bénéfice démontré pour la prise en charge médicale, et les applications en recherche, sachant que dans les 3 champs, ces applications ne sont pas actuellement au même stade de maturité. Outre l'amélioration de la prise en charge des patients, il est légitime de considérer que la médecine génomique aura à terme un impact important et positif sur l'économie de la santé. Au-delà des enjeux médicaux, la génomique humaine, ainsi que le traitement et l'interprétation médicale des masses de données qui seront générées, représentent une filière d'intérêt stratégique, économique et industriel qui se met en place à l'échelle européenne et internationale.

## II. Séquençage très haut-débit et maladies rares

### II-1. Importance médicale du diagnostic moléculaire d'une maladie rare

Plus de 8000 maladies rares, définies par une fréquence inférieure à 1/2000 personnes, ont été à ce jour répertoriées. La majorité des maladies rares (85 %) sont d'origine génétique. Elles résultent d'une mutation d'un seul gène majeur (et sont alors qualifiées de monogéniques) ou d'une combinaison d'un nombre limité de variations génétiques rares (et sont alors qualifiées d'oligogéniques). La plupart des maladies génétiques présentent une hétérogénéité génétique c'est-à-dire qu'elles peuvent impliquer un grand nombre de gènes, un seul gène étant altéré par famille, ce qui explique la complexité et la durée des analyses nécessaires à leur diagnostic. En opposition, les maladies communes résultent à la fois de facteurs environnementaux et de facteurs génétiques correspondant le plus souvent à une combinaison de variations génétiques polymorphiques qui sont aussi observées isolément dans la population générale.

Dans le cadre des maladies rares, l'identification de la mutation causale par séquençage de l'ADN est essentielle à la prise en charge du patient, puisqu'elle permet de (1) poser un diagnostic de certitude, évitant ainsi une errance diagnostique pouvant durer des années et des investigations cliniques et para-cliniques coûteuses ; (2) mettre en place une prise en charge médicale adaptée du patient, en évitant la survenue de complications graves ; et (3) codifier le conseil génétique de la famille en assurant une détection précoce voire une prévention de la maladie chez les sujets porteurs et, à l'inverse, de lever une inquiétude illégitime et une surveillance médicale inappropriée chez les sujets non porteurs et (4) réaliser, pour les maladies graves et à la demande du couple, un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire.

### II-2. L'organisation nationale de la prise en charge des maladies rares en France

En France, les maladies rares concernent environ 30 000 nouveaux patients par an soit 3.5 million de Français. Sous l'impulsion des Plans nationaux Maladies rares successifs initiés dès 2005 (PNMR1 de 2005 à 2008 et PNMR2 de 2010 à 2016) la prise en charge des maladies rares est organisée en France au niveau national. Ainsi, 113 centres de références maladies rares (CRMR) auxquels sont associés plus de 500 centres de compétences maladies rares (CCMR) sont regroupés en 23 filières de santé maladies rares (FSMR) et offrent à chaque patient une prise en charge experte et spécifique de sa maladie rare. Les diagnostics de génétique moléculaire sont également organisés au niveau national, chaque laboratoire étant expert d'un nombre limité de diagnostics moléculaires. Les 53 laboratoires labellisés assurent le diagnostic de 1250 maladies monogéniques regroupées par classes : mucoviscidose ; maladies musculaires et neuromusculaires ; maladies neurologiques ; maladies neurosensorielles ; déficience intellectuelle ; cardiomyopathies ; maladies mitochondrielles ; maladies métaboliques ; maladies endocrinianes ; anomalies du développement ; maladies du sang ; déficits immunitaires ; maladies cardiovasculaires et rénales. Ainsi, pour chaque diagnostic moléculaire, le laboratoire est rattaché à une filière particulière. L'ensemble des activités de ces laboratoires est structuré en réseaux et coordonné par l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM).

Le recueil de données de soins dans le cadre du PNMR2 est assuré par la Banque nationale de données maladies rares (BNMDR) qui devrait permettre, notamment, l'attribution à chaque patient d'un identifiant national MR.

En parallèle, la recherche sur les maladies rares est très dynamique en France. L'implantation sur les sites hospitalo-universitaires des laboratoires de recherche universitaires, Inserm et CNRS, les interactions synergiques des équipes de recherche avec les centres de référence intégrés aux filières et la qualité des cohortes de patients atteints de maladies rares favorisent le développement de la recherche translationnelle. Un IHU dédié aux maladies rares, l'IHU Imagine regroupe 25 laboratoires de recherche et 8 plateformes sur un site à Paris. La plateforme Radico coordonne la constitution de cohortes de patients atteints de maladies rares. La Fondation maladies rares, créée sous l'impulsion de l'axe recherche du PNMR2, catalyse en France la recherche sur les maladies rares en particulier par l'organisation d'appel d'offres de recherche dédiés, la promotion d'essais cliniques, la diffusion scientifique et le développement de la recherche en sciences humaines et sociales.

### **II-3. L'apport du séquençage de nouvelle génération au diagnostic des maladies rares**

L'apport du séquençage de nouvelle génération (NGS) au diagnostic des maladies rares est considérable et le NGS peut être utilisé selon 3 strates de complexité croissante, en sachant que, dans chaque situation, la qualité de l'évaluation clinique reste primordiale : (1) analyse ciblée d'un panel de gènes (Targeted Sequencing) ; (2) exome (Whole Exome Sequencing) et (3) génome entier (Whole Genome Sequencing). En effet, la puissance du NGS peut être d'abord utilisée pour réaliser l'analyse ciblée de gènes connus impliqués dans une maladie génétique. Avant l'implantation du NGS dans les laboratoires médicaux de génétique, la stratégie du diagnostic moléculaire des maladies rares, d'origine génétique, était itérative, gène après gène, et hiérarchisait leur exploration en suivant des arbres décisionnels qui prenaient en compte les données cliniques, paracliniques et génétiques. Les analyses étaient basées, dans la majorité des cas, sur l'amplification par PCR de chaque exon du gène ou des gènes connus, suivie de leur séquençage selon la méthode de Sanger. Aujourd'hui, le diagnostic moléculaire des maladies monogéniques repose sur le NGS qui permet l'analyse simultanée en parallèle de tous les gènes déjà incriminés dans une pathologie héréditaire donnée et regroupés dans un panel de gènes. Une première évolution technologique est actuellement en cours en France dans les laboratoires médicaux de génétique moléculaire. En effet, la DGOS, dans le cadre du PNMR, a octroyé aux laboratoires des financements destinés à l'acquisition de plateformes de NGS de moyen débit, ce qui permet progressivement d'augmenter le nombre de patients analysés, d'analyser un panel de gènes impliqués dans la maladie, et ainsi de réduire les délais et les coûts des analyses tout en améliorant les performances du diagnostic moléculaire. À titre d'exemple, pour la déficience intellectuelle touchant 1 à 3 % de la population et dont l'origine est génétique dans 50 % des cas, l'analyse par NGS d'un panel de 250 gènes chez des patients sans diagnostic clinique évident permet d'identifier l'anomalie génétique dans 25 % des cas (Redin et al., J Med Genet Novembre 2014), alors que la stratégie conventionnelle ne permet de détecter l'altération que dans 10 à 15 % des cas au maximum. Une conséquence importante de cette révolution technologique est l'accroissement de la quantité de données de séquences à exploiter à chaque analyse de NGS et donc la nécessité de renforcer les infrastructures d'informatique et l'expertise bio-informatique des laboratoires de génétique médicale, non seulement pour toutes les étapes d'analyse bio-informatique (alignement, annotation, filtration, comparaison des séquences) mais également pour assurer un niveau de qualité et de sécurité répondant aux exigences du diagnostic.

Cependant, l'impact médical le plus important du NGS dans le cadre des maladies rares est, lorsque les analyses ciblées des gènes connus sont négatives, de pouvoir désormais identifier la mutation causale par l'analyse globale de l'exome (soit 34 millions de paires de bases de l'ADN), voire du génome complet, incluant également les régions non codantes des gènes et les régions inter-géniques (soit 3 milliards de paires de bases). En 2015, les connaissances scientifiques sont stabilisées pour l'exome et l'apport du séquençage de l'exome dans la caractérisation et le diagnostic des bases

génétiques des maladies rares est clairement établi par les publications internationales : chaque exome humain contient environ 20 000 variations nucléotidiques ou SNVs (Single Nucleotide Variations), dont 1000 sont rares ou très rares (fréquence <0,1% dans la population générale) et ne sont pas répertoriées dans les bases de données internationales (dbSNP ; 1000 génomes ; 6503 exomes de l'Exome Sequencing Project (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>) ; 7000 exomes CNG ; 61486 exomes du consortium ExAC). À chaque génération, environ 1 à 2 SNV touchant la partie codante des gènes apparaît et ces SNVs de novo sont la cause majeure de la survenue de maladies rares chez des patients sans antécédents familiaux.

Compte-tenu de la variabilité du génome humain, le grand défi de la génétique médicale à l'ère du NGS n'est plus la détection des variations mais leur interprétation. Chez un patient présentant une maladie rare sans diagnostic moléculaire posé, pour identifier la ou les mutations responsables de la maladie à partir des 1000 SNVs rares présents dans son exome, il est le plus souvent essentiel de procéder à une comparaison d'exomes. Trois stratégies, depuis 2009, ont été développées avec succès : (i) comparaison d'exomes de trio (le patient et ses parents indemnes) avec soustraction des SNVs identifiés chez les parents afin d'identifier les SNVs de novo. Cette stratégie est actuellement la plus utilisée et la plus efficace dans l'exploration des maladies rares ; (ii) comparaison d'exomes d'apparentés atteints, mais distants, issus d'une même famille pour restreindre le nombre de SNVs partagés, cette stratégie étant limitée aux grandes familles avec de nombreux apparentés atteints ; (iii) comparaison d'exomes entre des patients de différentes familles, mais présentant la même pathologie, afin d'identifier le gène altéré en commun. Ensuite, l'interprétation médicale d'un SNV rare détecté chez un patient repose sur un faisceau d'arguments incluant : (1) la prédiction bioinformatique de l'effet biologique du SNV, en utilisant plusieurs algorithmes ; (2) la confrontation avec le tableau clinique du patient pour s'assurer que la voie biologique impactée par cette variation est cohérente avec la présentation clinique ; (3) les analyses de ségrégation de la variation avec la maladie au sein des familles ; (4) l'analyse statistique avec des tests adaptés aux variations rares pour démontrer un enrichissement significatif de ces variations chez les patients par rapport à la population générale, ce qui nécessite de connaître la fréquence des allèles rares dans les différents groupes de population et enfin, si besoin, (5) l'analyse fonctionnelle du SNV dans des systèmes biologiques simples, cellules en culture ou animaux à cycle de vie court et de manipulation facile, comme le poisson zèbre.

L'intérêt de l'exome dans le diagnostic moléculaire a été récemment illustré, de manière exemplaire, par un projet pilote réalisé au Royaume Uni dans le cadre des anomalies du développement (projet DDD : Deciphering Developmental Disorders). Le séquençage d'exomes, par le Wellcome Trust Sanger Institute à Cambridge, de 1133 trios de patients sans diagnostic posé, recrutés par les 24 centres cliniques du Royaume-Uni a permis d'identifier l'anomalie génétique et de poser le diagnostic dans 27% des cas (Wright et al., Lancet, décembre 2014). Ce rendement diagnostique triple la performance du diagnostic moléculaire classique basé sur l'analyse séquentielle de gènes, longue, fastidieuse et coûteuse.

Le défi de l'interprétation sera amplifié lors du passage de l'exome au génome, chaque génome contenant environ 4 millions de SNVs et le taux de mutation de novo par génome et génération étant estimé à 80. Le second défi du passage au séquençage des génomes sera la caractérisation fonctionnelle et l'annotation des régions non codantes du génome humain, prérequis indispensable à l'interprétation de l'impact biologique et de la valeur médicale des SNVs détectés. Cependant, comme cela a été démontré récemment (Gilissen et al., Nature, juillet 2014), le séquençage du génome permet, pour des raisons techniques, une meilleure couverture de l'exome et augmentera encore sa performance diagnostique. Ainsi, dans cette étude pionnière, le séquençage de génomes

de 50 trios de patients présentant une déficience intellectuelle sévère, sans diagnostic posé, a permis d'identifier la mutation dans 47% des cas (Gilissen et al., Nature, juillet 2014).

Alors que l'analyse de panels de gènes par NGS est désormais communément ancrée dans la démarche diagnostique, le séquençage d'exomes et de génomes a été essentiellement réalisé jusqu'à présent dans le cadre de projets de recherche. Cependant, les travaux publiés ayant apporté la preuve de concept, le séquençage d'exomes puis de génomes doit être considéré comme l'étape suivante du diagnostic d'une maladie génique, lorsque les analyses de panels de gènes connus n'ont pas permis l'identification de la ou des mutation (s) responsable (s) de la maladie. Il faut souligner que, quelle que soit la stratégie suivie (panel de gènes, séquençage de l'exome, séquençage du génome), l'identification de la mutation causale parmi les variants candidats qui restent souvent nombreux après une analyse bio-informatique même poussée, nécessite la confrontation des données moléculaires avec le phénotype et donc une grande proximité entre le généticien moléculaire et son homologue clinicien, prescripteur de l'analyse.

### **III. Séquençage très haut-débit et cancer**

#### **III-1. Importance médicale des analyses de génétique moléculaire dans les cancers**

Depuis 2004, les analyses génétiques sont devenues indispensables à la prise en charge des patients atteints de tumeurs solides ou d'hémopathies malignes. En effet, ces analyses permettent de poser ou d'affiner le diagnostic et la classification de la tumeur ou de l'hémopathie, certaines altérations génétiques leur étant spécifiques. Ces analyses ont également un intérêt pronostique, certaines altérations somatiques ayant une valeur de mauvais pronostique, conduisant à un traitement plus agressif. Cependant l'impact médical le plus important depuis 2004 des analyses génétiques des cancers est leur intérêt théranostique dans le cadre des thérapies ciblées. Le développement de ces thérapies ciblées, anticorps monoclonaux ou petites molécules pharmacologiques ciblant des voies biologiques anormalement activées dans les cellules cancéreuses, représente une avancée majeure dans le traitement des cancers et, en particulier, de ceux réfractaires aux chimiothérapies classiques. La prescription chez un patient d'une thérapie ciblée impose, au préalable, dans la majorité des cas, une analyse génétique de sa tumeur puisque la présence/absence de certaines altérations somatiques est prédictive de la sensibilité ou de la résistance à la thérapie ciblée. Les altérations prédictives d'une réponse sont appelées actionnable mutations. En 2015, les altérations somatiques, dont la valeur prédictive de la réponse aux thérapies ciblées a été validée, et faisant l'objet d'analyses de routine, sont en nombre limité : amplification d'HER2 dans le cancer du sein et le cancer de l'estomac ; mutations de KRAS et NRAS dans le cancer colorectal ; mutations de KIT et PDGFRA dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) ; mutations d'EGFR et translocation d'ALK dans le cancer du poumon ; mutations de BRAF dans le mélanome ; transcrits de fusion BCR ABL et mutations d'ABL dans les leucémies à chromosome Philadelphie ; mutations d'IDH1/IDH2 dans les leucémies. Par conséquent, leur détection ciblée à partir de biopsies, pièces opératoires ou sang circulant s'effectue avec des méthodes d'analyses moléculaires simples.

#### **III-2. L'organisation nationale de la génétique moléculaire des cancers en France**

Comme dans le cadre des maladies rares, la France, a mis en place sous l'égide de l'INCa, une organisation nationale structurée assurant expertise et équité territoriale et cette organisation est exemplaire au niveau Européen. Grâce à des financements de l'INCa et de la DGOS, se sont

déployées depuis 2006 sur le territoire national 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers localisées essentiellement dans les CRLCC ou les CHU (<http://www.e-cancer.fr/soins/lacces-aux-therapies-ciblees/les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers>). En 2013, ces 28 plateformes ont réalisé 89 000 tests déterminants pour l'accès à une thérapie ciblée chez 65 000 patients. Cette situation est très dynamique car la liste des analyses moléculaires d'intérêt théranostique augmente progressivement, en fonction de l'évolution des connaissances. De plus, cette organisation nationale permet aux patients français l'accès sécurisé à des thérapies ciblées. Par exemple, l'INCa a initié récemment le programme AcSé visant à faciliter la réalisation, chez des patients en échec thérapeutique, d'essais trans-organes – c'est-à-dire indépendants de la localisation tumorale – pour des thérapies ciblées ayant eu récemment ou en cours d'obtention d'AMM. Ce programme a nécessité le développement de nouvelles analyses telle la recherche de l'amplification et des mutations de MET ou de translocation de ROS1. Ainsi, l'organisation nationale structurée permet à la France d'être particulièrement réactive en développant et intégrant rapidement, sous la coordination de l'INCa, de nouvelles analyses d'intérêt pour les patients. La mobilisation de ces plateformes catalyse également le développement de la recherche clinique en cancérologie et permet d'augmenter le positionnement international de la France dans ce domaine.

### III-3. L'apport du séquençage de nouvelle génération dans les cancers

Le NGS se déploie progressivement dans les laboratoires de génétique somatique des tumeurs. Compte-tenu du nombre limité de gènes dont l'analyse a actuellement un intérêt médical démontré, le NGS est utilisé dans ces laboratoires pour réaliser rapidement une analyse d'un panel de gènes d'intérêt théranostique sur un grand nombre de patients afin de réduire ainsi les délais. Mais l'apport le plus important des nouvelles technologies de séquençage dans le cancer est d'avoir accès à la globalité des mécanismes moléculaires de l'oncogenèse. Depuis 2009, le séquençage par NGS de l'exome, du génome complet et des gènes exprimés dans les tumeurs ou transcriptome par RNASeq, a permis de montrer que : (1) Le nombre d'altérations génétiques présentes dans les cancers est de l'ordre de quelques centaines, mais seule une minorité de ces altérations, qualifiées de driver mutations, joue un rôle causal dans la transformation maligne. Les analyses d'exomes de grandes séries de tumeurs solides ou hémopathies ont permis l'identification de nouvelles mutations récurrentes, d'intérêt nosologique, pronostique ou théranostique ; (2) le profil d'expression des gènes dans les tumeurs solides et hémopathies a un intérêt nosologique et pronostique ; (3) les cancers présentent une hétérogénéité génétique, c'est à dire que les altérations génétiques peuvent varier d'une zone tumorale à une autre et (4) cette hétérogénéité est dynamique dans l'histoire naturelle de la maladie cancéreuse, c'est à dire que de nouvelles altérations somatiques apparaîtront au cours de l'évolution, en particulier lors des métastases. Cette hétérogénéité génétique, résultant de l'instabilité génétique intrinsèque des cellules cancéreuses, est à l'origine de la résistance secondaire aux traitements.

Ces analyses de l'exome, du génome et du transcriptome des tumeurs réalisées en France dans des centres disposant de plateformes de très haut débit tels l'Institut Gustave Roussy à Villejuif ou l'Institut Curie à Paris sont actuellement effectuées essentiellement dans le cadre de la recherche. Néanmoins, compte-tenu des études publiées, il est légitime de penser qu'elles deviendront probablement incontournables dans la prise en charge médicale des patients atteints de cancer. En effet, comme cela fut démontré par une étude pilote en 2011 (Roychowdhury et al., *Science Translational Medicine* 2011), l'analyse d'exomes de tumeurs chez des patients réfractaires aux traitements classiques permet d'identifier de façon globale, en intégrant l'hétérogénéité génétique spatiale et temporelle de la tumeur, les actionnable mutations prédictives de réponse aux thérapies ciblées, et de déterminer les thérapies ciblées appropriées, indépendamment de la localisation

tumorale. Un rapport rédigé sous l'égide de l'INCa par un groupe d'experts sur la médecine de précision en oncologie (Precision medicine in oncology in practice at national level : a few elements as to data and computational organisation) conclut que, probablement, dans les prochaines années, les cancers seront en pratique médicale, systématiquement analysés par NGS selon 3 stratégies : (1) séquençage à haute profondeur (au moins 1000x, c'est-à-dire que chaque base de l'ADN sera analysée au moins 1000 fois) d'un panel de gènes cibles des actionnable mutations permettant de détecter les mutations même présentes dans une minorité de cellules (ce séquençage ciblé, même s'il se limite à un nombre de gènes de l'ordre de la centaine, nécessite pour assurer une telle profondeur des capacités de séquençage de très haut débit) ; (2) séquençage complet de l'exome ou du génome et (3) séquençage du transcriptome, afin de déterminer pour chaque patient la ou les thérapie (s) ciblée (s) adaptée (s), parmi la pharmacopée disponible. Cette démarche de médecine génomique de précision en cancérologie vient d'être récemment illustrée par une étude pilote sur le mélanome (LoRusso et al., Mol Cancer Ther., juin 2015) Ainsi, le séquençage de très haut débit pourrait modifier le traitement du cancer, en particulier chez les patients métastatiques/ réfractaires au traitement, en provoquant le passage d'une chimiothérapie standardisée spécifique d'une localisation tumorale à une chimiothérapie personnalisée trans-organe. L'autre apport du séquençage de très haut débit des tumeurs sera de pouvoir identifier, pour chaque cancer, plusieurs mutations actionnable et d'envisager chez le patient une combinaison de thérapies ciblées pour réduire le risque de résistance secondaire. La sensibilité du séquençage de très haut débit permet aussi de détecter, chez le patient métastatique, les actionnable mutations, à partir de l'ADN tumorale circulant, résultant de la libération d'ADN tumorale à partir des différentes localisations tumorales et de la lyse des cellules tumorales circulantes. Cette approche de « biopsie liquide » est particulièrement intéressante chez les patients métastatiques car elle permet une lecture globale du profil mutationnel de l'ensemble des métastases – ce qui est beaucoup plus informatif pour le choix de la thérapie ciblée – et le suivi des patients sous thérapies ciblées, en détectant précocement des mutations prédictives de la résistance secondaire au traitement. Au-delà des thérapies ciblées, le séquençage d'exomes ou de génomes et du transcriptome permettront de caractériser de façon extensive les antigènes tumoraux résultant des mutations somatiques et susceptibles de conduire à une immunothérapie personnalisée du cancer.

Néanmoins dans le domaine du cancer, l'apport médical du NGS de très haut débit doit d'abord être validé par des programmes de recherche clinique et médico-économique en médecine personnalisée, avant que ces analyses de NGS de très haut débit ne soient considérées comme relevant de la pratique médicale.

#### **IV. Séquençage de très haut-débit et maladies communes**

Les technologies de NGS ont permis une relecture récente des bases génétiques des maladies communes. Ces maladies sont de déterminisme complexe, associant facteurs génétiques et non génétiques. Avant l'ère du NGS, l'hypothèse communément admise était que ces maladies résultait, sur le plan génétique, d'une combinaison de multiples SNVs fréquents dans la population générale qu'il était possible de mettre en évidence en utilisant des puces à ADNs contenant des sondes pour interroger spécifiquement les points du génomes où des variations génétiques avaient déjà été mises en évidence dans différentes populations. Dans ce but, de nombreuses études cas-témoin ou GWAS (Genome Wide Association Studies) basées sur la comparaison statistique de la fréquence allélique du SNV entre malades et témoins ont été réalisées. Ainsi, plus de 10 000 études de GWAS ont été publiées mais les retombées médicales sont modestes, car la majorité des

SNVs identifiés confère un risque relatif très faible de l'ordre de 1.1 à 1.2. Si l'identification de tels facteurs de risque génétique impliqués dans une maladie commune est d'intérêt pour comprendre la physiopathologie de la maladie, les risques relatifs qu'ils confèrent sont beaucoup trop faibles pour qu'ils soient utilisés en pratique médicale dans le but d'identifier des individus à risque et de proposer une prise en charge adaptée.

Les méthodes d'analyses sur lesquelles sont basées ces études de GWAS ne permettent cependant d'identifier que des SNVs déjà connus et de fréquence allélique supérieure à 5%. Depuis 2014, les études de WES réalisées dans les maladies communes, en caractérisant l'ensemble des variations génétiques présentes dans les parties codantes des gènes, ont permis de montrer que des SNVs rares, de fréquence allélique <1% pouvaient également être impliqués dans ces pathologies et conféraient même des risques relatifs plus élevés, supérieurs à 2 (Saint Pierre and Génin, *Brief Funct Genomics*, 2014). Ceci a été récemment illustré par l'identification de variant rares du gène *LDLR* conférant un risque de développer un infarctus de myocarde supérieur à 10 (Do et al., *Nature*, February 2015). Ainsi le dogme « maladies communes : variants communs », dogme prédominant avant le NGS, est mis en défaut par le NGS qui, en permettant l'identification de ces variants génétiques rares, a conduit à reconsiderer leur rôle dans les maladies communes et à proposer un nouveau concept « maladies communes : variants rares ». La démonstration de l'implication de ces SNVs rares dans la survenue des maladies communes représente actuellement un défi important en génétique humaine, car la rareté de ces SNVs (parfois spécifiques d'un patient) impose de (1) réaliser des études d'analyses d'exomes ou de génomes sur des cohortes de patients, (2) développer de nouvelles approches statistiques agrégeant ces SNVs au niveau d'un gène, d'une voie métabolique voire d'un réseau biologique et (3) de déterminer, de façon exacte, la fréquence de ces SNVs chez des sujets contrôles, stratifiés par groupe de population.

Par conséquent, dans le cadre des maladies communes, si le séquençage d'exomes ou de génomes se développe depuis peu dans les programmes de recherche et ne relève actuellement pas de la pratique médicale, il est légitime de penser que les études d'exomes ou de génomes réalisées sur des cohortes de patients atteints de maladies communes et sur des groupes de populations témoins permettront de caractériser des marqueurs génétiques permettant d'identifier des sujets à risque, susceptibles de bénéficier de mesures préventives ou d'interventions thérapeutiques avant l'expression clinique de la maladie et des cibles d'intérêt thérapeutique. Dans ce contexte, la France, grâce à la qualité des cohortes de patients atteints de maladies communes et des grandes cohortes en population générale pouvant servir de contrôles et l'initiation récente de projets de séquençage d'exomes et de génomes dans les différents groupes de population vivant en France est en bonne position pour développer une recherche intégrative en médecine génomique sur les maladies communes.

## **V. Le retard de la France et l'exemple du Royaume-Uni dans le séquençage de nouvelle génération**

Dans le domaine du séquençage de nouvelle génération, la France accuse depuis 2009 un retard car son investissement dans ces technologies est insuffisant. Elle ne dispose pas, contrairement à d'autres pays comme les États-Unis, le Royaume-Uni, les Pays-Bas et la Chine d'infrastructures nationales de NGS de très haut-débit capables de réaliser des dizaines de milliers d'analyses exomiques ou génomiques par an. Il existe certes en France plusieurs plateformes de séquençage de nouvelle génération, publiques ou privées, effectuant le séquençage et l'analyse d'exomes au titre de la recherche, dont certaines ont bénéficié des Investissements d'Avenir. Le Centre national de génotypage (CNG) représente actuellement, en termes de séquenceurs de nouvelle génération, de

capacité de calculs et de nombre d'exomes ou génomes effectués par an, la plateforme nationale de NGS la plus importante. Néanmoins, l'insuffisance de financement et d'organisation nationale a conduit certaines équipes de génétique médicale ou de cancérologie à se tourner vers des plateformes de NGS à l'étranger et de réaliser des analyses au titre du diagnostic avec des financements de la recherche. En effet, la capacité actuelle totale des plateformes françaises peut être estimée au maximum à 11 000 exomes et 10 000 génomes par an. Leur capacité théorique est plus élevée, de l'ordre de 30 000 exomes, mais ces plateformes utilisent leurs séquenceurs NGS également pour d'autres applications telles le RNASeq. De plus, la majorité des analyses effectuées par ces plateformes de très haut débit le sont dans le cadre de la recherche. L'absence de stratégie nationale a ainsi impacté la compétitivité de la France dans le cadre des maladies rares et de la cancérologie. En effet, le bilan des publications scientifiques et médicales françaises de 2009 à 2015 – dans les domaines de l'identification des bases génétiques des maladies rares par analyses exomiques et de l'analyse d'exomes ou de transcriptomes dans les cancers – la place loin derrière les États-Unis, le Royaume-Uni, les Pays Bas et l'Allemagne, alors que les cohortes françaises de patients et de familles sont considérées comme parmi les plus riches et les mieux caractérisées cliniquement. Ce retard altère également la qualité de la prise en charge des patients atteints des maladies rares, compte-tenu de l'apport fortement suggéré de l'exome au diagnostic de ces maladies. Les associations françaises de patients, très présentes dans les réseaux européens, s'inquiètent de longue date de ce retard français. Le deuxième risque de l'absence de réponse nationale coordonnée et structurée au besoin impératif du séquençage de très haut débit est la fragilisation du modèle médical français et en particulier l'équité territoriale, car si la situation perdure, seuls les quelques instituts bénéficiant de ces plateformes de très haut débit pourraient offrir aux patients, dont ils ont la charge, ces progrès médicaux. Enfin, la situation actuelle risque de mettre la France en situation de dépendance technologique et expose au risque de fuite non contrôlée de données d'intérêt médical et scientifique et au risque de dérives éthiques, comme, par exemple, l'utilisation à des fins non médicales des données génétiques de nos concitoyens.

Conscient de l'impact scientifique, médical et économique de la médecine génomique le gouvernement britannique a lancé en décembre 2014 le projet 100 000 génomes (couvrant les maladies rares, le cancer et aussi les maladies infectieuses). Le lancement de ce projet national, qui positionne le Royaume Uni comme le leader de la médecine génomique, est placé sous le pilotage du National Health Service (NHS) qui a créé dans ce but la société Genomic England ([www.genomicsengland.co.uk](http://www.genomicsengland.co.uk)). Ce projet bénéficie sur 4 ans d'un financement de 300 000 000 £, intégrant un partenariat industriel de 162 000 000 £ avec la société Illumina, leader actuel des plateformes de séquençage haut débit. Le séquençage des exomes et génomes s'effectuera sur un site unique à Cambridge et sera réalisé sur des séquenceurs Illumina de dernière génération. Dans le cadre des maladies rares, premier domaine impacté par le séquençage de très haut débit sur le plan médical, les partenaires de ce centre national seront l'ensemble des centres de génétique du Royaume Uni qui adresseront les prélèvements pour analyses génomiques et recevront du centre de séquençage les résultats filtrés pour les interpréter et les valider sur un plan médical. Un des éléments essentiels de ce dispositif national sera la construction d'une base de données cliniques et génétiques permettant d'accélérer la connaissance de la physiopathologie, le diagnostic et la prise en charge des maladies rares et des cancers. Le dynamisme et la structuration du projet 100 000 génomes a eu un effet attractif majeur vis-à-vis des industries de la santé, puisque dix sociétés sont déjà partenaires de ce projet. Ce projet pilote, constitue, au Royaume-Uni, le socle du développement de la médecine génomique reposant sur un partenariat entre le NHS, la recherche académique et le secteur industriel.

# ANNEXE 11 - ACTIVITÉS DU CENTRE DE RÉFÉRENCE, D'INNOVATION, D'EXPERTISE ET DE TRANSFERT (CRefIX)

## Développements technologiques

- Collecte et préparation des échantillons à séquencer

Les principaux enjeux, associés au séquençage massif, consistent à pouvoir analyser des matériaux biologiques en très petite quantité (biopsies minimalement invasives, cellules uniques, ADN circulants...), à travailler avec des volumes de plus en plus réduits et à réduire au maximum le temps de préparation pour arriver à un rendu de résultats de plus en plus rapide. À court terme, des travaux sont orientés sur la mise au point d'un séquençage à partir de biopsies conservées dans la paraffine ainsi qu'à partir de biopsies liquides, notamment d'ADN plasmatique. Sur un plus long terme, au-delà de 2020, en s'appuyant sur nos ressources nationales les progrès les plus importants sont attendus dans ce domaine en s'appuyant en particulier sur des technologies micro fluidiques capables de répondre aux enjeux posés (couplage prélèvements/séquence sur des lab-on-chips à associer avec des technologies de séquençage)

- Technologies de séquençage

- Pour les nouvelles technologies de séquençage, le développement des nanopores, des procédés de lecture longue, etc. sera réalisé par la mise en place de partenariats industriels avec les leaders du domaine.
- Les développements technologiques liés à la préparation et au séquençage pourront s'appuyer sur le savoir-faire du CEA/LETI et de l'ESPCI (et autres) en lien avec le site d'Évry pour la validation expérimentale des prototypes.

## Développements informatique et bioinformatique/outils de calcul

Réalisés en lien avec les acteurs industriels des STIC et la communauté académique en informatique et bioinformatique, de nombreuses collaborations seront développées avec les autres centres experts permettant de définir les moyens de mutualiser les ressources en données et de les interconnecter. Sur le plan logiciel, le processus d'analyse de données nécessitera différentes catégories de logiciels décrit en annexe 12 (Task Force 2). Pour permettre leurs développements et leurs tests, le CRefIX disposera d'une capacité de calcul dédiée (à préciser de l'ordre de 2000 cœurs et 8To). Deux grands types d'outils logiciels avec de nouveaux moyens de calculs intensifs devront être développés :

- Les logiciels support du dispositif :

Les domaines concernés sont la sécurité (savoir-faire industriel français et au CEA/LIST) avec l'anonymisation des données (chiffrement, cryptage), la fiabilité des circuits et les accès aux données avec la compression de séquences, la parallélisation massive (de l'étape d'alignement aujourd'hui

limitante), outils de calcul innovants, les systèmes de gestion et visualisation de très gros volumes données, la mise au standard des données et des flux.

- Les logiciels et les moyens en calcul sur lesquels s'appuieront les services destinés aux praticiens, biologistes cliniciens, généticiens, ... (outils originaux d'aide à la décision et de recherche)

L'objectif sera de disposer de modèles numériques prédictifs développés dans une optique d'aide à la décision dans la prise en charge des patients (représentation de catégories de population suivant des variables pathologiques, génétiques, d'environnement... sur lesquels viendront se projeter les individus) et/ou répondant à des objectifs de recherche (caractérisation de biomarqueurs...).

Différentes approches qui concourent à cet objectif pourront être développés :

- l'adaptation des outils informatique aux évolutions technologiques dans le domaine du calcul intensif (partenariat avec le CEA/Teratec) ;
- des modèles qui s'appuient sur la « fouille de données » avec la mise en œuvre d'appariements entre les différents types de données (cliniques et génomiques en premier lieu). Cet objectif représente un défi important pour l'avenir avec la mise en œuvre de correspondances et d'ontologies fédératrices capables de traiter des sources de données très variées ;
- des modèles explicatifs, de nature biologique/biophysique s'appuyant sur une modélisation biophysique permettant des simulations (exemples : modèles de prolifération cellulaire, réseaux : voies de signalisation, réponse immunitaire).

## **En complément de ces activités R&D, le CRefIX, dans sa fonction transfert et centre de référence, sera également en charge de :**

- la mise en œuvre et l'harmonisation des procédés, protocoles et méthodes (tests, spécifications et standardisation des logiciels...). Le CRefIX disposera pour cela d'une plateforme de référence sur laquelle les tests pourront être réalisés avant d'être déployés et mis en production au niveau du CAD ou/et du réseau de plateformes le cas échéant.

## ANNEXE 12 - DESCRIPTION DES ASPECTS ÉTHIQUES ET RÉGLEMENTAIRES LE LONG DU PARCOURS DE SOINS

Le champ réglementaire à développer ou à adapter est vaste et concerne la plupart des protagonistes du parcours de soins sur de multiples aspects techniques et organisationnels. Les niveaux d'adaptation réglementaire peuvent aller, selon les cas, d'une révision de bonnes pratiques (HAS, ABM<sup>8</sup>) à la nécessité de changements législatifs (loi de bioéthique) ; l'OPESCT<sup>9</sup>, les sociétés professionnelles et savantes de génétique au niveau national, européen et international ainsi que le cadre de plusieurs projets européens (FP7, H2020) ont déjà permis de poser des réflexions et des bases solides. Une saisine du CCNE<sup>10</sup> est également indispensable afin d'approfondir ces aspects au niveau national.

### Les données du patient

La mise en œuvre du parcours est conditionnée par le consentement préalable écrit du patient. Il devra être éclairé et explicite, avec un spectre suffisamment large pour couvrir à la fois l'activité clinique et l'utilisation des données produites, dans le cadre d'activités de recherche en particulier. Différents points originaux sont à traiter, afin de les prendre en compte, le protocole de consentement des patients, tel que défini actuellement par les textes doit être revisité. Les modèles de consentement utilisés en France dans le cadre de projets de recherche et des débuts d'application de séquençage d'exome des patients en cours dans les domaines de certains cancers et de maladies rares ainsi que les travaux de consortiums internationaux (tels ICGC<sup>11</sup>) et les modèles utilisés dans les pays ayant lancé des initiatives d'envergure au niveau national forment une excellente base pour ce travail. Tous soulignent le nécessaire allongement du temps de dialogue avec le patient et l'importance de l'information, elle-même complexe.

Il apparaît souhaitable de créer les conditions d'une collecte du consentement des patients de manière dématérialisée, tout en maintenant la capacité de dialogue et d'interaction directe tout au long de la procédure, pour :

- réaliser le séquençage de leur génome à des fins thérapeutiques et/ou de recherche clinique, notamment en plaçant les données dans des bases de données partagées, avec les mesures adéquates de protection ;
- permettre l'extension de finalités du traitement de données de séquençage existantes dans le cadre de nouveaux essais cliniques ;
- accroître l'information et la confiance des patients sur l'usage qui est fait de leurs données ;
- favoriser une actualisation régulière de leurs coordonnées et données administratives, facilitant les sollicitations en vue d'une participation à de nouveaux essais cliniques ou à des projets de recherche.

---

<sup>8</sup> Agence de biomédecine

<sup>9</sup> Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

<sup>10</sup> Comité consultatif national d'éthique

<sup>11</sup> International Cancer Genome Consortium

Une évolution de la réglementation, qui impose à ce jour la collecte de consentement de manière matérialisée, s'avère nécessaire.

- Il est nécessaire d'encadrer la question des « découvertes incidentes », aussi appelées secondaires ou non sollicitées que révèleront de manière inévitable l'exploitation des données génomiques du patient et de son information ainsi que celle de la parentèle. Le droit actuel spécifie la mention, dans le consentement, de l'anomalie recherchée, cela ne sera pas possible dans la plupart des cas au moment de la réalisation du séquençage de l'exome/génome. Cette question de la mise à disposition de l'information relative à l'existence de susceptibilités doit être examinée dans un contexte où les personnes ont le droit de vouloir savoir mais aussi de ne pas savoir. Les travaux réalisés dans ce domaine par des comités d'éthique, des projets de recherche, au niveau national et européen, des sociétés savantes et professionnelles sont d'excellentes bases pour entamer une concertation, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur l'ensemble des facettes de cette question<sup>12</sup>.
- Encadrer l'utilisation multiple et au long cours des données dans un contexte de ré-identification possible. Les données générées appartiennent aux personnes acceptant de les mettre à disposition sachant que de plus, dans ce contexte, elles possèdent un caractère potentiellement réidentifiant, même si des procédures d'anonymisation standard ont été mises en œuvre. Les patients ont ainsi un droit d'accès, de rectification et de retrait. Une solution, encadrée règlementairement, doit leur être proposée, prenant en compte le nouveau règlement européen de protection des données et les réflexions et travaux de la CNIL et d'autres autorités, instances et agences.
- Rendre possible en pratique l'utilisation par des tiers à des fins de recherche de données génomiques et autres recueillies dans le cadre du soin. Cette pratique fait partie intégrante du plan et se place dans le cadre général du partage des données dans ce domaine, à l'instar des travaux développés par l'Alliance Globale pour la Génomique et la Santé qui en proposent un cadre général<sup>13</sup>. Il s'agira de lever la difficulté légale actuelle sur la valeur du consentement dans le cadre de recherches sur les données ; dans ce contexte, il sera nécessaire de faire évoluer le cadre législatif du dossier médical partagé (DMP) qui n'a pas vocation à faire participer les personnes dans le cadre de recherches et qui, en tant qu'outils d'information à destination des personnes et des professionnels, est soumis à une possible sélection des informations mises à disposition par les intéressés (mesure 5).

---

<sup>12</sup> Une enquête empirique menée auprès de professionnels de plusieurs pays dans le cadre du projet européen FP7 3Gb-TEST a montré que si des points de consensus existent les positions varient sur plusieurs aspects au sein de l'Europe ; en particulier alors que les recommandations du Collège américain de génétique médicale d'une part et de l'ESHG (Société européenne de génétique humaine) faisait apparaître une situation contrastée, celle-ci semble en réalité beaucoup plus nuancée, notamment sur la proposition ou non d'analyse systématique d'un certain nombre de caractéristiques génétiques d'utilité clinique démontrée et les modalités de communication de tels résultats.

<sup>13</sup> <https://genomicsandhealth.org/> Framework for Responsible Sharing of Genomic and Health-Related Data

## Sécurisation du parcours de soins et assurance qualité des services fournis

Un encadrement lié à ces deux exigences devra être défini ou adapté sur de multiples aspects au long du parcours de soins :

- La mise en œuvre d'un contrôle qualité des données aux différentes étapes du parcours (mesures 1, 2 et 3).
- Les centres de séquençage auront un statut de laboratoires de biologie médicale (LBM) devront respectivement être agréés (COFRAC, selon la norme iso 15189 – qualité-homogénéité – standards-harmonisation public-privé) et comme hébergeur de données de santé bénéficier de la certification ANSSI<sup>14</sup>. Actuellement, le cadre réglementaire sur ces aspects est en pleine évolution aux niveaux national et européen, il est donc urgent et important de travailler ces questions. De plus, les aspects réglementaires sur l'archivage devront être précisés. La question est de savoir s'il convient d'archiver l'ensemble des données produites ou si une forme partiellement dégradée est envisageable. Ce point devra faire l'objet d'une concertation avec l'ensemble des experts nécessaires (aspects techniques et réglementaires). Une montée en puissance progressive de la capacité d'archivage à horizon 2020 et 2025 pourra alors être précisée.
- Le CAD aura un statut réglementaire qui devra être précisé par l'étude de faisabilité. Son statut devra être compatible avec l'activité de soin (hébergement de données médicales CNIL, intégration dans un processus de test biologique avec un statut de laboratoire de biologie médicale), l'activité de recherche (loi de santé, CNIL, etc.), et l'activité de service aux industriels tout en respectant les conditions d'accès et de sécurisation des données, et en appliquant des procédures transparentes avec les certifications et accréditations nécessaires.
- Les réactifs individuels / combinés ou kits, instruments, logiciels de la chaîne d'exécution devront être en phase avec les exigences juridiques et réglementaires du parcours de soins (Iso certifié, CE IVD etc..), les logiciels devront être certifiés en tant que dispositifs médicaux.
- La traçabilité, l'intégrité et la bonne conservation des échantillons et des résultats qui doivent être garantis.

Le donneur de matériel biologique doit pouvoir être informé du parcours et de l'itinéraire prévu de son échantillon. Par défaut, le parcours de l'échantillon, des résultats et du stockage, matériel ou dématérialisé, reste en France. Si la totalité ou une partie des opérations se font hors de France, le donneur volontaire de matériel biologique doit avoir approuvé ce choix.

- Le rôle du biologiste et du non-biologiste, à préciser, dans le processus de génomique médicale depuis la prise en charge du patient ou de ses échantillons jusqu'à la communication des résultats, compte tenu de la diversité des métiers qui interviendront.
- Les spécifications de l'identifiant national de santé adopté (Mesure 10).
- L'intervention de prestataires de services devant respecter le cadre éthique avec l'assurance qualité et uniformité des résultats obtenus par les autres sites du programme.

---

<sup>14</sup> Agence nationale de la sécurité des systèmes d'information

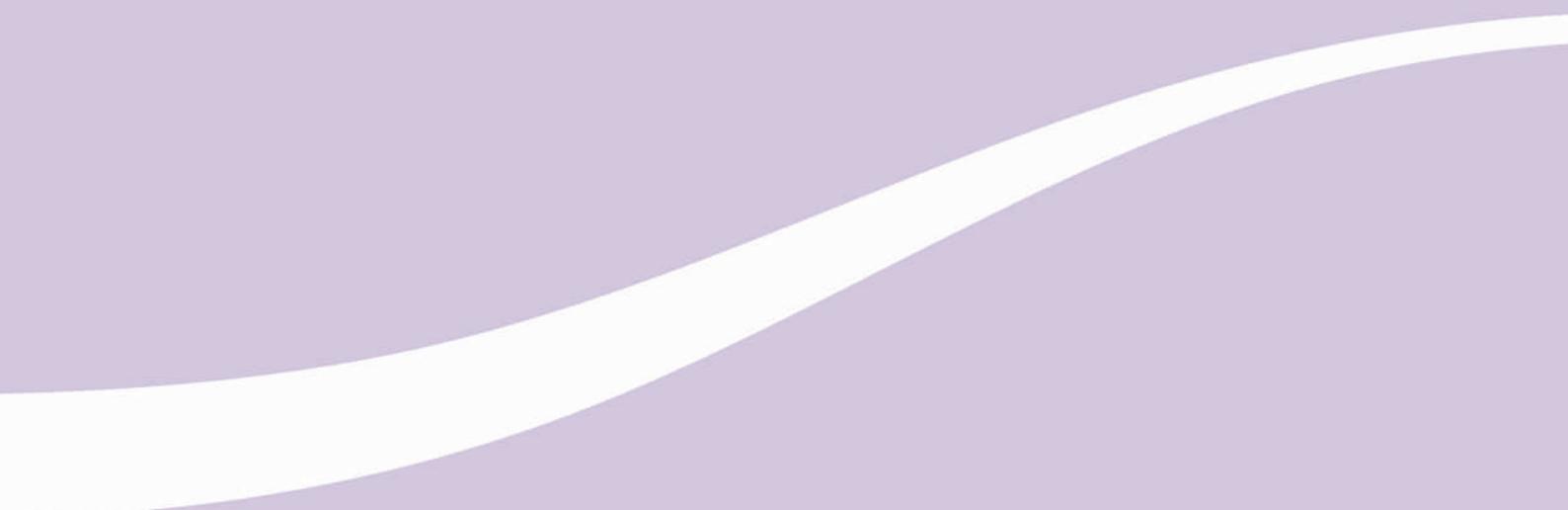
- permettre l'émergence d'entreprises « tiers de confiance » européennes, privées et agréées par la puissance publique (respectant un cahier des charges techniques pour les outils/solutions qui seront déployés dans le parcours de soins tenant compte des choix éthiques et juridiques arrêtés) sur les points suivants :
  - recueil du consentement ;
  - authentification forte des demandes d'accès ;
  - signature électronique ;
  - hébergement sécurisé, crypté, sur base physique européenne ;
  - routage inter-acteurs sur la base des droits et devoirs ;
  - accès patient aux données ;
  - exercice du droit de retrait du patient ;
  - gestion de l'identité et de l'anonymisation dynamique ;
  - délégation de tâches d'intérêt public à des acteurs du secteur privé incluant l'accès à des identifiants individuels aujourd'hui réservés aux seuls acteurs du service public et leur utilisation.

La mise en place d'un plan sur 10 ans garantira la capacité d'adaptation de l'encadrement législatif nécessaire. S'agissant des questions d'éthique, il sera nécessaire de saisir le Comité consultatif national d'éthique en prévision de la prochaine révision de la loi de bioéthique (2018) avant des évolutions règlementaires qui devront être abordées dans le cadre de l'application de loi de modernisation de notre système de santé.









aviesan

8, rue de la Croix-Jarry  
75013 Paris

[www.aviesan.fr](http://www.aviesan.fr)