RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

Enjeux et perspectives d'un deuxième *Plan France médecine génomique*

MAI 2026

IGAS N°2025-067R/IGÉSR N°24-25 235A

RAPPORT

TOME 1 IGAS – Olivier LABOUX, Yannick LE GUEN

TOME 2 IGÉSR – Sabine CAROTTI, Stéphane ELSHOUD, Marie-Odile OTT

TOME 3 Personnalités qualifiées – David GENEVIÈVE, Frédérique PENAULT-LIORCA, Alexandre REYMOND

RAPPORT

igas Inspection Générale des Affaires Sociales

IGÉSR INSPECTION GÉNÉRALE DE L'ÉDUCATION, DU SPORT ET DE LA RECHERCHE

[1] Par lettre du 7 avril 2025, la ministre du travail, de la santé et de la solidarité, le ministre chargé de la santé et de l'accès aux soins, le ministre chargé de l'enseignement supérieur et de la recherche ont saisi l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) et l'inspection générale de l'éducation, du sport et de la recherche (IGÉSR) pour mener une évaluation conjointe du « Plan France Médecine Génomique 2025 » (PFMG2025) et réaliser un travail prospectif pour un futur plan. Le chef de l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) a désigné Olivier Laboux, Yannick Le Guen, inspecteurs généraux. La cheffe de l'Inspection générale de l'Éducation, du Sport et de la Recherche (IGÉSR) a désigné Sabine Carotti, Stéphane Elshoud, Marie-Odile Ott, inspecteurs généraux.

[2] Par lettre du 26 mai 2025, la ministre du travail, de la santé et de la solidarité, le ministre chargé de la santé et de l'accès aux soins, le ministre chargé de l'enseignement supérieur et de la recherche ont nommé les professeurs Frédérique Penault-Llorca, directrice du Centre Jean Perrin, David Genevieve, chef du service de génétique médicale du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier, Alexandre Reymond, directeur du *Health 2030 Genome Center* de l'Université de Genève en tant que personnalités qualifiées en charge *de coordonner les travaux de prospective scientifique en appui des travaux des inspections générales*, dans une méthodologie innovante.

[3] Les travaux ont débuté officiellement le 18 juillet 2025. Les inspections générales ont conduit les travaux d'évaluation rétrospective de façon indépendante des personnalités qualifiées. Les inspections se sont appuyées sur les auditions (au nombre de 85), les bilans annuels du PFMG, la documentation transmise par les administrations centrales concernées, par les agences et opérateurs d'état rencontrés, par les infrastructures nationales (GCS SeqOIA et Auragen, CRefIX, CAD) et sur la littérature académique produite dans le cadre du PFMG et aussi sur un parangonnage dédié.

[4] Les inspections générales ont conduit les travaux prospectifs sur la stratégie organisationnelle d'un futur plan en prenant en compte le modèle médico-économique, les modalités de financement, la formation, les besoins en ressources humaines, la gestion des données, les besoins d'infrastructure, les enjeux éthiques, le contexte européen et aussi des éléments des travaux des personnalités qualifiées.

[5] Compte-tenu de la multiplicité et de la diversité des enjeux entrant dans les orientations stratégiques d'un futur plan, les missions d'inspection ont choisi de présenter leurs travaux sous deux tomes visant à donner des éclairages complémentaires.

[6] **Ainsi le présent rapport est ainsi constitué de 3 tomes, le premier, réalisé par l'inspection générale des affaires sociales, le second par l'inspection générale de l'éducation, du sport et de la recherche et le troisième par les personnalités qualifiées.**

[7] Dans ce contexte, et conformément aux attendus, les travaux conjoints des inspections présentent, avec les tomes 1 et 2, une évaluation de la réalisation des objectifs assignés au PFMG2025, et formulent des préconisations et des orientations afin de poursuivre la construction entamée en consolidant les liens avec l'écosystème des soins et de la recherche de la génomique en France.

[8] Le tome 3 présente les travaux des trois personnalités qualifiées « en appui aux inspections générales » leurs analyses basées notamment sur la consultation de la communauté « PFMG », **ne constituent pas l'écriture d'un prochain plan**. Les personnalités qualifiées « en appui aux inspections générales » ont coordonné deux groupes de travail préconisés conjointement avec la mission d'inspection : parcours de soins-prospective et recherche-nouvelles approches. Elles ont aussi mis en place d'autres groupes de travail ainsi que des consultations par voie de questionnaire ; les associations, fédérations et sociétés savantes concernées ont été également impliquées.

[9] Les nombreux échanges entre les inspections générales et les personnalités qualifiées ont permis une approche partagée des différents enjeux et une bonne articulation de leurs travaux. **Il est à noter qu'il ne revenait pas aux inspections générales de valider, ou non, les orientations proposées par les personnalités qualifiées.** Cela étant, certaines analyses ou préconisations ont pu être reprises dans les travaux des inspections générales. Il est à noter que les inspections générales et les personnalités

qualifiées ont veillé, conformément à la lettre de mission, « à rendre compte périodiquement de l'avancée de leurs travaux » au comité de suivi du PFMG2025.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

Enjeux et perspectives d'un deuxième *Plan France médecine génomique*

MAI 2026

RAPPORT TOME 1 - IGAS

RAPPORT

Olivier **Laboux**

IGAS

N°2025-067R

Yannick **Le Guen**

IGAS

N°2025-067R

IGÉSR INSPECTION GÉNÉRALE DE L'ÉDUCATION, DU SPORT ET DE LA RECHERCHE

SYNTHESE

[10] Le PFMG2025 a engagé une stratégie nationale ambitieuse visant à doter le pays d'infrastructures de séquençage pangénomique à grande échelle, à structurer un parcours de soins génomique et à développer un écosystème scientifique et industriel compétitif. Ce choix d'intégration directement dans le parcours de soins était, de fait, plus ambitieux et plus risqué que les approches orientées vers la recherche retenues à cette date par le Royaume-Uni ou les États-Unis.

[11] Au terme de leurs travaux, les inspections générales et les personnalités qualifiées nommées pour la mission considèrent que le bilan du PFMG 2025 est substantiel, mais inégal et a permis de doter la France d'un socle structurant pour l'intégration de la génomique dans le système de soins, avec des résultats tangibles.

[12] Deux laboratoires de biologie médicale-FMG (LBM-FMG) constitués sous forme de groupements de coopération sanitaire sont aujourd'hui opérationnels : AURAGEN en Auvergne–Rhône-Alpes et SeqOIA en Île-de-France. Ensemble, ils couvrent l'ensemble du territoire national, y compris les départements et régions d'outre-mer (DROM).

[13] Ensemble, ils ont traité plus de 58 000 prescriptions et rendu plus de 44 000 comptes-rendus, dont 16 632 en 2025, depuis leur mise en service. Près de 1 700 prescripteurs, issus de plus de 120 établissements de santé, ont prescrit au moins un examen pangénomique. Ce sont des chiffres concrets, des vies touchées, des diagnostics rendus possibles qui ne l'étaient pas antérieurement dans les mêmes conditions.

[14] 82 pré-indications cliniques ont été validées par la Haute Autorité de Santé, définissant les situations médicales pour lesquelles l'accès au séquençage pangénomique est justifié. Un parcours patient spécifique, avec des procédures de consentement élaborées, déclinées en plusieurs langues, adaptées aux mineurs a été formalisé. 51 postes de chargés de parcours génomique (CPG) ont été créés, dont le rôle d'interface entre les cliniciens prescripteurs et les plateformes de séquençage s'est révélé décisif pour accélérer le déploiement du plan sur le terrain.

[15] Pour les deux LBM-FMG, le modèle de financement par dotation, 278 millions d'euros investis dans un cadre budgétaire pluriannuel respecté, qui peut paraître peu orthodoxe au regard des volumes de génomes produits, a en réalité permis quelque chose d'essentiel dans cette phase de montée en charge : découpler l'accès au séquençage du coût réel pour les établissements prescripteurs et pour les patients. Dès lors qu'un patient relève d'une préindication, l'examen est intégralement pris en charge. Cette logique d'équité territoriale a d'ores et déjà produit des résultats : pour les maladies rares et l'oncogénétique, la couverture du territoire est aujourd'hui relativement homogène.

[16] Le PFMG 2025 a permis à la France d'être aujourd'hui un acteur reconnu et respecté de l'initiative « *1+Million Génomes* », de « *Genome of Europe* », de l'infrastructure « *Genomic Data Infrastructure* (GDI) », du réseau « *European Rare Disease Alliance* « (ERDERA) et de contribuer ainsi à la réflexion sur les standards de séquençage et de classification des variants au niveau européen. Cette crédibilité constitue pour la France un actif stratégique très important dans les évolutions de la médecine de précision au niveau international.

[17] C'est une base très solide, mais le rapport identifie également des fragilités qui devront être corrigées rapidement :

[18] La cancérologie est très en retard par rapport aux objectifs assignés : seuls 3 400 patients bénéficient d'un séquençage sur les 13 000 attendus annuellement en oncologie, soit 26 % de la cible. Les causes sont documentées : prélèvements tumoraux insuffisants, absence de doctrine pré-analytique définie avec les pathologistes[1], réponses thérapeutiques réduites, concurrence des panels

[1] Par convention, les anatomo-cytopathologistes, section 42.3 du conseil national des universités, seront désignés en tant que pathologistes dans le rapport

de gènes, estimation initiale mal dimensionnée, mais la cause principale relative au délai de compte rendu reste le déficit d'interprétateurs, biologistes, généticiens, pathologistes (génomique tumorale) capables d'analyser les données génomiques. Avec seulement 386 biologistes agréés pour 17 000 dossiers annuels, la limite du système est sans doute atteinte, et chaque semaine de délai pour un patient en cancer évolutif est une perte de chance thérapeutique potentielle.

[19] Le Collecteur Analyseur de Données (CAD) accuse un retard structurel : six ans se sont écoulés avant sa constitution juridique en 2022, et au 31 décembre 2025, son versant soin : réanalyse des dossiers en impasse diagnostique, accès des interprétateurs à la base de connaissances sur les variants[2], le retour clinique aux prescripteurs, est toujours non opérationnel alors que son versant recherche n'est que très partiellement mis en œuvre. Ce retard n'est pas un détail technique : c'est le cœur des objectifs du PFMG2025, dans la mesure où les données produites doivent servir à améliorer les prises en charge. Son modèle de financement est par ailleurs fragile par construction : 80 M€ ANR sur sept ans pour des missions de service public permanent et, sans visibilité budgétaire au-delà de 2028, ce qui signifie que le CAD risque d'atteindre son plein régime de services en zone de tension financière.

[20] La gouvernance a manqué de pilotage stratégique : le comité interministériel ne s'est plus réuni depuis plusieurs années, la coordination opérationnelle restant assurée par trois agents de l'Inserm en lien avec les directions d'administration centrale. Ce dispositif est insuffisant pour déployer à grande échelle une médecine génomique engageant des centaines de millions d'euros de fonds publics.

[21] L'objectif d'émergence d'un écosystème industriel national en génomique et santé numérique n'a pas été atteint, alors même que la France a produit des données génomiques parmi les plus riches et les mieux structurées d'Europe. Dans un secteur où l'intelligence artificielle appliquée aux données biologiques constitue l'un des domaines de croissance les plus dynamiques au monde, cette absence représente un risque de dépendance technologique et de perte de souveraineté.

[22] La mission s'est interrogée sur l'alternative entre la poursuite d'un programme dédié et la répartition des actions entre plans sectoriels existants (plan cancer, plan national maladies rares, plan pour la procréation, l'embryologie et la génétique humaine…). La génomique étant par nature transversale, fragmenter le PFMG reviendrait à disperser les données dans des silos incompatibles, à multiplier les infrastructures coûteuses et à affaiblir la masse critique constituée en dix ans. Le rapport conclut donc qu'il faut poursuivre le PFMG sous la forme d'un deuxième Plan Français Médecine Génomique. A ce titre, ce deuxième plan devrait couvrir la période 2027–2036 avec une évaluation indépendante au bout de 5 ans et intégrer des champs médicaux nouveaux, pour lesquels les personnalités qualifiées ont formulé des propositions ambitieuses et structurées avec notamment :

- L'inscription du diagnostic prénatal génomique (DPN) comme pré-indication à part entière ;
- L'extension du dépistage néonatal génomique à une seconde région ;
- La mise en place d'une double interprétation diagnostique et pharmacogénétique pour certaines pré-indications ;
- La création d'un axe spécifique en oncogénétique ;
- Le dépistage en population générale via des études d'acceptabilité et de faisabilité pour un dépistage génomique des jeunes adultes (20-45 ans) ;
- L'intégration du multi-omique ;
- L'accès encadré à des thérapies hors AMM dans le cadre d'essais cliniques en oncologie et oncohématologie.

[2] Variants : Il y a seulement 1 % en moyenne de différences entre le génome de deux personnes qui ne sont pas de la même famille. Ces différences sont appelées variants. qui peuvent entraîner des conséquences sur le développement de certaines maladies, troubles ou handicaps. en 'interaction avec l'environnement et le mode de vie

[23] Au-delà de la décision de poursuivre la dynamique du plan, le rapport relève que le déficit d'interprétateurs est déjà le principal facteur limitant du PFMG aujourd'hui et qu'il sera le principal facteur limitant du PFMG-V2 demain sans modification du cadre juridique actuel.

[24] Le cadre juridique actuel réserve la signature des comptes-rendus pangénomiques aux seuls médecins ou pharmaciens biologistes médicaux et aux généticiens et pathologistes ayant l'agrément de l'Agence de la biomédecine (ABM). Or, l'analyse pangénomique mobilise des compétences interdisciplinaires en génétique moléculaire, bio-informatique et apprentissage automatique que des scientifiques titulaires de masters ou doctorats spécialisés mobilisent déjà comme annotateurs de variants sans pouvoir le formaliser. Cette exclusion, propre au système français parmi les pays européens, est inefficiente.

[25] Afin de remédier à cette situation, le rapport recommande notamment la création du statut d'*interprétateur scientifique en génomique humaine* (ISGH). Ce nouveau statut permettrait à des titulaires d'un master en génétique ou bio-informatique clinique d'interpréter et de contresigner les comptes-rendus d'examens pangénomiques, sous la responsabilité d'un praticien médical responsable du laboratoire. C'est la voie nécessaire, en l'adaptant au modèle français et en garantissant les standards de qualité qui s'imposent afin de pouvoir répondre aux extensions des pré-indications proposées par les personnalités qualifiées.

[26] Compte tenu du retard pris dans le soin, le rapport recommande de fixer contractuellement dans le plan d'activité 2026–2027 du CAD le versant soin comme livrable prioritaire : accès des biologistes à la base de connaissances sur les variants (Cadmos) au plus tard au deuxième trimestre 2027, avec des jalons intermédiaires contrôlés trimestriellement. Le déploiement de l'infrastructure de recherche devra se poursuivre simultanément (supercalculateur CEA, connexion SNDS, interopérabilité EHDS).

[27] Par ailleurs, sur le plan financier, une infrastructure de service public permanent ne peut pas être financée sur des crédits de recherche temporaires. Les administrations concernées doivent débuter dès cette année les travaux sur le modèle de financement pérenne du CAD.

[28] En termes de gouvernance, le rapport préconise une architecture institutionnelle renouvelée, organisée en trois niveaux :

- Stratégique : un Conseil stratégique interministériel réuni une à deux fois par an, avec notamment la participation de la CNAM acteur incontournable de tout avenir de la génomique dans le droit commun. Un « *International Scientific Advisory Board* » devrait conduire une revue quinquennale indépendante obligatoire, avec rapport public.
- Scientifique : un Comité Scientifique national PFMG de 15 à 20 membres assurera la régulation en continu de l'éthique et de la pertinence des orientations cliniques et des nouvelles indications.
- Au niveau opérationnel : un Secrétariat général créé par arrêté conjoint, rattaché à la future direction du *Direction de l'innovation, du numérique et de la recherche en santé* avec un mandat de 5 ans et un budget dédié. Ce secrétariat sera l'interlocuteur unique du PFMG à l'international. Un comité de pilotage des Données supervisera en son sein, la gouvernance des données du CAD et des LBM-FMG, la conformité RGPD et EHDS, et la politique IA.

[29] Le sujet de l'IA mérite un traitement particulier, parce qu'il conditionne la compétitivité et la souveraineté de la France à un horizon de dix ans : l'intelligence artificielle appliquée à la génomique. L'IA n'est en effet pas un outil accessoire du PFMG-V2. Elle en est une colonne vertébrale :

[30] Au niveau de la prescription d'abord : il n'existe pas de système de prescription national unifié entre les deux LBM-FMG et les prescripteurs, et les données phénotypiques sont saisies dans des

formats hétérogènes. Or la qualité du phénotypage HPO[3], la description standardisée des symptômes du patient, a un impact direct sur la priorisation des variants causaux. Des LLM[4] spécialisés sur les données médicales françaises peuvent extraire automatiquement ces termes depuis les comptes-rendus existants, réduire la charge administrative des prescripteurs et améliorer la pertinence des résultats. Ce n'est pas de la recherche fondamentale, c'est une application disponible, que le rapport préconise de déployer.

[31] Au niveau des LBM-FMG ensuite : l'interprétation des variants est aujourd'hui une tâche manuelle, chronophage, dépendante de l'expertise et de la disponibilité individuelle de biologistes rares. Des outils d'aide à la classification et à la reclassification des variants de signification incertaine (VSI) qui représentent une part croissante des résultats rendus, permettraient d'homogénéiser les pratiques, de réduire les délais et d'alléger la charge cognitive des biologistes. La qualification réglementaire de ces outils au titre du règlement IVDR est une contrainte réelle mais surmontable, à condition d'anticiper.

[32] Au niveau du CAD enfin : l'IA appliquée à la réanalyse périodique des dossiers en impasse représente probablement le gain médical le plus immédiat que nous pouvons offrir aux patients. Des études australiennes ont montré qu'une réanalyse systématique des dossiers sans diagnostic permet un surplus diagnostique de 23 %. Appliqué à la cohorte française, ce chiffre représente des centaines de familles et de patients atteints de cancers et d'hémopathies par an qui obtiendraient enfin une réponse sans un seul nouveau séquençage.

[33] Le PFMG2025 a intégré la dimension éthique dès sa conception mais l'élargissement vers le diagnostic prénatal et le dépistage en population générale ouvre un espace bioéthique d'une autre nature et d'une autre ampleur : quelles découvertes restituer en routine, comment articuler droit de savoir et droit de ne pas savoir, qui porte la responsabilité de la réinterprétation d'un variant dont la signification clinique évolue ?

[34] Dans le contexte de la future loi de bioéthique, le comité consultatif national d'éthique (CCNE) devra être saisi pour étudier la problématique d'un consentement dynamique, actualisable dans le temps, assorti d'un portail de transparence.

[35] La génomique dépasse les frontières nationales : la puissance diagnostique d'une base de variants dépend directement de sa taille. Le projet « *Genome of Europe* », qui vise à constituer une cohorte de référence paneuropéenne, est une priorité stratégique à condition que la participation française soit représentative, notamment en intégrant les populations d'outre-mer aujourd'hui sous-représentées dans les bases de variants françaises et européennes.

[36] Pour de plus en plus de patients, les examens génétiques vont s'intégrer dans les pratiques courantes, entraînant une transformation profonde vers une médecine personnalisée. Voilà pourquoi un second plan de médecine génomique doit succéder à la « phase socle » du PFMG2025 pour entrer dans une « phase d'approfondissement », de consolidation, d'élargissement et de confiance.

[3] Ontologie du phénotype humain (HPO) L'ontologie du phénotype humain est une base de données qui fournit un vocabulaire standardisé des anomalies phénotypiques rencontrées dans les maladies humaines

[4] Un grand modèle de langage (Large Language Model, LLM) est un modèle d'apprentissage automatique capable de comprendre et générer des textes en langage humain.

RECOMMANDATIONS DE LA MISSION

n°	Recommandation	Priorité	Autorité responsable	Échéance
Poursuivre la dynamique de la médecine génomique				
1	Lancer un deuxième *Plan France Médecine Génomique* formalisant les objectifs et actions attendus à 5 ans	1	MS/MESR/DIRNS/DGRI	2027
2	Refonder la gouvernance du PFMG	1	DIRNS/DGRI	2026
3	Unifier les deux GCS, en gardant les sites actuels pour assurer la continuité du service, ou, a minima, unifier les deux systèmes d'assurance qualité, les logiciels de prescription, les chaines de traitement et d'interprétation bio-informatiques et définir la répartition territoriale des sites conventionnés en recherche « multi-omique »	2	DIRNS/ARS IDF/AURA	2027
4	Conférer au CRefIX un statut d'autorité normative opposable sur les pipelines du PFMG2 permettant de couvrir l'ensemble des briques techniques du parcours pangénomique, y compris les exigences réglementaires européennes MDR/IVDR et RIA	2	DIRNS/DGRI	2027
5	Fixer contractuellement dans le plan d'activité du GIP-CAD pour 2026–2027 le versant soin comme livrable prioritaire : Initier rapidement les travaux avec la CNIL pour mettre en place une méthodologie de référence permettant de répondre aux besoins des cliniciens médecins et biologistes ; Déployer l'infrastructure de recherche attendue (supercalculateur, connexion SNDS, interopérabilité EHDS) condition *sine qua non* de compétitivité internationale et de respect des engagements européens	1	CA CAD	2027
Développer les compétences et la formation				
6	Pour le DES de génétique médicale et le DES d'anatomie et cytologie pathologiques, faciliter pour les internes de génétique l'autorisation d'exercice de la biologie médicale dans un domaine restreint (la génétique) en vue de l'obtention des agréments	1	MS/MESR	2027
7	Créer un statut d'interprétateur scientifique en génomique humaine (ISGH)	1	MS/MESR	2028
8	Prendre en compte une année de Formation de Spécialité Transversale et/ou l'année de Docteur junior comme année d'expérience permettant de répondre aux dispositions du L. 6213-2-1 pour la médecine génomique	1	MS/MESR	2028

n°	Recommandation	Priorité	Autorité responsable	Échéance
9	Augmenter au regard des évolutions des prescriptions le nombre des conseillers en génétique (CG) et chargés de parcours génomique (CPG), et structurer un cadre d'emploi stable, attractif pour les CG et en anticipant les évolutions du métier pour les CPG	1	MS/MESR	2028
10	Former davantage de professionnels dans le champ de la génomique et assurer l'implication effective des acteurs de l'enseignement supérieur et de la recherche, y compris ceux spécialisés en intelligence artificielle, dans le développement de formations adaptées aux enjeux de la génomique humaine	2	MS/MESR	2028
Soutenir un écosystème industriel autour de l'IA appliquée à la génomique				
11	Mettre en place des appels à projets thématiques dans le domaine de l'IA appliquée à la génomique	2	DIRNS/DGRI	2027
16	Mettre en place un pilotage national dédié à l'IA pour la médecine génomique, adossée à l'écosystème académique existant et dotée d'un mandat clair vis-à-vis des LBM-FMG et du CAD	1	DIRNS/DGRI	2027
Consolider le lien avec la recherche				
12	Structurer une approche globale des sciences humaines et sociales (SHS) et de la génomique	2	DIRNS/DGRI	2027
13	Créer un comité scientifique et éthique de la recherche du PFMG	1	DIRNS/DGRI	2026
14	Clarifier le processus de décision de poursuite d'un projet pilote ainsi que les modalités de sélection, sur un mode compétitif, et de financement d'éventuels futurs projets pilotes	1	DIRNS/DGRI	2027
15	Poursuivre l'étude SEQOGEN en mettant en œuvre un suivi longitudinal, afin de mesurer les effets réels du séquençage sur les parcours de soins et de comparer les stratégies pangénomiques ou par panels ; intégrer le suivi post PFMG tous les six mois et les notions d'accès à des essais cliniques en oncohématologie	1	DIRNS/DGRI	2027
Intégrer durablement la génomique dans le système de santé				
17	Déployer les nouvelles pré-indications au regard de l'augmentation des capacités d'interprétation disponibles	1	DIRNS/DGRI	2027
18	Initier dès à présent les travaux préparatoires nécessaires aux évolutions requises par la médecine génomique dans le cadre de la révision de la loi de bioéthique	1	ABM /DIRNS/DGRI/ DGS/CCNE	2027
19	Aligner les dispositifs RIHN/LAHN et PFMG dans une logique unifiée en instituant un référentiel national de tests génomiques (RNTG) opposable, soutenu par une e-prescription nationale avec contrôle de conformité	2	DIRNS/DSS/DGOS/HAS	2027

n°	Recommandation	Priorité	Autorité responsable	Échéance
Renforcer la dimension européenne				
20	Au vu des enjeux nationaux et européens, la mission recommande de mener un projet spécifique de type POPGEN intégrant l'ensemble des DROM et de prendre l'attache des gouvernements de la Polynésie Française et de la Nouvelle Calédonie pour étudier les conditions de faisabilité d'une approche équivalente	1	DIRNS/DGRI	2027
21	Mettre en place un comité de pilotage de la conformité aux cadres réglementaires UE pour le PFMG2 (CPR-PFMG2), doté d'un mandat explicite, d'un calendrier et de ressources *ad hoc*	1	DIRNS/DGRI	2026

SOMMAIRE

SYNTHESE **5**

RECOMMANDATIONS DE LA MISSION **9**

RAPPORT **15**

1 UN PLAN INITIAL TRES AMBITIEUX ET INEDIT AU NIVEAU INTERNATIONAL **15**

1.1 LA GENESE DU PLAN CONFIEE A L'ALLIANCE NATIONALE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE (AVIESAN) 15

1.2 DES OBJECTIFS PRIORITAIREMENT ORIENTES VERS LE SOIN 16

2 UN BILAN SUBSTANTIEL MAIS INEGAL **17**

2.1 LA MISE EN PLACE INACHEVEE DES INFRASTRUCTURES NATIONALES 17

2.1.1 Deux laboratoires nationaux opérationnels, mais des difficultés organisationnelles persistantes *18*

2.1.2 Une montée en charge du CRefIX tardive par rapport aux besoins des LBM-FMG *25*

2.1.3 Une mise en œuvre non aboutie du Collecteur Analyseur de Données (CAD) *26*

2.2 LA STRUCTURATION D'UN PARCOURS DE SOINS GENOMIQUE DANS UN CADRE ETHIQUE SECURISE 30

2.2.1 La création d'un parcours patient spécifique en médecine génomique *30*

2.2.2 Le déploiement du plan accéléré par la création de postes de chargés de parcours génomique, mais leur pérennité doit être interrogée *30*

2.2.3 Les pré-indications cliniques constituent l'outil central de régulation de l'accès aux examens pangénomiques mais leur articulation avec le RIHN doit être interrogée *31*

2.2.4 Un dispositif éthique intégré dès la conception du plan, mais non finalisé *32*

2.3 UNE FILIERE INDUSTRIELLE ABSENTE DU PFMG2025 36

2.4 UN BILAN TERRITORIAL DES PRESCRIPTIONS TRES DIFFERENCIE 37

2.4.1 Des inégalités territoriales persistantes, principalement pour la cancérologie *37*

2.4.2 Un accès au PFMG qui tend à se restreindre en cancérologie pour l'ensemble des DROM *38*

2.4.3 Un bilan très différencié des prescriptions par rapport à la cible initiale *39*

2.5 LES RESULTATS SCIENTIFIQUES DU PLAN OBERES PAR LE RETARD DES FINANCEMENTS ET LES DIFFICULTES D'ACCES AUX DONNEES 40

2.5.1 Les projets pilotes et leurs résultats *40*

2.5.2 SEQOGEN : un dispositif d'évaluation structurant mais encore incomplet *41*

2.6 UNE IMPLICATION ACTIVE ET RECONNUE DE LA FRANCE DANS LES INITIATIVES EUROPEENNES GRACE AU PFMG 43

2.7 LE RESPECT DU CADRE BUDGETAIRE PREVU 43

2.8 LES LIMITES OBSERVEES DANS LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN 44

2.8.1 Un déficit structurel de biologistes interprétateurs *44*

2.8.2 Une gouvernance complexe et insuffisamment pilotée *45*

2.8.3 La complexité de la mise en œuvre d'un projet de recherche en génomique *48*

2.9 UNE FEUILLE DE ROUTE PARTIELLEMENT RESPECTEE 48

3 LES NOUVEAUX ENJEUX DE LA MEDECINE GENOMIQUE **50**

3.1 LES NOUVEAUX ENJEUX DU CONTEXTE EUROPEEN 50

3.2 LE CONTEXTE INTERNATIONAL 52

3.3 LES ENJEUX MEDICAUX DU PARCOURS DE SOINS 54

3.4 LES ENJEUX DE L'ORGANISATION TERRITORIALE DES PLATEFORMES DE SEQUENÇAGE 54

3.4.1 L'analyse des charges conduit à un surcoût annuel estimé au minimum de 8 M€ par nouveau laboratoire pour le modèle fédéré autonome ... 55
3.4.2 La création d'un nouveau LBM-FMG ne réduirait pas les délais d'interprétation ... 56
3.4.3 Les capacités actuelles des LBM-FMG sont mobilisées à hauteur de 60 % ... 56
3.5 DE NOUVEAUX ENJEUX SCIENTIFIQUES ET MEDICAUX PORTES PAR UNE DYNAMIQUE D'INNOVATION ... 56
3.6 L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE AU SERVICE DE LA MEDECINE GENOMIQUE ... 58
3.6.1 La nécessité d'une approche globale ... 58
3.6.2 Les traitements bio-informatiques du PFMG opèrent dans un environnement réglementaire très contraint ... 59
3.7 UN MODELE ECONOMIQUE DUAL DU PARCOURS DE SOINS GENETIQUE HOSPITALIER ... 60
3.7.1 Plusieurs types de dysfonctionnements ont été identifiés ... 60
3.8 LE DEFI DU DEVELOPPEMENT DES RESSOURCES HUMAINES : LES QUESTIONS LIEES A LA QUALIFICATION A INTERPRETER ET A LA FORMATION COMME OUTIL CLEF ... 61
3.8.1 Les ressources médicales dans le domaine de la génétique dont d'ores et déjà insuffisantes par rapport aux besoins ... 61
3.8.2 L'autorisation d'exercice en biologie médicale est aujourd'hui un facteur limitant dans la capacité d'interprétation et un frein dans l'accès au soin ... 62
3.9 LES ENJEUX ETHIQUES ET SOCIETAUX DE LA GENOMIQUE VONT SE DEPLACER SUR UN CHAMP PLUS LARGE ... 62
4 LES RECOMMANDATIONS POUR UN 2IEMEPFMG ... 65
4.1 POURSUIVRE LA DYNAMIQUE ENCLENCHEE PAR LE PFMG 2025 ... 65
4.2 REFONDER LA GOUVERNANCE NATIONALE ... 66
4.3 CONSOLIDER LES INFRASTRUCTURES NATIONALES ... 69
4.3.1 Unifier les LBM-FMG en conservant les 2 sites et définir la répartition territoriale des sites conventionnés en recherche multi-omique ... 69
4.3.2 Conférer un rôle d'autorité normative au CRefIX ... 71
4.3.3 Séquencer et budgéter séparément les deux missions principales du CAD ... 71
4.4 DEVELOPPER LES COMPETENCES ET LA FORMATION ... 72
4.4.1 Pour les généticiens médicaux et pathologistes, faciliter l'accès à l'exercice de biologie médicale 72
4.4.2 Lever l'exclusion réglementaire pour les scientifiques impliqués et reconnus en génomique ... 73
4.4.3 Comptabiliser l'année de Docteur Junior comme année d'expérience en biologie médicale pour la médecine génomique ... 73
4.4.4 Couvrir le besoin en conseillers génétiques et en chargés de parcours génomique ... 74
4.4.5 Les objectifs du PFMG 2025 en termes de formation n'ont pas été adaptés à aux évolutions du champ de la génomique ... 75
4.5 METTRE EN PLACE ET SOUTENIR UN ECOSYSTEME INDUSTRIEL DANS LE DOMAINE DE L'IA APPLIQUEE A LA GENOMIQUE ... 75
4.6 CONSOLIDER LE LIEN AVEC LA RECHERCHE ... 77
4.6.1 Structurer une approche globale des sciences humaines et sociales (SHS) dans le domaine de la médecine génomique ... 77
4.6.2 Simplifier les contraintes liées au dépôt des projets en vue d'accéder aux données ... 77
4.6.3 Capitaliser sur les projets pilotes ... 78
4.6.4 Etendre SEQOGEN avec un projet longitudinal ... 78
4.7 METTRE EN PLACE UN PILOTAGE NATIONAL DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE APPLIQUEE A LA GENOMIQUE ... 79
4.8 INTEGRER DURABLEMENT LA GENOMIQUE DANS LE SYSTEME DE SANTE ... 81
4.8.1 Une extension progressive des pré-indications du PFMG au regard des ressources humaines et financières disponibles ... 81
4.8.2 La nécessaire préparation à la future loi de bioéthique ... 82

4.8.3 La nécessaire articulation entre le RIHN/LAHN et les pré-indications du PFMG 82
4.9 RENFORCER LA DIMENSION EUROPEENNE 83
4.9.1 La contribution au Genome of Europe : un enjeu de représentativité qui devra inclure les DROM 83
4.9.2 La nécessaire mise en place d'un pilotage unifié de la conformité aux cadres réglementaires européens 84
LISTE DES ANNEXES 86
ANNEXE 1 : GLOSSAIRE, NOTIONS DE GENOME HUMAIN ET DE SEQUENÇAGE 87
ANNEXE 2 : MEDECINE GENOMIQUE 96
ANNEXE 3 : BILAN D'ACTIVITE PFMG 2025 100
ANNEXE 4 : PRE-INDICATIONS ET ARBRES DECISIONNELS DES EXAMENS GENETIQUES 102
ANNEXE 5 : EVOLUTIONS EN TECHNOLOGIE DU SEQUENÇAGE ET NOUVEAU CADRE POUR L'INDUSTRIE 109
ANNEXE 6 : PROJETS PILOTES DU PFMG2025 115
ANNEXE 7 : INITIATIVES EUROPEENNES ET REGLEMENTATION 119
ANNEXE 8 : LE BILAN DES OBJECTIFS ET MESURES DU PFMG 2025 122
ANNEXE 9 : LES PREMIERS ELEMENTS DE COUTS DES LBM-FMG 133
ANNEXE 10 : L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE AU SERVICE DE LA MEDECINE GENOMIQUE 141
ANNEXE 11 : COMPETENCES ET FORMATION 152
ANNEXE 12 : GOUVERNANCE DU PFMG-V2 163
ANNEXE 13 : ANNEXE BUDGETAIRE 170
LISTE DES PERSONNES RENCONTREES 174
LETTRE DE MISSION DES INSPECTIONS GENERALES 182

RAPPORT IGAS

Le génome humain, c'est-à-dire l'ensemble de l'information génétique d'une personne contenue dans chacune de ses cellules, et dont le support est l'ADN organisé en 46 chromosomes, comporte 3 milliards de paires de bases, avec 1 millions de différences entre deux individus (y compris H/F). La différence de susceptibilité aux maladies est en grande partie inscrites dans les gènes mais aussi soumises à l'environnement. Un examen pangénomique effectue l'analyse par séquençage de la totalité des données du génome. Le périmètre du PFMG recouvre le **diagnostic des maladies rares** dont près de 80 % sont d'origine génétique (moins d'une personne sur 2000, 4,5 % de la population française, 7 à 8000 maladies rares), l'**oncogénétique**, spécialité qui étudie les prédispositions génétiques au cancer, les cancers constitutionnels et **le cancer somatique**, lorsque les modifications génétiques dans les cellules ou les tissus de l'organisme, surviennent au cours de la vie d'une personne et ne sont donc pas héritées de ses parents.

1 Un plan initial très ambitieux et inédit au niveau international

1.1 La genèse du plan confiée à l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé[5] (Aviesan)

[38] Le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025) trouve son origine au mitan des années 2010 dans un contexte de transformations rapides des technologies, des coûts et des délais de séquençage du génome (voir l'annexe Génome et séquençage), et dans l'émergence de stratégies nationales de médecine de précision dans plusieurs pays.

[39] Face à ces évolutions, les pouvoirs publics français ont engagé une réflexion stratégique sur la place de la génomique dans le système de santé français. En avril 2015, le premier ministre a chargé le Pr Yves Lévy de proposer une stratégie nationale permettant d'organiser l'accès au séquençage génomique et de structurer le développement d'une médecine génomique en France.

[40] La démarche échelonnée, entre octobre 2015 et mars 2016, a reposé sur la constitution de groupes d'experts pluridisciplinaires réunissant chercheurs, cliniciens, représentants des administrations, agences publiques et industriels du secteur des biotechnologies et du numérique, a conduit à l'élaboration du Plan France Médecine Génomique 2025, présenté en 2016[6].

[41] Le plan visait à en premier lieu à introduire la médecine de précision dans le parcours de soins courant en garantissant un accès équitable aux examens pangénomiques pour les patients atteints de maladies rares, de cancers et d'affections oncogénétiques, mais également à structurer une filière nationale de génomique et à développer des infrastructures permettant de produire et d'analyser des données génétiques à grande échelle.

[5] L'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) était une Alliance thématique de recherche créée le 8 avril 2009 dans le cadre de la Stratégie nationale pour la recherche et l'innovation (SNRI), qui identifiait la santé, l'alimentation et les biotechnologies comme un de ses trois axes de développement prioritaires.

[6] Le Plan France Médecine Génomique 2025 a été remis le 22 juin 2016 au Premier ministre Manuel Valls, par Yves Lévy, président directeur général de l'Inserm et Président de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan).

[42] Ces objectifs étaient très ambitieux, et inédits, à cette date, au niveau international dans la mesure où les stratégies des autres pays étaient orientées sur la recherche. Dans le cadre du soin, la génétique moléculaire française était alors limitée au séquençage de certains gènes, et ne permettait pas un accès, hors programme de recherche, au séquençage du génome entier. Pour les patients atteints de cancers, les panels de gènes étaient réalisés par les plateformes de génétique moléculaire et les laboratoires d'oncogénétique constitutionnelle mis en place dans la continuité des plans Cancer successifs. Pour les maladies rares, les plans nationaux maladies rares (PNMR) avaient soutenu des laboratoires régionaux de génétique constitutionnelle.

[43] Le plan s'inscrivait dans une logique spécifique au modèle français, reposant sur une articulation étroite entre le système de soins, la recherche biomédicale et les infrastructures scientifiques. L'objectif était notamment de faciliter l'intégration des avancées scientifiques dans la pratique médicale et de garantir un accès équitable aux analyses génomiques sur l'ensemble du territoire.

[44] La genèse du plan visait donc à répondre à des enjeux scientifiques, économiques et stratégiques en considérant que le développement de la médecine génomique représentait à la fois un levier d'amélioration de la prise en charge des patients, un moteur d'innovation biomédicale et un domaine stratégique dans lequel la France devait se positionner face à la concurrence internationale dans le domaine de la médecine de précision.

1.2 Des objectifs prioritairement orientés vers le soin

[45] Contrairement aux exemples étrangers mis en place en 2016 qui étaient principalement orientés sur la recherche, le plan français visait donc en premier lieu à améliorer la prise en charge des patients, en particulier dans les domaines des maladies rares et de la cancérologie. L'objectif majeur du plan visait ainsi à intégrer progressivement ces analyses génomiques dans le parcours de soins et à en garantir l'accès sur l'ensemble du territoire.

[46] Les priorités étaient principalement axées sur la génomique constitutionnelle, pour privilégier le champ des maladies rares et de l'oncogénétique et sur la génomique somatique/tumorale sur le champ de la cancérologie (voir annexe 1 Glossaire, notions de génome et séquençage).

[47] A contrario, la pharmacogénomique, la nutrigénomique, la toxicogénomique, la métagénomique, l'épigénomique, et la génomique fonctionnelle (voir annexe 1 Glossaire, notions d génome et séquençage), qui fait par ailleurs l'objet d'un soutien dans le cadre de l'actuel plan national maladies rares 4 (PNMR4), n'ont pas fait partie du périmètre du PFMG.

[48] La mission relève que ce choix était très convergent avec les programmes en cours dans les autres pays à cette date, à l'exclusion de la pharmacogénomique qui était déjà intégrée dans le programme « *All of us* » des Etats-Unis [7].

[49] Au-delà de cet objectif médical, le PFMG2025 répondait également à un enjeu scientifique majeur. L'exploitation des données génomiques à grande échelle constituant un levier important pour la recherche biomédicale via la compréhension des mécanismes des maladies, la mise en place d'infrastructures dédiées au séquençage et à l'analyse des données génétiques visait, en particulier, à favoriser la production et la valorisation de ces données dans le cadre de projets de recherche (voir annexe 2 Emergence de la médecine génomique).

[7] *Estonien Genome Project* en a fait un axe majeur seulement à partir de 2018

[50] Le plan poursuivait également des objectifs économiques et stratégiques. Le développement de la médecine génomique pouvait représenter en effet un domaine d'innovation majeur pour les biotechnologies et la santé numérique. Les pouvoirs publics avaient ainsi souhaité favoriser l'émergence d'une filière nationale associant les acteurs de la recherche, du système de santé et de l'industrie, tout en réduisant les risques de dépendance technologique vis-à-vis d'acteurs étrangers.

[51] La mise en œuvre de cette stratégie soulevait toutefois plusieurs défis. L'intégration de la génomique dans les pratiques cliniques nécessitait en particulier la mise en place d'infrastructures technologiques complexes, l'adaptation des organisations hospitalières et le développement de compétences spécialisées en génétique et en bio-informatique. Elle supposait également de répondre à des enjeux éthiques liés à l'utilisation et à la protection des données génétiques.

2 Un bilan substantiel mais inégal

2.1 La mise en place inachevée des infrastructures nationales

Schéma 1 : Organisation générale du PFMG2025

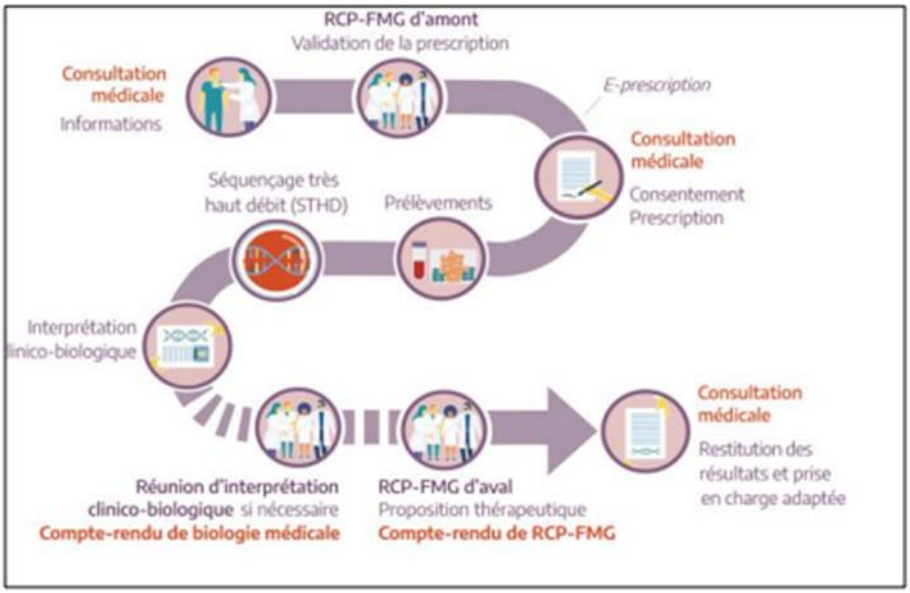
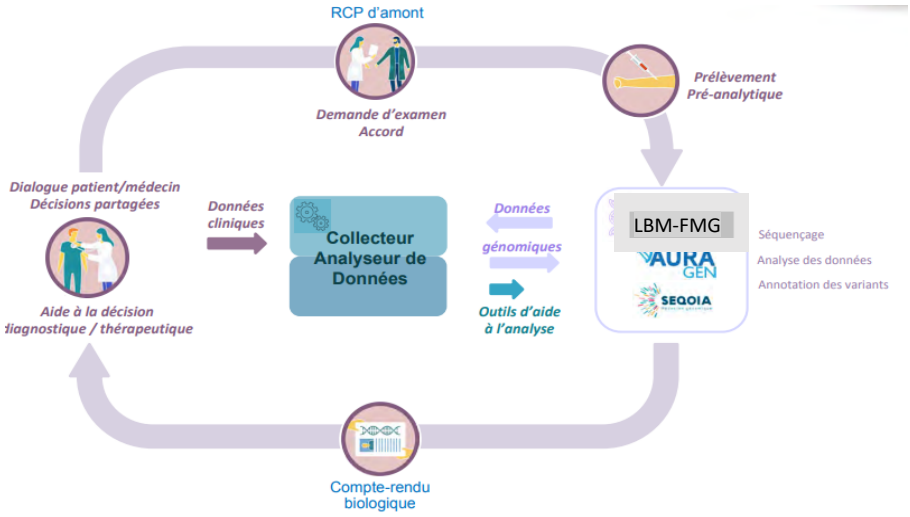


Schéma 2 : Parcours patient PFMG 2025, Source Rapport d'activité PFMG



2.1.1 Deux laboratoires nationaux opérationnels, mais des difficultés organisationnelles persistantes

2.1.1.1 Le choix très structurant d'une forte concentration des laboratoires de biologie médicale (LBM-FMG) dédiés aux analyses pangénomiques

[52] Le PFMG2025 a retenu un modèle fondé sur la structuration et le financement d'une capacité nationale de deux seuls laboratoires de biologie médicale [8][9] (LBM-FMG) dédiés aux analyses pangénomiques à haut débit.

[53] AURAGEN[10] et SeqOIA[11] couvrent ainsi l'ensemble du territoire national, incluant les DROM, la répartition de la prise en charge des examens sur l'un ou l'autre des LBM-FMG se faisant en fonction de la localisation du prescripteur (schéma 2) afin d'assurer une équité d'accès et s'appuie sur des réseaux de biologistes agréés pour l'interprétation des résultats. Les deux plateformes assurent ainsi la réalisation des examens pangénomiques pour l'ensemble du territoire national, y compris les départements et régions d'outre-mer. Des contrats *ad hoc* ont été négociés à cette fin entre chaque LBM et chaque établissement prescripteur de leur ressort territorial afin de préciser les modalités organisationnelles liées aux prescriptions, aux prélèvements, au transport, au partage des données et à l'accès aux comptes rendus de biologie médicale.

Schéma 3 : Répartition géographique AURAGEN/SEQOIA selon les prescripteurs.



Source : Bilan d'activité du PFMG 2025

[54] Ce choix, contraire au modèle initial envisagé par le plan qui visait 12 plateformes, résulte d'une procédure de sélection faite par un jury international sur la base des réponses à un appel à candidatures[12] lancé par le ministère chargé de la santé en 2017 et rompt, de fait, avec une logique de dispersion des capacités hospitalières. Il s'explique principalement par une volonté de massifier les volumes afin d'atteindre une échelle industrielle via une masse critique d'activité et minimiser ainsi les coûts unitaires de séquençage.

[8] Le choix d'un statut de laboratoire de biologie médicale au sens du CSP constitue un point de solidité : il impose des exigences de qualité, la production d'un compte rendu biologique opposable et une logique d'accréditation

[9] Le calendrier initial prévoyait l'installation de 3 LBM/ an entre 2016 et 2020, soit 12 LBM opérationnels en 2020

[10] AUvergne Rhône-Alpes GENomique

[11] SeqOIA (Sequencing Omics, Information Analysis)

[12] Instruction N° DGOS/PF4/DGS/DSS/2016/391 du 19 décembre 2016. 10 projets se sont portés candidats

[55] Cet arbitrage visait également, en facilitant la standardisation des procédures et en consolidant une expertise technique et médicale nationale, à faciliter la mise en place de protocoles de séquençage homogènes, de pipelines bio-informatiques communs et de critères communs d'interprétation dans le soin et leur réutilisation pour la recherche.

[56] A contrario, la pluralité de LBM-PFMG initialement prévue aurait pu apporter des gains en termes de résilience, d'innovation organisationnelle et d'ancrage territorial. En effet, des capacités réparties sur plusieurs sites peuvent en théorie limiter les risques de goulots d'étranglement, réduire la dépendance à un petit nombre d'acteurs et favoriser l'adaptation aux spécificités cliniques locales.

[57] Toutefois et indépendamment des surcoûts, ces bénéfices n'auraient pu se matérialiser que si les LBM-FMG avaient pu partager des mêmes standards techniques, des formats de données et de protocoles identiques ce qui n'a pas été jugé possible au moment du choix. En effet, et à défaut, la fragmentation en 12 entités fédérées initialement projetée aurait réduit les économies d'échelle et affaibli les effets de réseau associés à l'agrégation des données.

[58] L'organisation du soin qui découle du choix de deux LBM-FMG repose donc sur une séparation fonctionnelle entre, d'une part, les établissements prescripteurs et lieux de prise en charge des patients (principalement les CHU et CLCC) et, d'autre part, les 2 LBM-FMG, qui concentrent les équipements, les compétences bio-informatiques et, à la date des travaux de la mission, les infrastructures de stockage de données[13] contrairement au plan initial.

[59] *In fine*, le modèle français visait ainsi à combiner une logique industrielle avec une logique clinique centrée sur l'adaptation au cas par cas et la proximité avec le patient. Cette hybridation constitue à la fois la force et la fragilité du dispositif : elle permet de mutualiser des ressources rares, mais crée des interfaces organisationnelles nombreuses, sources potentielles de pertes d'efficience.

2.1.1.2 Une montée en charge de l'activité plus lente que prévue en raison d'une sous-estimation de l'ampleur des travaux à réaliser

[60] Les deux laboratoires[14,15] ont été juridiquement constitués en 2017 sous forme de groupements de coopération sanitaire (GCS)[16] qui permettent d'associer plusieurs établissements hospitaliers et centres de lutte contre le cancer afin de mutualiser les infrastructures de séquençage, les expertises cliniques et biologiques et les capacités bio-informatiques.

[61] Ils ont acquis leurs premiers équipements de séquençage en 2018 via des marchés publics groupés[17], recruté des équipes techniques et médicales, organisé conjointement la logistique nationale des transports des prélèvements, obtenu les autorisations réglementaires des ARS Ile de France et Auvergne Rhône-Alpes en 2019[18], date à laquelle les premiers prélèvements ont commencé à être traités[19].

[62] Ce délai pourrait paraitre long, mais les travaux de la mission montrent que ces difficultés de montée en charge des LBM-FMG traduisent moins des dysfonctionnements que des contraintes

[13] Dans le plan initial, le CAD aurait du assurer le stockage et la conservation des données dès 2020

[14] AURAGEN regroupe ainsi les quatre CHU et deux centres de lutte contre le cancer de la région Auvergne-Rhône-Alpes L'institut de cancérologie de la Loire, membre fondateur initial, a fusionné avec le CHU de Saint Etienne au 1er janvier 2022

[15] SeqOIA associe l'AP-HP, l'Institut Curie et Gustave Roussy

[16] Voir articles L6133-1 à 10 du code de la santé publique

[17] Les deux GCS ont donc les mêmes équipements de séquençage

[18] Voir articles R1131-6 à R1131-8 du code de la santé publique

[19] L'activité a toutefois été interrompue temporairement en 2020 en raison de la pandémie de COVID-19

cumulatives, inhérentes à la nature innovante du dispositif, de nature organisationnelle, réglementaire, technique et humaine, qui ont eu un impact direct sur les délais des comptes-rendus, l'homogénéité des pratiques et la capacité d'interprétation biologique :

- Contraintes réglementaires et ressources humaines : Le cadre de la biologie médicale génomique est restrictif : seuls les biologistes médicaux autorisés spécifiquement peuvent interpréter et signer les comptes rendus, de même que les généticiens médicaux autorisés, excluant scientifiques expérimentés et pathologistes, ce qui limite fortement le vivier de compétences mobilisables. Selon les auditions de la mission, il convient de relever qu'en 2016, moins d'une dizaine de biologistes étaient en mesure au niveau national de produire ce type de comptes rendus. Pour remédier à ces difficultés, des travaux ont été menés par la DGOS pour permettre le recours à des biologistes extérieurs aux GCS et pour définir des modalités nationales de défraiement. Les GCS des LBM-FMG ont ensuite établi des conventions avec les établissements employeurs des biologistes concernés et compensent leur mobilisation par un financement au compte rendu à hauteur de 460€. Néanmoins, la mission relève que les conventions permettant de solliciter des experts hors AURAGEN/SeqOIA n'ont abouti qu'en 2021, laissant longtemps les LBM avec une capacité d'interprétation insuffisante ce qui a généré des retards dans les rendus initiaux des résultats et ce qui a incité certains cliniciens, à continuer à prescrire en dehors du PFMG (grands panels, exomes),
- Hétérogénéité des outils et des protocoles : Les outils d'interprétation initialement à la charge du CRefIX, n'étaient pas prêts au départ de la production des LBM-FMG et restent non harmonisés, ce qui complique le travail des biologistes agréés intervenant sur les deux plateformes,
- Le financement tardif du projet SEQOGEN[20] qui avait notamment pour objectif via une évaluation médico-économique et organisationnelle « *in itinere* », d'aider à la structuration et à l'optimisation des organisations n'a pas permis aux LBM-PFMG de bénéficier d'un accompagnement à leur montée en charge.

2.1.1.3 Une activité des LBM-FMG en forte dynamique mais très différenciée entre les maladies rares et le cancer

[63] Leur activité couvre trois grands domaines : les maladies rares, les cancers, et les prédispositions héréditaires au cancer (oncogénétique). Les analyses réalisées comprennent notamment le séquençage du génome constitutionnel pour les maladies rares, le séquençage du génome tumoral pour l'oncogénétique, de l'exome et du transcriptome en cancérologie, l'analyse parallèle du génome constitutionnel pour identifier des prédispositions génétiques.

[64] Pour les maladies rares, une seule technique est réalisée à partir d'un ou plusieurs échantillons de sang fournis au laboratoire pour une prescription/dossier (dans le cadre des pré-inscriptions retenues par le PFMG). Il s'agit du « *Whole Genome Sequencing* » (WGS), c'est-à-dire le séquençage complet du génome. Selon le matériel disponible, différentes combinaisons d'analyses sont possibles : WGS Trio (patient et parents) (C'est la combinaison cible et la plus fréquente), WGS Single ou Duo (patient seul +/- un parent), WGS Quatuor, Quintet ou Sextet (patient et apparentés)

[65] En cancérologie : 3 techniques sont réalisées à partir des 2 échantillons (un échantillon de tumeur congelée et un échantillon de sang servant de contrôle) fournis au laboratoire pour chaque prescription/dossier (dans le cadre des pré-indications retenues par le PFMG). Les 3 techniques sont le WGS tumoral (WGS-T), le *Whole Exome Sequencing tumoral* (WES-T) permettant de séquencer l'exome et le *Whole Transcriptome Sequencing* (WTS) aussi appelé « RNASeq » permettant de séquencer le transcriptome de la tumeur. L'échantillon servant de comparateur sain est un échantillon sanguin et est séquencé par WGS constitutionnel (WGS-C). Pour chaque prescription plusieurs combinaisons de

[20] SEQOGEN est un projet de recherche financé par la direction générale de l'offre de soins (DGOS)

techniques, sont possibles : WGS-C + WGS-T + WES-T + RNA-Seq (NB : C'est la combinaison cible et la plus fréquente), WGS-C + WES -T + RNA-Seq, WGS-C + WGS-T + WES-T, WGS-C + WES-T.

[66] Depuis leur mise en service, l'activité des plateformes s'inscrit dans une forte dynamique de montée en charge, soutenue par l'extension progressive des indications et des prescriptions cliniques[21], l'augmentation de leurs capacités de production[22] et du nombre de biologistes agrées.

[67] Au 31 décembre 2025, 58 211 prescriptions ont été effectuées et 44 165 comptes-rendus ont été remis aux prescripteurs, avec une progression constante depuis 2020 et 386 biologistes sont habilités à l'interprétation[23]. Près de 1 690 prescripteurs (médecins ou conseillers en génétique) issus de plus de 120 établissements de santé ont prescrit au moins un examen pangénomique (voir, en quatre schémas l'annexe 3 Bilan d'activité du PFMG2025).

[68] **De fait, compte tenu des éléments précédents, la mission relève que les LBM-PFMG ont donc séquencé environ 130 000 génomes humains.**

[69] L'évolution du nombre de prescriptions validées illustre ainsi une croissance régulière et soutenue (graphique 1, figure 1) et l'évolution du nombre de comptes-rendus remis aux prescripteurs reflète la même dynamique (graphique 1, figure 2).

Graphique 1 : Nombre de prescriptions et de comptes rendus

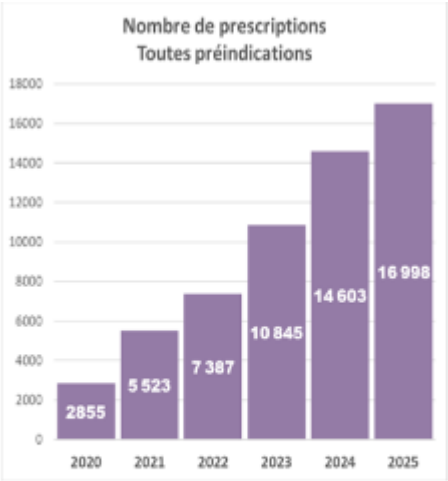


Figure 1 : Evolution du nombre de prescriptions entre 2020 et 2025

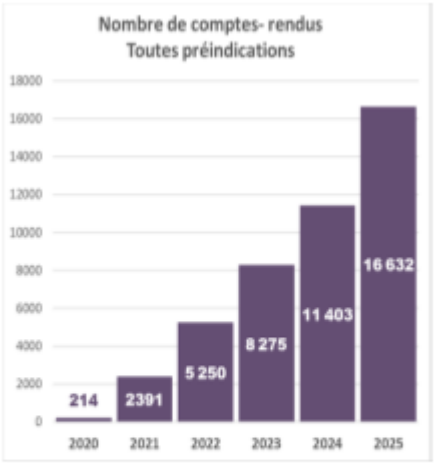


Figure 2 : Evolution 2020 2025 du nombre de comptes-rendus toutes pré-indications

Source : Rapport d'activité PFMG 2025

[70] La progression entre 2024 et 2025 est de +16 %, témoignant d'une accélération notable liée principalement à l'achat de nouveaux matériels. Parmi ces comptes-rendus, 79 % concernent les maladies rares et l'oncogénétique (34 892) et 21 % la cancérologie (9 273).

[21] Le nombre de pré-indications validées est passé de 12 en 2019 à 82 fin 2025

[22] Installation de nouveaux séquenceurs plus puissants en 2024

[23] 277 pour les maladies rares et 113 pour la cancérologie

[71] Néanmoins, la mission relève qu'en termes d'atteinte des objectifs initiaux, les prescriptions dans les maladies rares et l'oncogénétique représentent 74 % de la cible attendue en 2020, tandis que la cancérologie ne représente que 26 % de la cible, avec une répartition géographique encore très hétérogène sur le territoire[24].

[72] Pour les maladies rares et l'oncogénétique, la couverture du territoire est relativement homogène. Le nombre de prescriptions est au-delà de 50 % de la cible attendue dans plus de deux tiers du territoire. Depuis le début du PFMG2025, 48 % des prescriptions ont été adressées à AURAGEN et 52 % à SeqOIA.

[73] Les délais médians, initialement très longs, se sont considérablement améliorés au fil des années, notamment grâce à l'installation de nouveaux séquenceurs en 2024, mais restent conséquents mais dans un contexte de forte hétérogénéité selon les segments (cancérologie versus maladies rares) et selon les plateformes (AURAGEN versus SeqOIA).

[74] Si la cancérologie atteint désormais des délais compatibles avec les standards internationaux, la génétique constitutionnelle demeure marquée par des retards importants, traduisant des contraintes structurelles non résolues, principalement liées à l'interprétation clinico-biologique.

[75] Les données disponibles montrent que les délais de rendu en cancérologie sont relativement maîtrisés : environ 32 jours pour AURAGEN, entre 35 et 53 jours pour SeqOIA, avec une amélioration nette entre 2024 et 2025.

[76] Ces délais apparaissent globalement conformes aux cibles du plan (6 à 8 semaines) et traduisent une montée en maturité du dispositif dans ce champ.

[77] Ils doivent toutefois être nuancés par l'existence de délais amont significatifs (constitution du dossier, prélèvements), représentant jusqu'à 20 à 29 jours supplémentaires, ce qui réduit la performance globale du parcours patient.

[78] La situation est nettement plus dégradée dans le champ des maladies rares, avec des délais supérieurs à la cible initiale de 3 à 4 mois, et atteignant dans certaines indications près d'un an

[79] 31 décembre 2025, 386 biologistes sont habilités sur AURAGEN et/ou SeqOIA : 277 pour les maladies rares et l'oncogénétique, et 113 en cancérologie.

2.1.1.4 Le financement a rempli sa fonction initiale de création et de montée en charge des LBM-FMG, mais il atteint ses limites structurelles

[80] Le modèle de financement en vigueur repose sur des dotations ministérielles directement allouées aux LBM-FMG issues de l'ONDAM « Etablissements de santé », destinées à couvrir leurs coûts fixes et leurs charges d'exploitation (séquençage, bio-informatique, assurance qualité, coordination, transport des prélèvements, interprétation des biologistes, chargés de parcours génomique).

[81] Depuis 2018, le financement cumulé, par le ministère de la santé, s'élève à 125 M€ pour AURAGEN et 153 M€ pour SeqOIA, soit plus de 277 M€ au total pour les deux LBM-FMG selon la répartition ci-dessous.

[24] Les objectifs de volume du PFMG 2025 à l'horizon 2020 : Maladies rares : 20 000 patients/an, Cancers : environ 50 000 patients

[82] La mission relève sur ce point qu'au-delà des charges couvrant le séquençage des LBM au sens strict incluant le coût de transport des prélèvements, ces financements intègrent également la compensation aux établissements de santé concernés de la mobilisation des biologistes qui leur sont rattachés à hauteur de 460 € par dossier, des postes de chargés de parcours génomiques qui aident les prescripteurs à constituer les dossiers au prorata de l'activité et d'une partie des coûts liés aux prélèvements.

[83] La mission relève sur ce point que le financement forfaitaire alloué à hauteur de 460 € pourrait être modulé en fonction de la complexité des interprétations

Figure 1: Répartition 2018-2025 annuelle en euros des financements alloués aux LBM-PFMG

LBM-FMG	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL €
AURAGEN	18 435 317	18 023 919	5 620 500	10 000 000	11 499 961	8 500 000	26 000 000	27 000 000	**125 079 697**
SeqOIA	16 862 088	10 209 385	4 192 420	21 757 015	22 800 000	19 000 000	29 000 000	29 000 000	**152 820 908**

Source : DGOS

[84] Sur le plan de l'accès et de l'équité, ce financement par dotation découple entièrement l'accès au séquençage du prix réel pour la collectivité : dès lors qu'un patient relève d'une préindication, l'examen est aujourd'hui pris en charge sans coût pour l'établissement prescripteur et le patient.

[85] Contrairement aux panels de gènes qui relèvent du RIHN/LAHN, le séquençage génomique n'est pas donc financé à l'acte : l'accès est organisé par 82 préindications cliniques nationales[25].

[86] Cette logique d'accès universel sans reste à charge a permis de sécuriser la phase d'amorçage du séquençage du génome dans le système de soins français, et a, de fait, permis une couverture territoriale relativement homogène pour les maladies rares, mais qui demeure limitée en cancérologie pour des raisons non financières.

[87] Sur le plan économique, les dotations ont permis de financer des coûts fixes élevés (équipements lourds, maintenance, pipelines bio-informatiques, sécurisation des données) que le paiement à l'acte n'aurait pas couvrir de manière soutenable au stade initial de montée en charge. Ce modèle a permis également de la flexibilité, illustrée notamment par l'acquisition de nouveaux séquenceurs en 2024.

[88] Les LBM-FMG se rapprochent en effet d'une infrastructure essentielle à coûts fixes importants et coûts marginaux faibles : dans ce contexte de la mise en œuvre du PFMG, une dotation établie en fonction des capacités prévisionnelles était mieux adaptée qu'une tarification à l'acte classique, qui aurait risqué de sous-financer les infrastructures en cas de volumes inférieurs aux prévisions, ce qui est encore le cas aujourd'hui pour une capacité utilisée environ à 60 %.

[89] En synthèse, le financement actuel a donc rempli sa fonction initiale, sécuriser la création et la montée en charge des LBM-FMG, mais il atteint ses limites structurelles : il ne crée pas suffisamment d'incitations à la performance, ne couvre pas les coûts de coordination amont, et ne valorise pas les externalités informationnelles qui constituent pourtant une part essentielle de la valeur sociale du séquençage génomique.

[25] https://pfmg2025.fr/le-plan/indications-dacces-au-sequencage-genomique/

[90] En effet, indépendamment du patient concerné la valeur d'un séquençage est en partie cumulative : chaque génome séquencé enrichit la base de connaissance collective, améliore l'interprétation des variants et génère des externalités scientifiques et médicales à long terme.

2.1.1.5 Des limites organisationnelles persistantes

[91] Malgré ces avancées, plusieurs difficultés ont été identifiées :

[92] **Des délais d'interprétation encore importants** : Le nombre encore insuffisant d'interprétateurs, biologistes médicaux, généticiens, ou pathologistes agréés, continue à limiter la capacité d'analyse des données génomiques, en particulier en cancérologie, et allonge les délais de rendu des résultats ce qui peut conduire certains praticiens à continuer à prescrire des grands panels ou des exomes dans les pré-indications sélectionnées. Par ailleurs, les délais de préparation des prélèvements en amont des LBM-FMG, de l'ordre de 2 semaines, restent très élevés au regard des besoins cliniques.

[93] **Une organisation technique partiellement hétérogène** : Les séquenceurs des LBM-FMG sont identiques, mais les protocoles de séquençage, les outils d'interprétation et les systèmes de prescription diffèrent encore entre les deux LBM-FMG, ce qui complexifie le travail des biologistes agréés sur les deux laboratoires et ce qui compliquera à court terme l'harmonisation nationale et la réutilisation des données pour le soin et la recherche. De fait, et même si les différences sont minoritaires, elles peuvent entrainer une variabilité dans l'analyse des données génomiques, en particulier dans l'interprétation des variants.

[94] **Des circuits parallèles de diagnostic** : Face aux délais ou à la complexité organisationnelle, certains cliniciens recourent encore à des analyses génétiques réalisées hors du cadre du PFMG2025, notamment de celui des séquençages NGS en panels, qui font déjà l'objet d'une inscription au référentiel des actes innovants hors nomenclature[26] (RIHN 1.0 puis 2.0 depuis 2024). Autrement dit, les NGS en panels sont encore considérés comme des actes innovants en phase de test en vue d'une entrée dans le droit commun en cas d'évaluation favorable par la Haute Autorité de Santé -HAS). Ils bénéficient à ce titre d'une valorisation sous forme d'un forfait, fonction, pour les sujets qui nous concernent (entre autres) du nombre de « bases » analysées (RIHN N452, N453 et N454), allant de 882,90 euros à 2205,90 euros par examen, ce qui peut conduire à une succession d'actes non pertinents avant de prescrire un séquençage du génome entier.

[95] **Une complexité accrue non résolue du séquençage en cancérologie** : Indépendamment de la pertinence des pré-indications et des délais de rendu, le déploiement du séquençage pangénomique en cancérologie est freiné non par la technologie, mais par l'accès à un prélèvement tumoral exploitable dans des délais compatibles avec le soin. En effet, les prélèvements congelés, requis pour une qualité optimale, sont peu disponibles hors grands centres, alors que les prélèvements de tissus fixés au formol et inclus en paraffine (*Formalin-fixed paraffin-embedded*, FFPE), largement disponibles, présentent des taux d'échec plus élevés pour le séquençage génomique. De fait, la phase pré-analytique est encore insuffisamment structurée, sans doctrine nationale stabilisée, en raison notamment, dans le cadre initial du PFMG2025, d'une articulation insuffisante avec les pathologistes qui analysent la pièce tumorale, sélectionnent la zone tumorale pertinente, évaluent la qualité et la quantité disponible. Par ailleurs l'essor de la biopsie liquide (prise de sang), qui permet d'analyser plus

[26] Créé en 2015, le RIHN est un mécanisme dérogatoire et transitoire de prise en charge conditionné à la réalisation d'un recueil prospectif et comparatif de données pour valider l'efficacité clinique et l'utilité clinique et médico-économique de ces actes innovants

facilement les cellules tumorales et d'y détecter d'éventuelles mutations génétiques pour mieux adapter le traitement du patient, est à prendre en compte.

[96] En synthèse, malgré les limites précitées, les travaux de la mission montrent que la mise en place de AURAGEN et de SeqOIA a représenté une étape majeure dans l'intégration de la médecine génomique au système de santé français qui a permis de structurer une offre nationale de séquençage pangénomique et d'organiser un parcours de soins spécifique pour les patients atteints de maladies rares ou de cancers.

[97] Toutefois, la montée en charge de l'activité met en évidence des limites organisationnelles et des besoins accrus en compétences spécialisées. L'enjeu des prochaines années résidera dans la consolidation de ce dispositif, afin de garantir à la fois l'efficacité clinique, la soutenabilité économique et la cohérence nationale de la médecine génomique.

2.1.2 Une montée en charge du CRefIX tardive par rapport aux besoins des LBM-FMG

2.1.2.1 Des acquis réels

[98] Le CRefIX est une Unité Mixte de Service (UMS) constituée entre l'Inserm, le CEA et l'Inria, conventionnée en 2018 et hébergée au Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH) du CEA à Évry. Ses trois missions fondatrices étaient : (1) établir pour les LBM-FMG et le CAD des référentiels et standards de pratique clinique ; (2) contribuer au développement et à l'intégration d'innovations tout au long de la chaîne pangénomique ; (3) collaborer avec les acteurs publics et privés pour développer une filière industrielle française. Son financement initial repose sur des dotations ANR, arrivées à échéance en 2025.

[99] Ses principaux acquis peuvent se synthétiser dans le tableau suivant :

Domaine	Réalisations
Harmonisation initiale	Contribution à la définition des modalités de séquençage avec AURAGEN et SeqOIA. Recommandations publiées sur le site PFMG2025 visant à harmoniser les pratiques en phase de lancement.
Veille technologique	Évaluation continue des nouveaux séquenceurs (dont les séquenceurs de nouvelle génération installés dans les LBM-FMG en 2024). Veille sur les innovations en vue d'un transfert clinique : *long reads*, variants structuraux, ADN circulant, FFPE, mosaïcisme[27].
Interlocuteur industriel	Interlocuteur privilégié des industriels pour la présentation de solutions innovantes. Lien avec le Laboratoire National d'Essai. Participation au projet européen « *Genome Metrology* « (développement de méthodes et matériels de référence en oncologie de précision).
Projets pilotes	Évaluation de protocoles FFPE, développement d'un pré-fixateur à faible impact sur l'ADN (alternative au formaldéhyde). Projets sur le mosaïcisme, la MRD et les variants structuraux.

[27] Le mosaïcisme, correspond à la coexistence, chez un même individu, de deux ou plusieurs populations cellulaires de génotypes différents (caryotypes différents dans le cas du mosaïcisme chromosomique), toutes dérivées d'un même œuf fécondé. Dans le cas de maladie génétique, un individu peut avoir à la fois des cellules saines et des cellules présentant une anomalie génétique.

International	Participation au projet européen « *Genome Metrology* ». Liens avec les initiatives *1+MG et Genome of Europe* pour la standardisation des méthodes de référence.

2.1.2.2 Les principales difficultés identifiées

[100] La décision de mettre en place simultanément les LBM-FMG et le CRefIX, au lieu de créer le CRefIX en amont, est la source principale de la fragilité observée par la mission.

[101] Le bilan PFMG2025 le formule ainsi : "le CRefIX n'était pas encore complètement structuré quand les protocoles des LBM-FMG ont été établis. Cela a créé une source de tension entre ces acteurs qui a rendu l'étape d'harmonisation des protocoles plus complexe", dans la mesure où ce retard a obéré la possibilité pour le CrefIX de jouer son rôle d'autorité normative.

[102] Le bilan note, en outre, que certains acteurs "préfèreraient toujours s'affranchir du CRefIX pour développer de nouveaux outils en toute autonomie".

[103] De fait, le bilan PFMG2025 et le rapport des personnes qualifiées convergent sur ce point : **les outils d'interprétation ne sont pas harmonisés entre AURAGEN et SeqOIA**. Cette hétérogénéité a trois conséquences : elle complique le travail des biologistes habilités sur les deux plateformes ; elle impose une étape d'harmonisation supplémentaire ultérieure au niveau du CAD, retardant l'exploitabilité des données pour la recherche et rend plus difficile l'établissement d'un référentiel national opposable pour la classification des variants, en particulier les VSI.

[104] Le modèle initialement prévu devait associer un financement public sous l'égide de l'agence nationale pour la recherche (ANR) et co-financement industriel via des projets « PIAVE »[28]. Cependant, le projet d'industrialisation de pipelines bio-informatiques n'a pas abouti pour des "raisons d'ordre juridique et de risque de conflits d'intérêt". Les financements ANR sont donc arrivés à échéance en 2025, sans modèle de remplacement formalisé à ce jour. Néanmoins, la mission relève qu'en 2025, le CRefIX a renouvelé sa labellisation en tant qu'unité mixte de service pour 5 ans et a activement contribué à la poursuite du PFMG au-delà de 2025 sans financement spécifique PFMG.

[105] Grâce à sa proximité avec le CNRGH[29], et avec son réseau propre à l'international notamment, le CRefIX a été néanmoins été en mesure de contribuer, via ses missions de veille technologique, d'appui au projet et recommandations, à l'orientation stratégique du plan sur des sujets majeurs pour son déploiement en appui et en dialogue étroit ace les LBM-FMG sur de multiples points.

[106] Par ailleurs, la mission relève qu'avec une équipe réduite à 3 ETP, le CRefIX a été dimensionné comme un laboratoire de recherche et non comme une autorité technique nationale.

2.1.3 Une mise en œuvre non aboutie du Collecteur Analyseur de Données (CAD)

2.1.3.1 Une structuration trop lente au regard des enjeux scientifiques et médicaux

[107] Le GIP-CAD (Collecteur Analyseur de Données) a été créé par arrêté fin 2022, soit 6 ans après le lancement du PFMG2025 qui en prévoyait la création dès l'origine. En décembre 2025, 27 personnes étaient en poste.

[28] Investissements d'avenir Action : « Projets industriels d'avenir (PIAVE)

[29] Le CNRGH est le centre national de recherche français qui permet de répondre aux questions scientifiques nécessitant des besoins de séquençage et de génotypage à haut débit

[108] La décision de structurer le CAD sous forme de groupement d'intérêt public a répondu à un objectif précis : garantir un équilibre de gouvernance entre les établissements de soin et les opérateurs de recherche. Le GIP-CAD rassemble ainsi : État (40 %), AURAGEN (7,5 %), SeqOIA (7,5 %), Conférence des directeurs généraux de CHU (7,5 %), UNICANCER (7,5 %), Inserm (7,5 %), CEA (7,5 %), Inria (7,5 %), France Universités (7,5 %). Cette composition traduit l'ambition d'associer les principaux acteurs directement concernés, mais aussi une gouvernance complexe comme en témoigne la répartition statutaire.

[109] La mission relève que le choix, classique, du GIP était juridiquement cohérent avec la nature hybride du CAD, à la frontière du soin, de la recherche et de l'infrastructure publique, mais n'a pas trouvé trace dans les éléments fournis par les administrations concernées des éléments justifiant un choix aussi tardif 6 ans après la publication du PFMG. Néanmoins, les causes avancées et confirmées par les auditions de la mission peuvent être résumées ainsi : réticences de nombreux acteurs sur le principe du partage des données dans une infrastructure centralisée, difficulté d'acceptation des modalités de gouvernance des données par le CAD, absence d'arbitrages sur ces points, validation tardive du financement en 2021, démobilisation de certains partenaires, notamment industriels.

[110] Dès sa conception, le CAD devait en effet assurer la collecte, l'archivage, l'organisation et la mise à disposition des données génomiques, tant pour le soin que pour la recherche, dans une logique de souveraineté, d'intérêt général et de mutualisation nationale. Le PFMG 2025 avait dès le départ avait pensé le CAD comme une infrastructure nationale unique, capable de mettre à disposition une puissance de calcul, des services informatiques et des bases de connaissances, en articulation avec les plateformes de séquençage, les projets de recherche et les cliniciens. La mission considère que ce choix était logique et conforme aux autres projets internationaux.

[111] La mission relève en outre qu'en dépit de la création du GIP fin 2022, la gouvernance n'a été réellement précisée qu'en 2025, avec la constitution d'un comité d'orientation stratégique et scientifique ; le directeur général, pour sa part, n'a pris ses fonctions qu'en décembre 2023. De fait, la mission relève que l'Inserm a transféré le pilotage opérationnel au directeur général du GIP, avec un retard de 32 mois par rapport au calendrier de financement contractualisé avec l'ANR.

[112] Cette structuration institutionnelle plus que tardive a eu un coût en délai opérationnel. Le retard du CAD reste à ce stade majeur, son entrée en phase opérationnelle ne concerne que très progressivement et partiellement la recherche en 2025, et il n'est toujours pas opérationnel pour le soin.

[113] Ces retards ont entraîné des conséquences très concrètes : pénalisation des équipes de recherche et de soin, perte de compétitivité internationale dans le domaine de la recherche et, dans certains cas, reséquençage de patients sur crédits de recherche faute d'accès fonctionnel aux données déjà produites dans le cadre du PFMG.

[114] Par ailleurs, selon les auditions menées par la mission, et le rapport des personnalités qualifiées, ce retard a conduit au développement de circuits de restitution de données parallèles, non homogènes, (transfert vers établissements prescripteurs) non prévus initialement par la gouvernance du PFMG2025, créant des risques sur la circulation ultérieure des données.

[115] Son état opérationnel peut se résumer ainsi :

Composante	Statut déc. 2025	Contenu
Infrastructure HDS (Numih France)	✓ Opérationnel	Stockage sécurisé HDS opérationnel depuis juin 2025. Capacité : 5 Pétaoctets extensible à 20 Po. Certification HDS validée.
Supercalculateur HPC (CEA)	En cours	Spécifications produites en 2024 (50 000 cœurs CPU). Convention CAD-CEA finalisée. Non encore opérationnel.
Bulles sécurisées recherche	✓ 2 bulles MR	Deux premières bulles sécurisées opérationnelles pour les projets de recherche en maladies rares. CSE renouvelé T1 2025, réunion toutes les 6 semaines.
Transfert données LBM-FMG (recherche)	Partiel	Conventions signées : AURAGEN (2023), SeqOIA (2024) pour la recherche. Conventions soin/archivage à mettre en place en 2026.
CADmos (base connaissances variants)	En développement	Cahier des charges FMG-kb finalisé. Développement en cours par les équipes CAD. Priorité données agrégées (équivalent GnomAD[30] français). Base individuelle soin : non prévue à court terme.
Versant soin (réanalyse, retour clinique)	Non opérationnel	Conventions soin signées. Processus de préparation des données en cours de développement. Aucun service soin déployé en routine au 31/12/2025.
Connexion SNDS / BNDMR	Prévu	Connexion avec la BNDMR, la plateforme de données en cancérologie et le SNDS prévue. Équipe REPERES identifiée. Non encore opérationnel.
Gouvernance	Structurée	Comité d'orientation stratégique et scientifique constitué en 2025, première réunion prévue T1 2026. Commission de pilotage EDS en cours de mise en place.

Source : Analyse mission

2.1.3.2 Un modèle économique non soutenable à moyen terme

[116] Le CAD a été financé en 2021 par une subvention ANR au titre de France 2030 de 80 M€[31], sur 7 ans, dont 26 M€ de dotation consommable pour l'investissement et 54 M€ de dotation décennale pour le fonctionnement. Outre l'ANR, il bénéficie également de financements européens 1 M€ de « *Genomic Data Infrastructure* » (GDI)[32] entre 2024 et 2026, 0,5 M€ du projet « *European Rare Diseases Research Alliance* (ERDERA) entre 2025 et 2027, et doit théoriquement recevoir un financement « *Genome of Europe* » encore en cours de détermination.

[30] Genome Aggregation Database (gnomAD) est une ressource développée par une coalition internationale de chercheurs, dans le but de regrouper et d'harmoniser les données de séquençage tant des exomes que des génomes provenant d'un large éventail de projets de séquençage à grande échelle

[31] Ce financement avait été validé en réunion interministérielle dès 2017

[32] Le projet « Genomic Data Infrastructure » (GDI) permet accès aux données génomiques et phénotypiques et cliniques associées à travers l'Europe en établissant une infrastructure fédérée, durable et sécurisée pour accéder aux données.

[117] La mission relève que le modèle économique initial est basé sur un financement temporaire de recherche alors qu'il s'agit d'une infrastructure de service public pérenne. Cette architecture est, d'emblée, atypique. Le CAD doit en effet supporter des charges d'une infrastructure nationale pérenne, stockage, calcul haute performance, sécurité, exploitation, gouvernance, archivage mais il est financé principalement comme un projet de recherche à durée déterminée alors que le dispositif répond à des missions pérennes de service public.

[118] Le désalignement est donc structurel : les charges sont fixes et ont vocation à augmenter, mais les recettes restent à ce stade exclusivement temporaires. Elles n'ont pas, par ailleurs, été calibrées en fonction des volumes de production réels ajustés au regard de l'évolution constatée du nombre de dossiers.

[119] Or, le CAD n'est pas d'abord un opérateur "léger" de coordination ou de portail ; c'est un opérateur capitalistique, dont le coût est déterminé par la puissance de calcul, le volume de stockage, la cybersécurité, la maintenance, l'exploitation à distance, et la résilience technique.

[120] Le projet initial imaginait que le CAD proposerait des prestations à des organismes publics et privés, dont la facturation finirait par représenter plus de 60 % de ses financements publics. Mais la mission relève que ce modèle, dans l'hypothèse où il serait crédible ce qui n'est pas démontré à ce stade, n'a pas encore débuté et qu'aucune recette de prestations sérieusement documentée n'est disponible à ce stade. Les représentants des industriels auditionnés ont confirmé cette absence de visibilité.

[121] Cette absence de recettes propres a trois conséquences : La première est une dépendance quasi totale à des financements publics temporaires. La deuxième est un retard dans la validation du modèle économique réel : l'outil est financé avant d'avoir démontré la capacité des futurs services à générer des flux. La troisième est un risque de double contrainte à partir de 2028 : si les financements de recherche diminuent avant la montée des recettes propres, le CAD pourrait se retrouver dans une zone de tension budgétaire sans avoir encore atteint son plein régime de services.

[122] *In fine*, la situation budgétaire peut être résumée ainsi : Le CAD a d'abord été financé pour exister, mais il n'est pas encore financé pour durer alors que son coût est principalement porté par des charges fixes de d'infrastructure et de conformité.

[123] De fait, le CAD qui n'a aujourd'hui aucune visibilité sur ses recettes propres à partir de 2028, n'a pas été confronté à un problème de sous-investissement initial, comme en témoigne la trésorerie disponible aujourd'hui. Il est confronté à un problème de modèle de soutenabilité alors qu'un investissement massif a déjà été consenti, générant une structure de coûts très rigide, et un amortissement lourd à partir de 2026.

[124] Le bilan 2025 du PFMG documente un angle mort commun aux deux structures : leur déploiement a été pensé en priorité pour la recherche (bases de données, cohortes, projets pilotes) plutôt que pour améliorer la productivité clinique quotidienne des biologistes dans les LBM-FMG et des cliniciens.

[125] Or c'est le versant soin, réanalyse des dossiers en impasse, alimentation de « CADmos », accès aux variants déjà classifiés qui constituerait le gain de productivité le plus immédiat et le plus important pour justifier l'investissement PFMG dans le soin.

[126] De fait, les données WGS du PFMG sont d'ores et déjà produites et disponibles dans les deux LBM-FMG, mais elles ne circulent ni vers le soin (réanalyse, CADmos), ni vers la recherche (VRS, bulles sécurisées) à la hauteur des besoins et des enjeux de compétition internationale.

2.2 La structuration d'un parcours de soins génomique dans un cadre éthique sécurisé

2.2.1 La création d'un parcours patient spécifique en médecine génomique

[127] Lors de l'élaboration du PFMG2025, l'un des objectifs majeurs était d'intégrer la génomique dans la pratique clinique tout en garantissant : la pertinence médicale des prescriptions, la qualité biologique des analyses, l'information et le consentement du patient, l'utilisation des données pour la recherche. A ce titre, le parcours patient a donc été pensé comme un circuit allant de la consultation médicale initiale au rendu des résultats et à leur interprétation clinique au patient.

[128] Un parcours de soins générique a été élaboré par l'équipe de coordination du plan, la DGOS, la DGRI et les acteurs scientifiques impliqués dans la génomique médicale.

[129] Ce parcours comprend pour le patient plusieurs étapes structurées : consultation, prescription/consentement, restitution en consultation médicale.

[130] A ce parcours générique, se joignent différentes particularités selon les pathologies. Pour les maladies rares, le séquençage est le plus souvent réalisé en trio (patient + parents) avec une importance particulière pour le phénotypage clinique. Pour les cancers, l'analyse combinée du génome tumoral, de l'exome tumoral, du transcriptome et génome constitutionnel est réalisée.

[131] Le parcours est donc beaucoup plus complexe que dans les analyses génétiques classiques et mobilise potentiellement de nombreux types de compétence (médecins prescripteurs spécialisés, chargés de parcours génomiques, conseillers en génétique, biologistes médicaux agrées spécifiquement, bio-informaticiens, et anatomopathologistes pour les prélèvements).

[132] La définition des parcours patients dans le PFMG constitue donc un acquis très important pour l'intégration de la génomique dans le système de santé. Le dispositif a été particulièrement efficace dans le domaine des maladies rares, où il s'est appuyé sur un réseau clinique déjà structuré par les filières maladies rares et le soutien des plans « maladies rares » successifs.

[133] En revanche, son intégration reste plus progressive en cancérologie et en oncogénétique, en raison de contraintes techniques précitées liées aux prélèvements, de la concurrence d'autres outils diagnostiques (panels de gènes, exomes), de la complexité organisationnelle du parcours génomique et d'une insuffisante intégration dans la stratégie nationale cancer.

2.2.2 Le déploiement du plan accéléré par la création de postes de chargés de parcours génomique, mais leur pérennité doit être interrogée

[134] L'introduction de la génomique dans le système de santé requiert un parcours de soins complexe, comprenant une validation des prescriptions en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP-FMG), des procédures de consentement spécifiques, une organisation logistique des prélèvements spécifique, une coordination avec les plateformes de séquençage.

[135] Afin de faciliter le déploiement du plan, le ministère de la santé a financé via l'ONDAM « hospitalier » à hauteur de 1, 5 M€/an, 51 postes de chargés de parcours génomique génétiques répartis territoires d'AURAGEN et SeqOIA au sein des centres de référence des maladies rares et des grands centres de cancérologie en fonction de l'activité de prescription en cancer, oncogénétique et maladies rares afin d'accélérer l'appropriation du dispositif par les cliniciens, de fluidifier les parcours patients, et donc de réduire les difficultés organisationnelles rencontrées au début de la mise en place du plan.

[136] Concrètement, leurs fonctions incluent notamment l'appui aux prescripteurs notamment en préparant les dossiers des patients en vue des RCP et en utilisant les outils de e-prescription des plateformes SeqOIA et AURAGEN, la participation à l'organisation du parcours patient en coordonnant les prélèvements et en transmettant les échantillons aux plateformes et la diffusion locale du dispositif via l'information et la diffusion des équipes hospitalières.

[137] Malgré son rôle important, la mission relève que le dispositif présente plusieurs fragilités en raison de l'absence de formation nationale spécifique, de l'hétérogénéité des profils de formation et surtout de la pérennité du financement des postes.

2.2.3 Les pré-indications cliniques constituent l'outil central de régulation de l'accès aux examens pangénomiques mais leur articulation avec le RIHN doit être interrogée

[138] Le système des pré-indications[33] constitue l'outil central de régulation de l'accès aux examens pangénomiques. En définissant des situations cliniques précises, il permet de cibler les patients ayant la plus forte probabilité de bénéfice diagnostique ou thérapeutique, d'éviter une utilisation non pertinente du séquençage génomique, et ainsi de maintenir la soutenabilité économique du dispositif.

[139] Ce mécanisme a permis d'introduire la génomique dans le système de santé de manière progressive et contrôlée, ce qui est cohérent avec le caractère innovant et coûteux de ces technologies.

[140] La définition des pré-indications repose sur un processus collaboratif impliquant, sous l'égide de la HAS, les filières de santé maladies rares, les sociétés savantes de génétique et d'oncologie, les cliniciens et biologistes experts. A ce titre, chaque pré-indication est portée par un clinicien et un biologiste, responsables de la définition des critères cliniques et biologiques d'éligibilité. Les propositions sont ensuite examinées dans un processus national de validation, piloté notamment par la HAS. Plusieurs campagnes de validation permettant d'introduire de nouvelles pré-indications ou d'adapter celles déjà existantes ont été réalisées et conduisent à la situation suivante : au 31 décembre 2025, le plan comptait 82 pré-indications cliniques, dont 67 pour les maladies rares, 11 pour les cancers, 4 pour l'oncogénétique.

[141] Ce modèle favorise théoriquement l'appropriation du dispositif par les professionnels l'intégration des connaissances scientifiques les plus récentes et une estimation de l'activité de séquençage permettant de dimensionner les LBM-FMG.

[142] La mission note un bilan positif des prescriptions pour les maladies rares et en oncogénétique et un calendrier d'évaluation des actes de séquençage de la HAS en décalage avec les avancées technologiques et scientifiques (voir annexe 4 Pré-indications et tableau des indications des examens génétiques).

[143] Les demandes d'élargissement considérées comme prioritaires doivent s'inscrire dans le triptyque suivant : liste dynamique des préindications PFMG, évaluation des actes de séquençage de la HAS au plus près des avancées technologiques et médicales, établissement de tableaux d'indication des examens génétiques en fonction du phénotype (voir le travail nécessaire à ces tableaux en annexe 4 Pré-indications et tableau des indications des examens génétiques).

[33] https://pfmg2025.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/

[144] A ce titre, la mission relève qu'environ 18 000 patients par an pour les maladies rares et l'oncogénétique et 13 000 patients par an pour les cancers étaient prévus au départ du plan et ont servi de base à la dimension des LBM-FMG SeqOIA et AURAGEN et à la planification des financements publics alors que les prescriptions actuelles atteignent seulement 74 % de la cible attendue dans les maladies rares et l'oncogénétique, mais seulement 26 % de la cible attendue en cancérologie.

[145] Ces écarts compliquent l'évaluation médico-économique du dispositif. De fait, les auditions réalisées par la mission ont montré que le système était parfois perçu comme trop rigide car il requiert une validation nationale pour toute modification alors que la génomique est un domaine en évolution rapide.

[146] En outre, la frontière avec le RIHN[34], dont les indications sont beaucoup moins médicalisées, est très poreuse et peut générer en première intention des prescriptions qui sont moins pertinentes que celles très médicalisées et documentées du PFMG.

2.2.4 Un dispositif éthique intégré dès la conception du plan, mais non finalisé

2.2.4.1 Un encadrement strict de l'information et du consentement via l'élaboration de documents nationaux

[147] Un groupe de travail national[35] « Éthique, réglementation, société », piloté par l'administration sanitaire, a été mis en place dès le lancement du PFMG. Ses objectifs visaient notamment à définir les règles d'information et de consentement des patients, à encadrer la gestion des données génomiques des infrastructures nationales et à anticiper les implications sociales et éthiques de la médecine génomique.

[148] Des modèles de consentement et de notices d'information ont été élaborés dès 2017 pour accompagner la prescription d'examens pangénomiques. Ces documents expliquent notamment la nature du séquençage génomique, les informations susceptibles d'être révélées, les implications pour le patient et sa famille. Les notices d'information ont été progressivement adaptées afin de les rendre plus accessibles, ont été déclinées en plusieurs versions (simplifiée, illustrée, spécifique pour les mineurs) et ont également été traduits dans plusieurs langues afin de faciliter leur compréhension par les patients ne maîtrisant pas le français. Le consentement est recueilli lors d'une consultation médicale dédiée, au cours de laquelle le patient reçoit des explications sur les objectifs du test génomique, les limites de l'analyse, les conséquences possibles des résultats pour le patient et sa famille.

[149] La mission considère donc que, sur ce point, les documents produits sont robustes et garantissent un consentement libre et éclairé.

2.2.4.2 La problématique très complexe des données incidentes non stabilisée en France et en Europe

[150] Le séquençage de l'exome ou du génome d'un patient peut conduire à trouver des données qui ne sont pas nécessairement en lien avec l'indication de la prescription. Ces données peuvent révéler un risque présent ou ultérieur pour la santé du patient.

[34] Le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) est un dispositif de prise en charge financière dérogatoire et transitoire des actes innovants de biologie médicale et d'anatomo-cytopathologie, conditionnée à la réalisation d'un recueil de données.

[35] Ce groupe réunissait : professionnels de santé, chercheurs, juristes experts en éthique, représentants d'associations de patients

[151] Il convient, en premier lieu, de rappeler qu'en l'état actuel de la science, si la détection d'une anomalie génétique en phase de diagnostic présymptomatique signifie que le patient a un risque supérieur à la population générale, il ne va pas mécaniquement développer la maladie.

[152] L'interprétation des résultats repose, en effet, sur une approche probabiliste partiellement prédictive. Elle est donc incertaine et induit une complexité dans la prise de décision, tant du point de vue du médecin pour la décision clinique, que pour le patient ou sa famille d'un point de vue personnel.

[153] En France, conformément au cadre juridique en santé qui régit les analyses génétiques et impose qu'elles soient réalisées seulement à des fins médicales ou de recherche sous réserve d'un consentement éclairé, la dernière loi de bioéthique[36] prévoit que certaines informations génétiques dites « incidentes » peuvent être restituées au patient, sous réserve de son consentement, si et seulement si elles ont une utilité médicale avérée, *i.e.* s'il existe une mesure médicale dite efficace (prévention, dépistage ou traitement).

[154] Au niveau européen, la mission relève qu'il n'existe pas encore de consensus ni d'harmonisation à ce stade sur la gestion des découvertes incidentes.

[155] Dès lors dans le cadre du PFMG, la gestion des données incidentes reste très prudente et progressive dans la mesure où les parcours de soins ont été conçus initialement sans restitution systématique des découvertes incidentes et les réflexions sont toujours en cours sur les modalités pratiques de restitution ce qui, d'après les auditions de la mission, place parfois les professionnels de santé face à des choix éthiques individuels complexes sans cadre national suffisamment précis.

[156] Pour le médecin, les données incidentes posent en effet la question de la gestion de l'imprévu, avec la tension entre l'obligation morale d'informer en cas de risque grave et évitable et le respect du droit du patient à ne pas savoir alors que les données secondaires impliquent une anticipation du consentement éclairé et spécifique avec la difficulté à garantir une compréhension réelle par les patients.

[157] La situation pourrait cependant être amenée à évoluer dans le cadre de la révision de la loi de bioéthique et dans la mesure où le législateur communautaire pourrait aller dans le sens d'un rapprochement avec le modèle anglais dans la perspective de réanalyser les données au fur et à mesure des avancées de la recherche.

2.2.4.3 Un encadrement robuste des données génomiques au niveau communautaire, renforcé au niveau national

[158] Les données génomiques font l'objet d'un encadrement spécifique au niveau communautaire et français.

[159] Les données génétiques sont définies[37] au niveau communautaire comme les données sensibles à caractère personnel relatives aux caractéristiques génétiques héréditaires ou acquises d'une personne physique, résultant de l'analyse d'un échantillon biologique, notamment une analyse des chromosomes, de l'ADN ou de l'ARN. Par ailleurs, l'article 9 du RGPD interdit en principe le traitement

[36] LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique

[37] Au niveau communautaire : Le socle fondamental de la protection des données génomiques repose sur le Règlement général sur la protection des données (RGPD, UE 2016/679) et sur le Règlement (UE) 2025/327 relatif à l'Espace européen des données de santé.

des données génétiques, des données biométriques aux fins d'identifier une personne physique de manière unique, ainsi que des données de santé.

[160] Ce régime repose donc sur un « double verrou » : pour utiliser ces données, il faut à la fois entrer dans une exception expressément prévue et respecter les règles générales de licéité.

[161] Les exceptions permettant le traitement incluent aujourd'hui le consentement explicite de la personne concernée, l'exécution d'obligations liées au droit du travail, à la protection sociale, à la matière pénale[38], à la sauvegarde d'intérêts vitaux, ou encore le traitement par des fondations ou associations à but non lucratif.

[162] Néanmoins, la mission relève que les États membres sont autorisés à maintenir ou à introduire des conditions supplémentaires, y compris des limitations, en ce qui concerne le traitement des données génétiques, des données biométriques ou des données concernant la santé, à condition toutefois que cela n'entrave pas, théoriquement, le libre flux des données au sein de l'Union lorsque ces conditions s'appliquent à des traitements transfrontaliers. Les auditions de la mission montrent que cette absence d'harmonisation est un frein à la recherche en génomique au sein de l'UE car elle génère pour les chercheurs concernés une incertitude juridique majeure en termes d'accès aux données étrangères, en particulier pour les maladies rares.

[163] Le Règlement (UE) 2025/327 relatif à l'**Espace européen des données de santé** (EHDS) établit les exigences relatives à l'utilisation primaire (soins) et à l'utilisation secondaire (recherche, innovation, élaboration de politiques) des données de santé électroniques, parmi lesquelles figurent les données génétiques, génomiques et protéomiques humaines.

[164] Au niveau français, les fondements législatifs reposent sur le Code civil, le Code de la santé publique et la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés[39].

[165] Un test génétique ne peut donc être réalisé aujourd'hui en France que sur demande d'un médecin (à des fins thérapeutiques ou de recherche), ou d'un juge (dans le cadre d'une recherche en paternité ou d'une enquête pénale) et uniquement dans des laboratoires autorisés, avec des biologistes agréés à cette fin par l'agence de la biomédecine.

[166] Cette pratique est encadrée notamment par les articles 16-10 du Code civil et L. 1130-1 et suivants du Code de la santé publique. Lorsque l'examen est réalisé à des fins médicales, le consentement exprès de la personne concernée doit toujours être recueilli par écrit préalablement à sa réalisation, après information. La personne peut toujours refuser de connaître le résultat de son examen génétique.

[167] Outre l'intérêt de la personne sur laquelle l'examen des caractéristiques génétiques est pratiqué, la loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique a néanmoins ouvert la possibilité d'en informer les membres de la famille potentiellement concernés si une anomalie génétique peut être responsable

[38] Dans un arrêt du 26 janvier 2023, la CJUE a rappelé que la directive 2016/680 encadre les pratiques des États membres dans les affaires pénales s'agissant de la collecte et du traitement de données à caractère personnel, dont les données biométriques et génétiques. La Cour a jugé que la collecte systématique de données génétiques de toute personne mise en examen, sans vérification de sa nécessité au cas par cas, était incompatible avec ce cadre.

[39] Art 32 Sont autorisés par décret en Conseil d'Etat, pris après avis motivé et publié de la Commission nationale de l'informatique et des libertés, les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre pour le compte de l'Etat, agissant dans l'exercice de ses prérogatives de puissance publique, qui portent sur des données génétiques ou sur des données biométriques nécessaires à l'authentification ou au contrôle de l'identité des personnes.

d'une affection grave justifiant des mesures de prévention ou de soins en permettant de bénéficier des mesures de protection et de soins[40].

[168] La mission relève également qu'il n'existe à ce jour aucune réglementation européenne commune sur les tests « génétiques » récréatifs[41] et que la situation est donc très fragmentée selon les pays. Néanmoins, la quasi-totalité des États membres de l'UE les autorisent, avec des nuances, ce qui place la France[42] en position singulière dans sa vision très encadrée du droit à connaître son propre ADN, ce qui pousse de nombreux français à les réaliser hors de France[43].

[169] En synthèse, les données génomiques bénéficient d'une protection particulièrement robuste, articulée autour d'une interdiction de principe de leur traitement, d'un consentement explicite exigé, d'une limitation stricte des finalités autorisées et d'un contrôle renforcé de la CNIL et des instances européennes.

[170] Les données génomiques issues du PFMG, destinées à être centralisées dans le CAD doivent donc respecter plusieurs cadres réglementaires, règlement européen sur la protection des données (RGPD), la législation française sur les données de santé, les règles relatives aux entrepôts de données de santé qui sont des environnements sécurisés certifiés spécifiquement pour l'hébergement de données de santé.

[171] Par ailleurs, la mission note, en outre, que l'accès aux données génomiques à des fins de recherche est encadré par une procédure spécifique interne au CAD. Un comité scientifique et éthique *ad hoc* examine les demandes d'accès aux données afin de vérifier la pertinence scientifique des projets, garantir le respect des principes éthiques et protéger les droits des patients.

2.2.4.4 Des initiatives sur les implications sociales de la génomique insuffisamment structurées

[172] Le PFMG2025 a intégré dès sa conception une dimension éthique et sociétale, inscrite dans ses différentes actions transversales précitées. Il a également encouragé la recherche en sciences humaines et sociales (SHS) sur les enjeux de la médecine génomique en organisant annuellement des rencontres scientifiques pour favoriser les échanges entre chercheurs en sciences humaines, cliniciens, généticiens, représentants des patients. Ces rencontres visent à : favoriser le dialogue entre cliniciens, chercheurs en SHS et décideurs ; traiter des enjeux liés au consentement, à la restitution des résultats, à l'acceptabilité sociale de la génomique. Toutefois, la mission relève qu'il s'agit d'une initiative importante mais essentiellement événementielle, sans traduction directe en dispositifs pérennes.

[173] En outre, les projets pilotes incluaient des volets SHS (études psychosociales dans DEFIDIAG et GLUCOGEN), mais également dans SEQOGEN, avec l'analyse de l'efficience et des parcours pour soin (voir le détail des projets pilotes, annexe Projets pilotes).

[40] La loi permet également la réalisation d'un examen génétique sur une personne qui ne peut exprimer son consentement, y compris en cas de décès

[41] L'expression test génétique récréatif fait référence à des tests génétiques commerciaux, auxquels les clients accèdent sans l'intermédiaire de professionnels de santé. Ces tests peuvent porter sur des informations liées à la généalogie ou à la médecine prédictive

[42] En effet, en France, les tests génétiques « récréatifs » sont interdits, non par la réglementation relative aux données personnelles, mais par l'article 226-28-1 du Code pénal, qui punit de 3 750 euros d'amende le fait de solliciter l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne en dehors des conditions prévues par la loi.

[43] Les estimations actuelles sont de l'ordre de 100 à 150000 Français par an

[174] Toutefois, ces initiatives restent fragmentées et ne constituent pas un pilier structurant du plan dans la mesure où les SHS sont ici intégrées dans une logique d'évaluation des impacts, en restant subordonnées aux objectifs biomédicaux.

[175] Enfin, dans le cadre de la gouvernance des données, la mission relève que si le Comité scientifique et éthique (CSE) du CAD inclut de façon pertinente des experts en éthique, des spécialistes en SHS, et des représentants de patients dans un objectif Intégration pertinente des SHS dans la régulation de l'accès aux données, cette participation reste limitée à un rôle consultatif et non stratégique.

[176] Les dimensions éthiques du PFMG ont donc été bien intégrées à plusieurs niveaux, dans la relation médecin–patient (consentement éclairé), dans la gouvernance des données génomiques, dans la réflexion sociétale sur la médecine génomique mais la mission relève que, faute de stratégie structurée et de financement ad hoc, les sciences humaines et sociales ont été peu mobilisées sur des enjeux sociétaux majeurs tels que la compréhension du refus ou de l'adhésion des patients, les trajectoires de vie, les relations familiales, la gestion des données incidentes ou sur l'articulation avec les politiques publiques liées aux inégalités sociales de santé, et d'acceptabilité territoriale.

2.3 Une filière industrielle absente du PFMG2025

[177] Le bilan officiel du PFMG2025 formule un constat sans ambiguïté sur la dimension industrielle corroboré par les travaux de la mission : le plan "n'a pas contribué au développement d'une filière industrielle dans le champ de la génomique et de la médecine génomique (brevets, création de start-ups ou développement de jeunes entreprises innovantes), ce qui constitue un facteur de perte de compétitivité à terme pour la France." Ce constat d'échec est structurel, non conjoncturel, et appellera une réponse de fond.

[178] Les principales causes peuvent être résumées ainsi :

Cause	Description	Source
Modèle PIAVE non abouti	Le mécanisme prévu — consortia publics-privés candidatant à des financements de type PIAVE — a échoué sur le premier projet (industrialisation de pipelines bio-informatiques) pour des raisons juridiques et des risques de conflits d'intérêt. Les réunions régulières avec les industriels ont été arrêtées.	*Bilan PFMG2025*
Internalisation des LBM-FMG	SeqOIA (Integragen [44], jusqu'à déc. 2023) puis AURAGEN ont finalement internalisé leurs activités de séquençage après des tentatives de partenariat industriel avortées. La logique concurrentielle de marché s'est heurtée à la gouvernance publique du PFMG.	*Bilan PFMG2025*
Retard du CAD	Les interactions industrielles supposaient un accès aux données. Le retard majeur du CAD a rendu impossible tout partenariat R&D fondé sur les données du PFMG, supprimant la principale incitation à investir pour les acteurs privés.	*Bilan PFMG2025* *Auditions mission*
Absence de cadre d'accès aux données pour les industriels	Aucune règle claire d'accès aux données PFMG pour les acteurs privés. Les industriels qui souhaitaient développer des outils n'avaient pas accès aux données d'entraînement nationales,	*Auditions mission*

[44] Établie en 2000, IntegraGen (membre du groupe OncoDNA) est une société américaine spécialisée dans l'analyse génomique de tous les acides nucléiques, avec un accent particulier sur le cancer et les maladies génétiques rares

	créant une asymétrie favorable aux acteurs internationaux disposant de bases propriétaires.	
Dispersion des développements IA	La France est de facto dépendante d'outils étrangers (Illumina[45], DRAGEN, Emedgene) sans levier de substitution, à l'exception de Seqone[46].	*Auditions mission*

[179] Pourtant, la cartographie publiée conjointement par le CRefIX et Bpifrance en 2023 identifie plus d'une centaine d'entreprises actives sur le secteur de la génomique en France, réparties sur l'ensemble de la chaîne de valeur, séquençage, bio-informatique, interprétation, données, IA diagnostique. Ce tissu industriel existe donc mais il n'a pas bénéficié de la dynamique du PFMG2025 comme levier de structuration.

[180] Les industriels intéressés par la génomique appellent à une gouvernance claire, un RIHN dynamique pro-innovation, des orientations nationales relatives aux données lisibles et des services coconstruits avec le CAD.

[181] Il est important de noter que le contexte a fortement évolué depuis la mise en place du PFMG2025, avec d'une part la diminution drastique du coût du séquençage, divisé par deux depuis 2017 et qui va tendre vers une centaine d'euros de réactifs à court terme, et d'autre part une offre de séquenceurs dynamique tant sur la réduction du temps que la pluralité d'analyse (long read, multi-omics, …), (voir annexe 5 Evolution des technologies de séquençage et nouveau cadre pour l'industrie).

[182] Aussi, serait justifiée la création d'un **comité de liaison CAD/industriels** pour définir les services concernant les données, capitaliser sur les investissements publics et structurer une offre lisible, dans un environnement dynamique de soutien à l'innovation.

[183] Sur ce point, la mission relève que si la France abrite un industriel reconnu[47] au niveau européen et mondial dans le domaine du logiciel d'analyse génomique piloté par l'IA, il a été peu mobilisé dans le cadre du PFMG.

[184] Au vu de ces éléments, et dans l'hypothèse où cet objectif serait encore reconnu, la mission relève que le prochain plan devra inverser ce rapport : faire du programme PFMG un accélérateur de filière et non un acteur qui internalise tout.

2.4 Un bilan territorial des prescriptions très différencié

2.4.1 Des inégalités territoriales persistantes, principalement pour la cancérologie

[185] La répartition géographique des prescriptions varie clairement selon qu'il s'agisse, soit des maladies rares/oncogénétique, soit du cancer.

[186] Pour les maladies rares et l'oncogénétique, la couverture du territoire hexagonal est progressivement de mieux en mieux répartie. 61 % des prescriptions ont été effectuées dans des établissements hors GCS en 2025, contre 65 % en 2024, 60 % en 2023 et 57 % en 2022 (cf schéma 4).

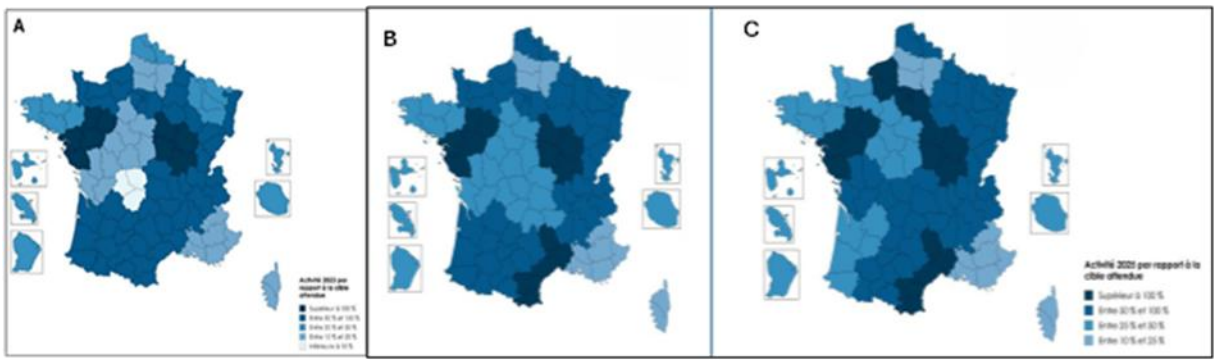
[45] Illumina, Inc. est une société américaine constituée en avril 1998, qui développe, fabrique et commercialise des systèmes intégrés pour l'analyse de la variation génétique et la fonction biologique (Outils d'analyse DRAGEN, Emedgen)

[46] SeqOne est une société française qui a déjà engagé ses solutions logicielles de séquençage dans 22 pays en 2025

[47] Seqone dispose d'un contrat avec Auragen

[187] Le nombre de prescriptions est au-delà de 50 % de la cible attendue dans plus de deux tiers du territoire. Depuis le début du PFMG2025, 48 % des prescriptions ont été adressées à AURAGEN et 52 % à SeqOIA.

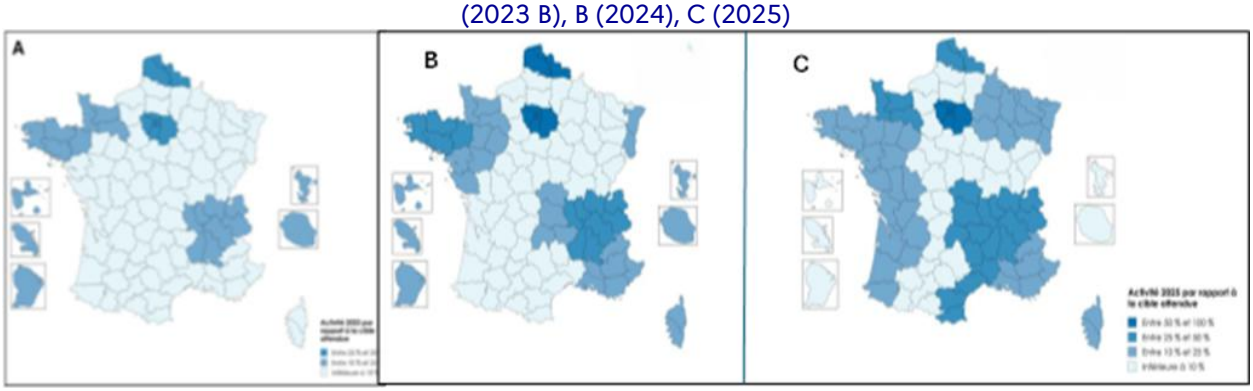
Schéma 4 : Répartition géographique des prescriptions pour les préindications des maladies rares et de l'oncogénétique. A (2023 B), B (2024), C (2025)



Source : Bilan du PFMG pour 2024 et 2025

[188] En revanche, l'analyse de la répartition géographique des prescriptions met en évidence une forte hétérogénéité géographique hexagonale et une appropriation encore partielle pour les préindications de cancérologie, avec une grande majorité d'entre elles effectuée dans les régions Ile-de-France et Rhône-Alpes. On constate néanmoins une augmentation d'activité dans plusieurs régions en 2025, avec néanmoins un nombre de prescriptions très faible dans plusieurs régions. 44 % des prescriptions ont été effectuées dans des établissements hors GCS en 2025, contre 43 % en 2024 et 23 % en 2022, (cf schéma 5). Depuis le début du PFMG2025, 40 % des prescriptions ont été adressées à AURAGEN et 60 % à SeqOIA.

Schéma 5 : Répartition géographique des prescriptions pour les préindications de cancérologie : A (2023 B), B (2024), C (2025)



Source : Bilan du PFMG pour 2024 et 2025

2.4.2 Un accès au PFMG qui tend à se restreindre en cancérologie pour l'ensemble des DROM

[189] La dynamique des prescriptions visualisée dans les figures précédentes montre que l'accès aux analyses pangénomiques tend à se réduire en cancérologie dans les DROM, alors qu'elle progresse en métropole.

[190] Indépendamment du PFMG, les consultations génétiques dans les Territoires d'Outre-Mer (DROM-COM) se caractérisent par une disparité importante notamment du fait de contraintes

géographiques et logistiques. Les laboratoires de génétique sont rares et ont une activité souvent limitée à certaines analyses, ce qui pousse à externaliser une grande partie des consultations vers la métropole ou d'autres territoires créant une dépendance, des retards diagnostiques et une perte d'autonomie locale. Parallèlement, les services de génétique clinique sont inégalement répartis, certains territoires bénéficient de structures organisées, avec des professionnels qualifiés, tandis que d'autres s'appuient sur des partenariats avec la métropole, des conseillers en génétique parfois peu supervisés et des médecins d'autres spécialités.

[191] Cependant, la mise en place de plusieurs centres de référence et de compétence locaux démontre la présence d'une expertise et d'une motivation forte des équipes en place[48].

2.4.3 Un bilan très différencié des prescriptions par rapport à la cible initiale

[192] S'agissant de la seule activité de séquençage du génome entier (WGS) dans le cadre du PFMG2025, les objectifs initiaux étaient de 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 génomes).

[193] Au-delà de 2020, une montée en puissance du dispositif était prévue avec la prise en considération de maladies communes.

[194] Au 31 décembre 2025, cumulées depuis 2020 (démarrage effectif de l'activité), 58 211 prescriptions ont été validées en RCP-FMG, dont 16 998 en 2025 et 44 165 comptes-rendus ont été remis aux prescripteurs. Par ailleurs, 81 % des prescriptions concernent les maladies rares et l'oncogénétique (47 374) et 19 % concernent les cancers (10 837).

[195] La mission relève qu'en 2025, les prescriptions représentent 74 % de la cible attendue dans le champ des maladies rares et de l'oncogénétique. Dans le détail, plusieurs groupes de préindications sont proches de la cible attendue, voire la dépassent, comme les Troubles du Mouvement, l'oncogénétique ou les Maladies neuromusculaires. A l'inverse, des groupes de préindications en sont très éloignées comme les Maladies vasculaires, les Maladies Hématologiques, les Diabètes ou les Troubles de la fertilité.

[196] Pour les cancers somatiques, les prescriptions sont très en deçà des objectifs initiaux et représentent seulement 26 % de la cible attendue, et, par ailleurs, ne sont pas réparties de manière homogène sur le territoire. La plupart des préindications sont éloignées de la cible attendue, à l'exception des patients adultes atteints de leucémie aiguë.

[197] Plusieurs explications peuvent être invoquées concernant la prescription du WGS en cancérologie somatique. Au regard des auditions menées, la mission peut citer :

- Les délais de rendu de résultats incompatibles avec une prise en charge thérapeutique,
- L'absence de réponses thérapeutiques adaptées spécifiquement aux comptes rendus génomiques
- La non-infériorité de la prescription des panels un grand nombre de situations courantes,
- La lourdeur du parcours de soins qui maintient les circuits parallèles,
- La moindre qualité des échantillons inclus en FFPE vs Cryo préservés, alors que la congélation est plutôt utilisée dans des grands centres (CHU ou CLCC),

[48] Livre blanc de la génétique médicale, Fédération Française de Génétique Humaine (FFGH), 2026

- Une démarche PFMG plus orientée vers la recherche, avec de fait une orientation des patients vers des essais cliniques,
- Des inégalités territoriales d'accès au PFMG illustrées par les cartographies ci-dessus,
- La difficulté d'accès encadré à des thérapies hors AMM dans le cadre d'essais cliniques en oncologie et en oncohématologie (DRUP-like).

2.5 Les résultats scientifiques du plan obérés par le retard des financements et les difficultés d'accès aux données

2.5.1 Les projets pilotes et leurs résultats

[198] Quatre grands projets pilotes DEFIDIAG (maladies rares), POPGEN (population générale), MULTISARC (cancer) et GLUCOGEN (maladie commune), à promotion Inserm, visant à produire des données médico-économiques, des données génétiques populationnelles, des connaissances sur l'impact clinique du séquençage, ont été lancés (voir le détail des projets pilotes, annexe Projets pilotes) (voir le détail, annexe 6 Projets pilotes). Le Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH) avait la charge du séquençage de ces projets pilotes et de l'analyse bio- informatique primaire des données. Le Pôle recherche clinique de l'Inserm en assure la gestion.

2.5.1.1 DEFIDIAG (DEFicience Intellectuelle DIAGnostic), pour les maladies rares, porte sur la déficience intellectuelle

[199] L'objectif principal était de comparer le pourcentage de diagnostics génétiques effectués par une analyse de séquençage du génome complet en trio par rapport à la stratégie de référence (test de l'X fragile, ACPA, panel de gènes DI44) chez des patients venant pour une première consultation de génétique (diagnostic chez 20 % des patients vs 60 % attendus).

[200] DEFIDIAG, doté de 8,4 M€, a permis de démontrer formellement que dans le cadre du système de soins français, le « *genome sequencing* » (GS) en trio obtient un bien meilleur rendement diagnostique que le GS en solo ou la stratégie de référence.

2.5.1.2 POPGEN visait à fournir une référence sur les fréquences des variants génétiques dans un panel d'individus représentatifs de la population française

[201] Doté de 6,5M€, POPGEN, qui s'appuie sur la cohorte en population générale Constances, avait pour objectif principal de « filtrer » le génome des patients afin d'éliminer les variants génétiques courants dans la population générale afin de fournir une référence sur les fréquences des variants génétiques dans un panel d'individus représentatifs de la population française

[202] Le projet a permis de fournir une structure de la population française en lien avec la géographie et a ainsi proposé une manière de designer des échantillons individuels à partir d'une population générale pour créer des panels de référence permettant ainsi d'améliorer la précision géographique de cluster de variants. A noter que les DROM n'ont pu être traitées dans ce projet, alors que la diversité génétique est plus importante.

[203] Par ailleurs les 4 000 WGS produits ont été versés dans « *Genome of Europe* ».

2.5.1.3 MULTISARC visait à proposer un accès à des molécules ciblées à chaque patient présentant une altération ou une signature d'expression actionnable.

[204] Doté de 8 M€, MULTISARC, est un essai clinique multicentrique randomisé de médecine génomique personnalisée incluant des patients atteints de sarcomes des tissus mous (STM)

métastatiques pour examiner la supériorité d'une stratégie guidée par le SHD en termes de survie globale à deux ans, afin de pouvoir proposer un accès à des molécules ciblées (10 thérapies disponibles) à chaque patient présentant une altération ou une signature d'expression actionnable.

[205] Des premiers résultats ont été présentés en communication orale au congrès de *l'European Society of Medical Oncology* (ESMO) en septembre 2024 : l'essai clinique MULTISARC a pu démontrer la faisabilité d'un profil moléculaire obtenu en haut débit pour le STS, identifiant des altérations actionnables pour conduire à des bénéfices cliniques, augmentant le potentiel des approches thérapeutiques.

2.5.1.4 GLUCOGEN visait à évaluer l'intérêt du séquençage haut débit du génome entier dans le diagnostic et la prise en charge des formes atypiques de diabète

[206] Doté de 8M€, GLUCOGEN est une étude prospective, multicentrique, nationale, en cluster, randomisée en ouvert, pour des patients de plus de 18 ans présentant un diabète atypique afin d'évaluer la contribution du WGS couplé à une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au diagnostic des formes atypiques de diabète (hypothèse de rendement diagnostic de 30 % en WGS), comparé à l'analyse in silico d'un panel de gènes validés, correspondant à la pratique actuelle.

[207] Compte tenu du retard de financement, l'étude n'est pas finalisée à la date des travaux de la mission.

[208] La mission relève que ces projets pilotes, choisis sans réelle procédure compétitive de sélection, ont produit des données scientifiques et médico-économiques de grande valeur, mais leur déploiement tardif et leur articulation insuffisante avec les infrastructures du PFMG ont limité leur capacité à jouer pleinement leur rôle de levier structurant.

2.5.2 SEQOGEN : un dispositif d'évaluation structurant mais encore incomplet

[209] Afin d'éclairer la puissance publique, un ambitieux projet de recherche dénommé SEQOGEN, visant produire une évaluation médicale, économique et organisationnelle intégrée des examens pangénomiques réalisés sur les LBM-FMG pour répondre à la fois aux attentes de la puissance publique et à être en appui de la montée en charge des LBM-FMG a été mis en place à partir de 2018.

[210] Concrètement, il s'agissait donc de mesurer leurs performances réelles (coûts, délais, qualité), d'évaluer leur impact sur les parcours patients, de comparer leurs modèles organisationnels, de déterminer leur efficience médico-économique, définir les conditions d'une éventuelle extension du nombre de LBM-FMG, de construire un modèle de financement afin de produire un outil d'aide à la décision publique via une analyse multicritères (coûts, qualité, délais, impacts) en simulant les organisations via un jumeau numérique.

[211] En ce sens, les finalités étaient clairement orientées vers la décision publique. Pour la DGOS, le coût et l'organisation des plateformes, pour la HAS, la sélection des pré-indications et cadre d'évaluation, et enfin pour la CNAM, un modèle économique et conditions de financement.

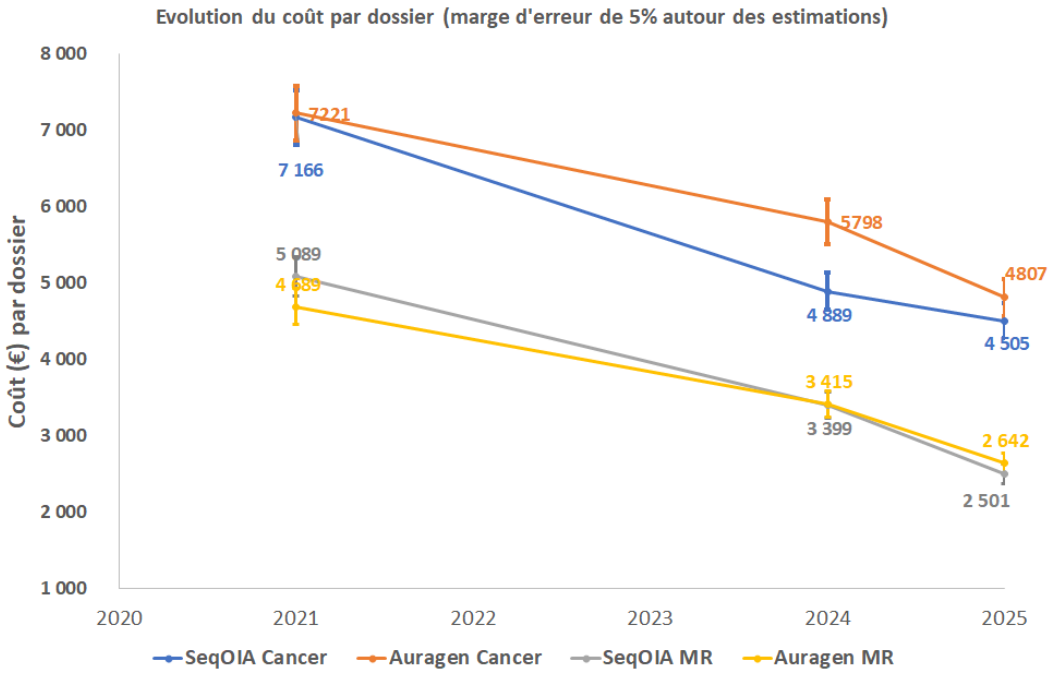
[212] Concrètement, il est structuré en 3 « Work Package » :

- WP1 : Organisation et coûts : estimation des coûts (WGS, WES), modélisation des flux (jumeau numérique des LBM), analyse des capacités et des goulots
- WP2 : Performance et parcours de soins : indicateurs de délais et qualité, impact sur les décisions cliniques, analyse via cohortes (maladies rares / cancer)

- WP3 : Efficience et modèles économiques : analyses coût-efficacité, scénarios tarifaires, projections à moyen terme

[213] Les données préliminaires de SEQOGEN établissent une baisse significative et continue des coûts unitaires de séquençage entre 2021 et 2025, tirée par l'effet volume, le renouvellement du parc de séquenceurs et l'optimisation du remplissage des puces (voir annexe 9)

Tableau 1 : Évolution des coûts unitaires 2021–2025



Source : Bayle, Bonastre, Erdogan, Margier, mai 2026

[214] SEQOGEN constitue donc un dispositif méthodologiquement complet pour les LBM-FMG, couvrant l'ensemble des dimensions nécessaires à l'évaluation d'une innovation de rupture couvrant une première structuration de l'évaluation économique, par l'estimation des coûts de production, l'analyse des parcours de soins et des premières données d'efficience, avec une innovation méthodologique notable avec le recours à la simulation pour développer un jumeau numérique des plateformes.

[215] Cependant la complexité méthodologique liée à la fragmentation du dispositif entre plusieurs équipes, plusieurs protocoles, plusieurs autorités (CAD, CNIL, plateforme des données de santé pour les besoins de chainage au SNDS), à l'évolution rapide des technologies et des coûts, a conduit à ne pas pouvoir répondre à ce stade à l'ensemble des demandes de la puissance publique.

[216] La mission relève, en effet, la non-disponibilité à ce stade des études médico-économiques initiées mais non finalisées de l'impact sur les décisions cliniques du séquençage du génome par rapport à d'autres stratégies, en particulier les panels de gène. Ce point est majeur pour la HAS et plus généralement pour les patients et les cliniciens concernés. Par ailleurs la mission a noté qu'il n'y avait pas, à ce stade, de suivi à six mois après le parcours PFMG.

2.6 Une implication active et reconnue de la France dans les initiatives européennes grâce au PFMG

[217] Dans le domaine génomique, l'engagement de l'UE s'est progressivement mis en place, passant d'un cadre juridique de protection des données[49] [50]à une véritable stratégie génomique européenne articulée autour de plusieurs piliers successifs (voir les projets européens en matière de génomique, annexe 7 Initiatives européennes et réglementation).

[218] Le 10 avril 2018, vingt-cinq pays de l'UE, ainsi que le Royaume-Uni et la Norvège, ont signé la déclaration des États membres visant à renforcer les efforts pour établir une infrastructure européenne de données génomiques et à mettre en œuvre des règles nationales communes permettant un accès fédéré aux données[51]. C'est l'acte fondateur de la politique génomique européenne. La France en est signataire dès l'origine en tant qu'observateur, puis participant à partir de 2022.

[219] L'espace européen des données de santé (*European Health Data Space* ou EHDS), adopté le 11 février 2025, entrera en application de manière différée à partir de mars 2027. Il s'applique notamment aux données génétiques, génomiques et épigénomiques. Il constitue un pilier de l'autonomie numérique européenne.

[220] La mission relève que la France, afin d'exercer une influence normative, s'est fortement appuyée sur l'organisation et les ressources du PFMG pour co-piloter un groupe de travail européen sur l'implémentation de la médecine génomique dans les systèmes de soin, participer aux groupes sur l'harmonisation des données et la définition du cadre éthique et réglementaire.

[221] Au vu de ces éléments, la mission relève que, sans modifier formellement les objectifs et les mesures du PFMG, la France a su en tirer parti pour être est un acteur pleinement intégré et reconnu dans l'écosystème européen de la génomique.

[222] Cependant, les travaux de la mission montrent que le positionnement européen de la France est fragilisé par des limites organisationnelles internes précédemment décrites, en particulier par le retard pris par le CAD et présente un risque de décrochage dans un contexte de forte accélération européenne.

2.7 Le respect du cadre budgétaire prévu

[223] Le PFMG2025 repose sur un modèle de financement centralisé, fléché et hors droit commun, visant à permettre le déploiement rapide d'une infrastructure nationale de médecine génomique. Les financements identifiés ci-dessous se structurent autour de trois blocs principaux traduisant une logique d'investissement initial massif, distinct d'un financement à l'activité :

[49] Directive sur les droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers (Directive 2011/24/UE). Elle pose les bases juridiques des réseaux de référence européens pour les maladies rares et crée les conditions institutionnelles d'une coopération médicale transfrontalière.

[50] Adoption du RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données, entré en vigueur en mai 2018). Il crée le premier cadre juridique contraignant pour la protection des données génétiques en Europe, classées en catégorie particulière nécessitant des garanties renforcées posant ainsi les fondements éthiques indispensables à tout déploiement de la médecine génomique à grande échelle.

[51] L'initiative phare de l'UE « 1+ Million de Génomes » (1+MG) vise à permettre un accès sécurisé à la génomique et aux données cliniques correspondantes à travers l'Europe afin de soutenir la recherche révolutionnaire et l'élaboration de politiques de santé, et d'encourager des traitements de santé personnalisés susceptibles d'améliorer la prévention des maladies.

- 1. Infrastructures de séquençage (LBM-FMG : SeqOIA / AURAGEN)
- 2. Infrastructures de données (CAD, EDS, base de connaissances)
- 3. Fonctions transversales (CRefIX, formation, projets pilotes, coordination)

Tableau 2 : Evolution 2018-2025 des budgets annuels alloués au PFMG, source bilan PFMG 2025

Financeur	Infrastructure/ projet	2018 K€	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
Ministère de la santé	AURAGEN	18,4	18	5,6	10	11,5	8,5	26	27	125
Ministère de la santé	SeqOIA	16,8	10,2	4,2	21,7	22,8	19	29	29	152,8
ANR	CAD				2,6	14,2	19,5	20,3		56,6
ANR	CRefIX		3	2	2	2				9
DGOS	DEFIDIAG	3,5	3,5	1,4						8,4
Ministère de la santé	GLUCOGEN		1	3				2,2		6,2
Ministère de la santé	SEQOGEN		0,05				1,25		1,1	2,4
Ministère de la recherche	POPGEN		3	1,1		0,75	1	0,65		6,5
Plan cancer/ Inserm	MULTISARC 2016 2017 2018	 251 141 556 305 79 3593	0,67	1	0,66	0,50	0,82	0,6		6 ,8
Ministère de la recherche	Coordination	0,5	0,4	0,4		0,45	0,15	0,2		2,1
	TOTAL	39,3	39,2	17,7	36,4	51,7	49,4	78,3	57,1	374,5

2.8 Les limites observées dans la mise en œuvre du plan

[224] La mission relève que les budgets alloués ont permis des investissements structurants réussis avec la création d'infrastructures nationales et l'amorce d'une filière génomique, mais que le modèle économique global n'est pas stabilisé, avec en particulier une insuffisante anticipation des coûts liés aux données.

[225] Par ailleurs, au-delà des écarts relevés dans la réalisation des objectifs et actions initialement assignés au plan, la mission relève plusieurs limites qui devront être corrigées pour amplifier les impacts attendus du plan.

2.8.1 Un déficit structurel de biologistes interprétateurs

[226] La montée en charge du PFMG2025 met en lumière un déséquilibre structurel entre la capacité de production de données génomiques (séquençage), en forte croissance, et la capacité d'interprétation clinico-biologique, qui constitue le principal facteur limitant.

[227] Les travaux de la mission ont visé à obtenir une approximation de ce déséquilibre.

[228] Au 31 décembre 2025, les deux LBM-FMG ont traité **17 000 dossiers** dans l'année avec **386 biologistes habilités**, soit un ratio brut de **44 dossiers par biologiste habilité et par an.**

[229] Le nombre de biologistes habilités ne reflète pas les ETP effectivement consacrés à l'interprétation. Une part significative des 386 biologistes sont des experts mobilisés ponctuellement sous convention, avec des volumes très variables (de quelques dossiers à plusieurs centaines par an).

[230] Les délais médians publiés (198 jours pour AURAGEN et 115 jours pour SeqOIA en maladies rares) sont la manifestation observable du déséquilibre, mais ne constituent pas sa mesure directe. Pour isoler la composante imputable à la capacité d'interprétation, il faut décomposer le délai total en ses trois phases.

Tableau 3 : Analyse des facteurs limitant l'interprétation, calculs mission

Phase du délai	Durée estimée	Facteur limitant principal
Phase 1 — Pré-analytique (prélèvement → réception LBM)	~14 jours	Logistique transport, qualité prélèvement (FFPE vs congelé en cancer)
Phase 2 — Séquençage et pipeline bio-informatique (LBM-FMG)	~ 7-14 jours	Capacité machines (utilisées à ~60 %) Pipeline bio-informatiques
Phase 3 — File d'attente interprétation (biologistes habilités)	~60–160 jours (différence totale – phases 1+2)	Pénurie de biologistes interprétateurs Absence d'outils d'aide (VSI, IA)

[231] **La phase 3, file d'attente en interprétation, représente entre 60 et 80 % du délai total.** Ce calcul par différence constitue l'estimateur indirect du déséquilibre,

[232] Le bilan du PFMG et les auditions de la mission convergent donc vers un constat central : **la médecine génomique française est aujourd'hui contrainte moins par la technologie que par la rareté des compétences d'interprétation**.

[233] Ce déficit quantitatif est appelé à s'accentuer avec l'augmentation des volumes de prescriptions proposés par les personnalités qualifiées. Le déficit en biologistes agrées contribue donc directement à des délais de rendu de résultats trop longs, une inadéquation avec les besoins cliniques, notamment en oncologie, ce qui génère un contournement du PFMG par les cliniciens via des prescriptions hors dispositif génomique via le RIHN.

2.8.2 Une gouvernance complexe et insuffisamment pilotée

[234] Le PFMG2025 repose, depuis sa création en 2016, sur un dispositif de gouvernance à trois étages, formalisé par la mesure 14 du PFMG. Ce dispositif articulait, en théorie, un pilotage stratégique interministériel, une coordination opérationnelle initialement déléguée à l'alliance Aviesan (dissoute en 2024), et deux instances de suivi complétées par des groupes de travail thématiques dont les mandats se sont progressivement brouillés.

2.8.2.1 Des instances formelles redondantes

[235] Le Comité Interministériel, placé sous l'autorité du Premier ministre, assurait théoriquement le pilotage stratégique. En pratique, il ne s'est réuni qu'à de rares occasions depuis le lancement du PFMG, laissant la direction opérationnelle au niveau DGOS/DGRI et à la coordination du PFMG. Cette vacance de pilotage au sommet constitue la première faille structurelle.

[236] Le Comité Opérationnel (COMOP) rassemble les pilotes des groupes de travail thématiques, les responsables des infrastructures (LBM-FMG, CAD, CRefIX) et des représentants ministériels. Il est animé par l'équipe de coordination (trois personnes).

[237] Le Comité de Suivi (COSUI), initialement distinct, a vu ses prérogatives converger avec celles du COMOP au fil du temps, générant une redondance institutionnelle peu efficiente.

[238] La mission relève que sa rénovation amorcée en 2024 n'a pas encore produit d'effets mesurables.

2.8.2.2 Les lacunes fonctionnelles de la gouvernance actuelle

[239] L'analyse du bilan 2025 met en évidence trois lacunes fonctionnelles majeures :

- Absence d'un organe scientifique indépendant : aucun Comité Scientifique National (CSN) distinct n'a été institué. La validation scientifique des préindications est confiée à la HAS dans le seul cadre RIHN/nomenclature, sans instance dédiée à l'orientation prospective du périmètre clinique du PFMG,
- Absence d'une évaluation externe périodique : aucun *Scientific Advisory Board* (SAB) ou équivalent international n'a été mis en place. En dehors de la présente mission, le PFMG n'a fait l'objet d'aucune revue externe formalisée depuis 2016, alors que la majorité des programmes nationaux comparables (*Genomics England, Genomic Medicine Sweden*) prévoient des revues quinquennales obligatoires.
- Désengagement progressif de l'Assurance maladie : la CNAMTS, acteur central de la soutenabilité financière à long terme, ne participe plus aux réunions de suivi ni à la gouvernance formelle du PFMG depuis plusieurs années. Ce retrait fragilise la trajectoire vers l'inscription à terme à la nomenclature des actes de biologie dans le droit commun.

2.8.2.3 Plusieurs défaillances structurelles

[240] L'examen du bilan 2025 permet donc d'identifier plusieurs défaillances de gouvernance, organisées en trois registres : défaillances de pilotage, défaillances de régulation scientifique, et défaillances de redevabilité.

[241] Défaillances de pilotage :

- Confusion des niveaux stratégique et opérationnel :

  L'architecture initiale à trois niveaux (interministériel / coordination Aviesan / instances thématiques) s'est progressivement aplatie. La dissolution d'Aviesan en 2024 a en effet supprimé l'échelon intermédiaire sans le remplacer, laissant l'équipe de coordination (trois agents) en situation de cumuler animation opérationnelle, veille scientifique et représentation nationale et internationale. Cette surcharge structurelle nuit à la qualité des arbitrages et à la lisibilité externe du PFMG.

- Absence de contrat de performance opposable :

  Aucun contrat d'objectifs et de performance ne lie formellement les LBM-FMG, le CAD et le CRefIX à des indicateurs de résultats. Les dotations sont versées indépendamment de l'atteinte des cibles

fixées par le PFMG (18 000 patients/an en maladies rares, 13 000 en cancérologie). Les financements accordés depuis 2018 s'élèvent à 374,5 M€ sans mécanisme de modulation lié aux performances.

- Fragmentation de la redevabilité financière :

  Les financements proviennent de sources multiples (ministère de la Santé, ministère de la Recherche, ANR, PFMG cancer/Inserm) sans consolidation ni pilotage budgétaire centralisé. L'annexe 3 du bilan révèle des variations annuelles importantes et des financements tardifs (GLUCOGEN, SEQOGEN, CAD) qui ont directement causé des retards de mise en œuvre. De fait la visibilité budgétaire pluriannuelle a été insuffisante.

[242] Défaillances dans la régulation scientifique :

- Absence d'instance scientifique indépendante pour l'orientation du périmètre

  La priorisation des préindications cliniques est, de fait, confiée à la seule HAS dans le seul cadre de ses missions d'évaluation des actes innovants hors nomenclature. Ce couplage entre validation scientifique (opportunité clinique) et évaluation médico-économique (inscription à la nomenclature) génère une confusion des temporalités : la HAS ne peut évaluer les préindications du PFMG qu'après avoir achevé l'évaluation des panels de gènes, ce qui bloque l'évolution des stratégies diagnostiques. Un Comité Scientifique National indépendant, consulté en amont de la HAS, permettrait de séparer les deux fonctions.

- Gouvernance des données fragmentée et sous-optimale :

  La mise en opération du CAD pour le volet soin accuse un retard de plusieurs années. La résistance des acteurs au partage de données dans une infrastructure centralisée, identifiée dans le bilan du PFMG comme facteur explicatif principal, traduit un déficit de confiance institutionnelle qui aurait dû être traité dès la conception via une gouvernance des données robuste. Le recours transitoire au HDS Cloud Inserm et aux circuits parallèles non validés par la gouvernance du PFMG illustre les effets concrets de cette lacune.

[243] Cette défaillance prend une dimension supplémentaire avec le déploiement à venir de l'intelligence artificielle dans le pipeline génomique, que les annexes analytiques sur l'axe IA du PFMG2 et sur SEQOGEN-2 documentent précisément. En effet, les LBM-FMG opèrent d'ores et déjà des briques IA de couche secondaire (DRAGEN/Illumina pour le « *variant calling* », déployé en routine sur AURAGEN) et de couche tertiaire (SeqOne DiagAI, contractualisé avec AURAGEN depuis 2021 pour la priorisation de variants).

[244] Ces outils traitent des données génomiques de patients dans un cadre de santé publique national, mais leur gouvernance, qualification DMDIV au regard du règlement IVDR, conformité au Règlement sur l'Intelligence Artificielle (RIA, applicable depuis août 2024-2025), gestion des mises à jour de modèles, n'est actuellement encadrée par aucune instance formelle du PFMG.

[245] Le risque de dépendance fournisseur sur la brique la plus critique (DRAGEN est fourni par un acteur américain unique, Illumina, sans alternative souveraine européenne opérationnelle à ce niveau de performance) et le risque de fragmentation algorithmique entre AURAGEN et SeqOIA constituent deux vulnérabilités non adressées dans la gouvernance actuelle.

[246] Défaillances de redevabilité :

- Absence de mécanisme d'évaluation externe périodique

  En dehors de la présente mission, aucune revue externe formelle n'a été organisée depuis le lancement du PFMG en 2016. Cette absence de cycle d'évaluation indépendant prive les pouvoirs publics d'un signal d'alerte précoce sur les dérives de trajectoire.

- Représentation insuffisante des patients et de la société civile

  Le bilan du PFMG2025 souligne explicitement que la participation des représentants de patients est insuffisante, limitée à un représentant au Comité de Suivi, au Comité d'organisation des Rencontres SHS et au CSE du CAD. Cette marginalisation est paradoxale au regard de la centralité du consentement éclairé dans la philosophie du PFMG. L'absence d'un mécanisme systématique de consultation des associations de patients dans les décisions de priorisation des préindications constitue également un écart avec les bonnes pratiques internationales.

2.8.3 La complexité de la mise en œuvre d'un projet de recherche en génomique

[247] Le législateur français a entendu subordonner la possibilité de réaliser un projet de recherche reposant sur l'examen de caractéristiques génétiques à l'énoncé préalable d'un objectif scientifique précis[52].

[248] A ce titre, la CNIL s'est toujours prononcée[53] sur des traitements envisagés dans le cadre de projets de recherche répondant à un tel objectif, en particulier aux fins d'étude d'une pathologie particulière. Cela signifie concrètement qu'un projet cherchant à cartographier le génome humain de manière large, sans hypothèse précise, est susceptible d'être refusé alors même que ce type de recherche exploratoire pourrait être à l'origine de découvertes majeures.

[249] La mission relève que ce point n'est pas encore harmonisé au niveau européen en raison de la latitude donnée aux États membres pour mettre en place des conditions supplémentaires concernant le traitement des données génétiques et peut entraver les activités de recherche et d'innovation face à la concurrence internationale.

[250] Les exceptions permettant le transfert de données personnelles vers des États tiers sans décision d'adéquation font l'objet d'une interprétation stricte par les autorités de protection des données. Elles ne peuvent fonder des transferts de données massifs, systématiques ou sur des grands ensembles de données. Or, la recherche génomique est par essence internationale et nécessite le croisement de grandes cohortes multi-pays, ce qui n'est pas encore harmonisé à ce stade au niveau communautaire

2.9 Une feuille de route partiellement respectée

[251] En termes de pertinence, les travaux de la mission démontrent que le plan répondait à des enjeux majeurs de transformation vers une médecine personnalisée et a ciblé de façon pertinente des domaines à fort impact (cancers, maladies rares). Le choix d'une structuration autour de plateformes nationales et d'un continuum soin-recherche était donc cohérent. Toutefois, la dimension industrielle, pourtant affichée comme un objectif stratégique, est apparue insuffisamment définie dès l'origine, sans feuille de route claire ni articulation explicite avec une politique industrielle nationale.

[252] A ce titre, cette carence laisse la France fortement dépendante de fournisseurs internationaux, notamment pour les équipements et consommables de séquençage, limitant la souveraineté technologique. En outre, les retombées industrielles nationales (innovation, valorisation, émergence d'acteurs français) restent insuffisantes, en dehors de la contractualisation avec seqOne[54]. En pratique,

[52] Voir combinaison de l'article 16-10 du Code Civil et L1131-1 du Code de la Santé publique

[53] Délibération n° 2020-003 du 9 janvier 2020 de la CNIL : « Il résulte de l'ensemble de ces dispositions que le législateur a entendu subordonner la possibilité de réaliser un projet de recherche reposant sur l'examen de caractéristiques génétiques à l'énoncé préalable d'un objectif scientifique précis.

[54] Crée en 2017, SeqOne Genomics, propose aujourd'hui des solutions d'analyse de données génomiques pour la médecine personnalisée dans les domaines du cancer, des maladies rares et héréditaires, ainsi que pour les sociétés pharmaceutiques qui développent de nouvelles thérapies dans 27 pays.

le PFMG s'est apparenté davantage à un programme d'équipement et de structuration hospitalière qu'à une véritable politique de développement industriel.

[253] Sur le plan de l'efficacité, la mission relève des avancées réelles en matière de diagnostic et de production scientifique, ainsi qu'une reconnaissance européenne avérée. Toutefois, son efficacité est limitée par des difficultés de diffusion dans les pratiques et par des freins persistants à l'interprétation des données génomiques. Le manque de ressources spécialisées, la complexité des analyses bio-informatiques et l'absence de standardisation des pratiques d'interprétation constituent un goulot d'étranglement majeur, réduisant l'impact clinique du séquençage.

[254] L'efficience du dispositif demeure fragile. Les coûts de production restent élevés et insuffisamment stabilisés, tandis que les capacités installées sont sous-utilisées. L'absence initiale d'articulation avec le RIHN a freiné l'intégration dans le droit commun. En outre, la chaîne de valeur industrielle est incomplète, en particulier sur les segments à forte valeur ajoutée (bio-informatique, interprétation, exploitation des données), ce qui limite les gains d'efficience. Les insuffisances en matière de systèmes d'information, de formation et de coordination renforcent ces limites.

[255] Au regard de l'ensemble de ces éléments, le bilan synthétique de l'ensemble des objectifs et mesures peut donc être présenté ainsi (voir la méthode d'établissement de ce tableau en annexe 8 Bilan des objectifs et mesures du PFMG2025) :

Tableau 4 : Evaluation de l'atteinte objectifs initiaux du PFMG 2025, source travaux mission

	Réalisation
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 (LBM_FMG).	
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).	
Mesure 3 : Permettre l'intégration et l'exploitation des données du patient dans le parcours 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 (CReflX)	
Mesure 5 : Lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires rencontrés sur le parcours dans le contexte des trois grands groupes de pathologies visés.	
Mesure 6 : Mise en place d'un dispositif d'évaluation et de validation des nouvelles indications d'accès au diagnostic génomique.	
Mesure 7 : Disposer des nouvelles compétences et des personnels capables de relever le défi de l'exploitation et de l'interprétation des données	
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.	
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 et favoriser l'émergence d'une filière « médecine génomique »	
Mesure 10 : Orienter les activités des acteurs de la filière en fonction des problématiques industrielles posées dans le parcours de soin génomique.	
Mesure 11 : Assurer un suivi des évolutions à l'échelle internationale du champ de la médecine génomique.	
Mesure 12 : Mettre en œuvre un programme de recherche dédié aux aspects médico-économiques liés à la mise en place du plan.	
Mesure 13 : Organiser l'information, la consultation et l'implication des acteurs de la société concernés.	
Mesure 14 : Définir la gouvernance du Plan Médecine Génomique.	

[256] En synthèse, Le PFMG 2025 apparaît comme une politique publique pertinente et structurante sur le plan des soins et de la recherche, mais insuffisamment aboutie sur le plan industriel. La filière reste dépendante, fragmentée et peu consolidée, ce qui limite les retombées économiques et la soutenabilité du modèle.

[257] La prochaine phase devra clarifier la stratégie industrielle, renforcer la souveraineté technologique, structurer les capacités d'interprétation et stabiliser le modèle économique, afin de transformer un dispositif d'innovation en véritable filière intégrée et performante.

3 Les nouveaux enjeux de la médecine génomique

3.1 Les nouveaux enjeux du contexte européen

[258] Le prochain plan français de médecine génomique s'inscrit désormais dans un environnement européen profondément transformé depuis 2016. L'entrée en vigueur de l'Espace européen des données de santé (EHDS), la montée en puissance du *Genomic Data Infrastructure* (GDI) et le lancement du *Genome of Europe* créent à la fois des obligations nouvelles et des opportunités inédites pour la France. Cinq enjeux structurants se dégagent (voir annexe 7 Initiatives européennes et réglementation).

[259] Le Règlement (UE) 2025/327 relatif à l'EHDS établit les exigences relatives à l'utilisation primaire (soins) et à l'utilisation secondaire (recherche, innovation, élaboration de politiques) des données de santé électroniques, parmi lesquelles figurent les données génétiques, génomiques et protéomiques humaines. Dans ce contexte, certaines catégories minimales de données, dont les données génétiques, épigénomiques et génomiques, pourront être mises à disposition à partir du 26 mars 2031 pour les chercheurs habilités via des Organismes Responsables de l'Accès aux Données (ORAD) devront avoir été désignés par les différents Etats auprès de la Commission Européenne avant le 26 mars 2027.

[260] L'entrée en vigueur de l'EHDS le 26 mars 2025 et dont l'application effective commence en mars 2027 l'EHDS, est l'enjeu le plus immédiat. Le règlement européen sur l'Espace européen des données de santé encadre l'usage primaire (soins) et secondaire (recherche, innovation) des données de santé, avec des droits renforcés pour les patients et un déploiement progressif dans chaque pays. En France, le ministère de la santé pilote, via la direction du numérique en santé les travaux pour s'aligner sur ce futur paysage européen.

[261] Cette mise en conformité soulève une question d'interopérabilité des données génomiques qui fait aujourd'hui l'objet de travaux spécifiques mais non aboutis au sein du PFMG : La réponse exige en effet que le CAD soit construit dès l'origine avec les standards européens d'interopérabilité (FAIR, *HealthDCAT-AP*, API REST conformes à l'EHDS), et non adaptés a posteriori, ce qui représente un défi technique et organisationnel considérable, pour le CAD mais aussi pour les LBM-FMG (voir infra chapitre 3.2 Contexte international).

[262] Le projet « *French_HealthData_EU* », cofinancé par la Commission européenne et porté par le *Health Data Hub* avec 18 partenaires français, poursuit son ambition de rendre les données de santé françaises plus visibles, interopérables et réutilisables au sein du futur EHDS. Le projet s'achèvera fin 2026 avec une feuille de route claire pour renforcer la coopération européenne. Le PFMG devra s'articuler avec ce projet pour garantir que les données génomiques produites par SeqOIA et AURAGEN seront intégrables dans l'écosystème européen.

[263] Le deuxième enjeu est de faire du CAD non seulement un outil national mais un nœud opérationnel de l'infrastructure GDI européenne, qui vise à interconnecter les bases génomiques nationales pour permettre des analyses fédérées transfrontalières. La France, déjà partenaire du GDI via l'IFB[55], doit aller plus loin. Cela suppose plusieurs conditions : que le CAD soit opérationnel pour le

[55] L'Institut Français de Bio-informatique (IFB) L'IFB est une infrastructure nationale de recherche en bio-informatique, créée dans le cadre des Investissements d'Avenir. Il constitue le nœud français d'ELIXIR, l'infrastructure européenne pour les sciences du vivant qui regroupe les plateformes bio-informatiques de 23 pays membres. Il garantit notamment l'interopérabilité des données biologiques françaises avec les standards internationaux, notamment les standards GA4GH (Global Alliance for Genomics and Health) adoptés par le GDI européen.

soin avant fin 2026 — délai impératif pour ne pas manquer la fenêtre d'intégration au GDI ; que les données qu'il contient soient formatées selon les standards GA4GH adoptés par le GDI (formats VCF, phénotypes HPO, consentements GDPR-compatibles) ; et qu'une gouvernance claire définisse quelles données peuvent être interrogées depuis l'étranger, selon quelles conditions et pour quelles finalités.

[264] La contribution au *Genome of Europe* : un enjeu de représentativité : La France participe au « *Genome of Europe* » via le projet POPGEN, qui a séquencé 10 000 individus issus de la cohorte CONSTANCES. « *Genome of Europe* » a lancé en juin 2025 une enquête de sensibilisation sur la génomique auprès des citoyens dans cinq pays européens, dont la France, pour évaluer la compréhension et les attitudes vis-à-vis de la médecine personnalisée fondée sur la génomique. L'enjeu pour la France est double. D'une part, s'assurer que sa contribution au *Genome of Europe* reflète la diversité de sa population, notamment les populations d'outre-mer et les communautés d'origines diverses présentes sur le territoire, pour corriger le biais nord-européen du génome de référence actuel. D'autre part, tirer parti de ce génome de référence européen enrichi pour améliorer les analyses de ses propres patients, en particulier pour les populations sous-représentées dans les bases de données actuelles.

[265] L'harmonisation des standards cliniques et bio-informatiques : condition du partage. Un enjeu souvent sous-estimé est celui de l'harmonisation des pratiques entre pays membres. Partager des données génomiques n'a de valeur scientifique que si ces données sont produites selon des standards comparables de qualité, de profondeur de séquençage, d'annotation des variants et de recueil des données phénotypiques associées.

[266] De nouvelles compétences sont nécessaires pour relever le défi d'une génomique médicale qui se généralise, se numérise, s'industrialise et accède désormais au monde des big data, nécessitant une interopérabilité des données, anonymisées et cryptées, au plan national et international.

[267] La France, via le CRefIX, a déjà produit des référentiels techniques nationaux. Le prochain plan devrait s'engager à aligner ces référentiels sur les spécifications 1+MG et GA4GH, pour que les données françaises soient directement comparables avec celles de ses partenaires européens sans retraitement coûteux.

[268] La gouvernance éthique et juridique des données transfrontalières : un enjeu de souveraineté. L'enjeu peut-être le plus complexe est celui de la gouvernance des flux transfrontaliers de données génomiques. L'EHDS crée un cadre général, mais sa déclinaison pour les données génomiques, les plus sensibles de toutes, soulève des questions spécifiques que la France doit trancher dans le cadre du prochain plan au regard des évolutions de la future loi de bioéthique.

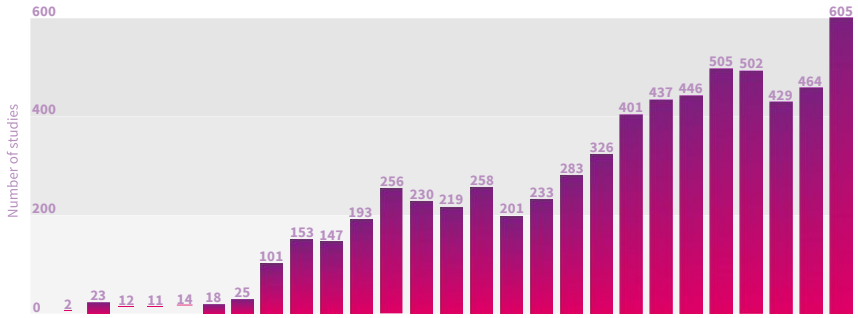
[269] En synthèse, le prochain plan français de médecine génomique ne peut plus se concevoir comme un plan purement national tel qu'il a pu être défini en 2016. Il doit intégrer dès sa conception les contraintes et les opportunités de l'écosystème européen en cours de construction ce qui implique des choix techniques irréversibles sur l'architecture du CAD, des engagements politiques clairs sur la gouvernance des données transfrontalières, et une articulation explicite avec les jalons du GDI et de l'EHDS. La France dispose d'une fenêtre étroite, 2026-2027, pour aligner son dispositif national sur ce cadre européen avant que ce dernier ne soit pleinement opérationnel et que les retardataires soient structurellement exclus des bénéfices du partage.

Dans le cadre du PFMG2025, l'IFB est le partenaire technique de référence pour la connexion du dispositif français à l'infrastructure GDI européenne. C'est lui qui assure la conformité des données génomiques produites par SeqOIA et AURAGEN avec les standards d'interopérabilité européens, et qui participe aux travaux techniques du GDI en tant que représentant français au sein d'ELIXIR.

3.2 Le contexte international

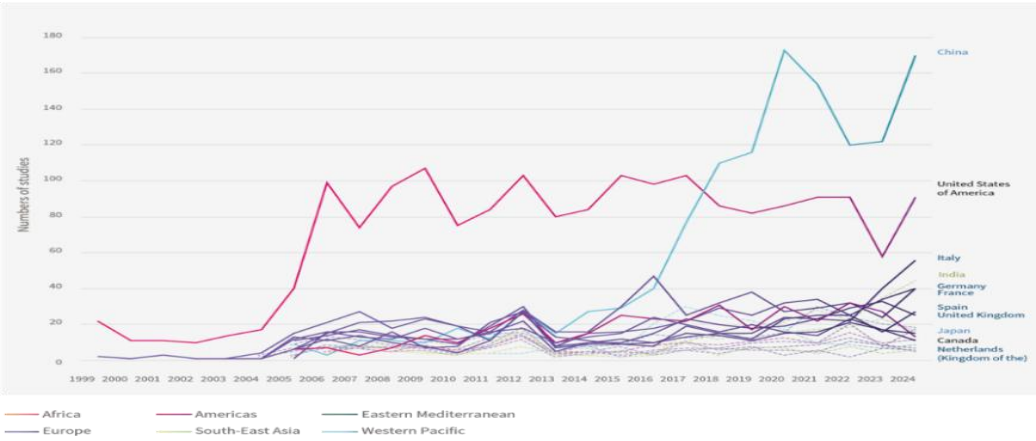
[270] La génomique est désormais un objet de politique publique internationale concurrentiel comme l'illustre les figures ci-dessous :

Schéma 6 : Nombre d'études cliniques en génomique humaine entre 1999 et 2024, « *Human genomics in clinical studies* »



Source : OMS 2025

Graphique 2 : Nombre d'études par pays, 1999 à 2024, « *Human genomics in clinical studies* »



Source : OMS 2025

[271] Les documents récents de l'OMS ne la présentent plus comme une innovation sectorielle, mais comme une composante structurante des systèmes de santé, des politiques de recherche, de la sécurité sanitaire et des infrastructures de données. A ce titre, l'OMS souligne à la fois le potentiel de la génomique pour les maladies rares, les cancers et la santé publique, et les risques qu'emporterait un déploiement non maîtrisé, marqué par des asymétries d'accès, une faible représentativité des populations, une gouvernance incomplète des données et des dépendances technologiques externes.

[272] Dans ce cadre, l'échelon européen occupe une place singulière. L'Union européenne ne raisonne plus seulement en termes de coopération scientifique, mais de construction d'une capacité collective : capacité à produire des génomes, à les stocker, à les partager dans des environnements sécurisés, à définir des standards, à articuler usage clinique, recherche et politiques de santé.

[273] Dans le domaine de la génomique humaine, la **souveraineté européenne** recouvre au moins quatre dimensions : la souveraineté sur les données, la souveraineté normative (1+MG, GDI), la souveraineté technologique et infrastructurelle et enfin la souveraineté scientifique et populationnelle (voir annexe 7 Initiatives européennes, réglementation).

[274] **La mission relève sur ce point que l'accès aux bases internationales mises à disposition par des organisations Etatsuniennes jusqu'alors disponibles gratuitement qui servaient de référence aux chercheurs et cliniciens, est dorénavant payant et qu'il n'existe pas encore d'alternative européenne**.

[275] Dans cette perspective, la situation française apparaît aujourd'hui ambivalente. Le bilan du PFMG montre que la France est pleinement engagée dans les dynamiques européennes : participation à 1+MG, implication dans GDI, participation à *Genome of Europe*, à ERDERA et à « *Can.Heal* » puis à la « Joint Action » en cancérologie personnalisée ; co-pilotage avec le Portugal d'un groupe de travail européen sur l'implémentation de la médecine génomique dans les systèmes de soins ; visibilité reconnue du PFMG au niveau européen.

[276] De ce point de vue, la France n'est ni marginale ni suiveuse ; elle figure parmi les acteurs qui contribuent à la définition des orientations européennes, mais cette position d'influence est fragilisée par les limites internes relevées dans le bilan. La principale tient au retard du CAD, alors même que celui-ci doit devenir le nœud français de l'infrastructure européenne fédérée. Or, dans le modèle européen, la capacité à partager de manière sécurisée et interopérable des données de qualité n'est pas périphérique : elle conditionne la place tenue dans les consortiums et la capacité à bénéficier effectivement du partage transfrontalier. À défaut, la France risque d'occuper une place politique et diplomatique supérieure à sa capacité opérationnelle réelle.

[277] Un autre point d'attention est celle du temps. L'Europe avance sur une logique de « *scale-up and sustainability* » ; la Commission souligne que GDI est le véhicule principal de mise en œuvre infrastructurelle de 1+MG et que « *Genome of Europe* » doit produire une ressource majeure d'ici 2028.

[278] Dans cet environnement, les retards nationaux ne sont pas neutres : ils peuvent se traduire par une moindre capacité à orienter les standards, à attirer les collaborations, à structurer les usages cliniques et à capter la valeur scientifique associée. La souveraineté ne se perd pas seulement par cession volontaire ; elle peut aussi s'éroder par retard de mise en capacité.

[279] Au-delà du seul espace européen, la compétition et la coopération en génomique ne se jouent plus seulement entre États, mais entre écosystèmes associant laboratoires, infrastructures de calcul, plateformes de données, industries du séquençage, outils bio-informatiques et grands modèles d'IA.

[280] Dans ce cadre, l'Europe ne peut défendre une souveraineté crédible que si elle transforme son exigence éthique et juridique en avantage opérationnel. Il en découle plusieurs implications pour la France et, plus largement, pour l'Europe.

[281] D'abord, la souveraineté génomique ne peut être réduite à l'hébergement des données. Elle suppose une chaîne complète : standards, consentement, gouvernance, interopérabilité, calcul, annotation, réanalyse, formation, valorisation scientifique et articulation avec les systèmes de soins. Cette lecture est cohérente à la fois avec les principes OMS et avec la conception européenne de « 1+MG ».

[282] Ensuite, l'enjeu principal n'est pas de choisir entre ouverture internationale et autonomie. Le cadre OMS pousse au contraire vers une ouverture maîtrisée : partage responsable, bénéfice équitable, inclusion des populations, protection des droits, gouvernance transparente. L'enjeu pour l'Europe est donc moins de se fermer que de ne pas devenir un simple réservoir de données, de patients et de cohortes au bénéfice d'acteurs capables, hors d'elle, de capter l'essentiel de la valeur analytique et technologique.

[283] Enfin, la France dispose d'une fenêtre d'opportunité réelle. Le bilan du PFMG montre qu'elle est bien placée dans les cercles de décision européens ; les documents de l'OMS montrent que les thèmes où elle est engagée gouvernance, éthique, partage des données, médecine de précision, intégration dans les systèmes de soins sont précisément ceux qui structurent désormais l'agenda international.

[284] La France occupe donc à ce stade une place reconnue, mais encore incomplètement convertie en capacité opérationnelle, mais elle devra lever ses retards d'infrastructure, pour continuer à exercer une influence durable en génomique et en tirer pleinement les bénéfices pour son système de santé, sa recherche et sa souveraineté.

3.3 Les enjeux médicaux du parcours de soins

[285] Le processus de priorisation des préindications du PFMG fonctionne bien. La question de l'élargissement de la liste des pré-indications est d'actualité et discutée (voir la tome 3 du rapport) et cela concerne notamment le diagnostic prénatal, le dépistage néonatal, le dépistage chez les jeunes adultes, ou encore l'extension en population générale à long terme.

[286] Le calendrier d'évaluation des actes de séquençage de la HAS en décalage avec les avancées technologiques et scientifiques : ciblé aujourd'hui sur les actes de séquençage haut débit de panels de gènes, l'analyse du génome entier est prévue au plus tôt en 2027[56]. Ce calendrier d'évaluation des actes de séquençage par la HAS limite la révision des arbres décisionnels au regard de l'avancée des connaissances et freine la sortie du RIHN et l'inclusion dans la nomenclature, sans parler des actes de réanalyse notamment, des examens les plus prescrits et à jour des connaissances.

[287] Enfin, une vision globale incluant une gestion dynamique de la liste des préindications d'une part, l'évaluation plus contemporaine des actes à jour par la HAS d'autre part et, de plus, l'établissement de tableaux décisionnels des examens de génétique en fonction de la clinique, permettrait une réelle cohérence d'ensemble.

[288] Les enjeux sont aussi :

- La réduction de la complexité du parcours, avec notamment un travail sur l'allègement de la RCP d'amont (sous condition d'avis d'un conseil scientifique et des actions de formation des prescripteurs), le circuit entre les différents niveaux de RCP (locales, régionales, thématiques, nationales),
- Un e-consentement,
- Une augmentation du nombre de d'interprétateurs, de CPG, de CG,
- Un meilleur accès (aux CHG et au privé en cancérologie),
- Le développement des thérapeutiques innovantes, de l'oncogénétique, de la pharmacogénétique, des multi-omics…
- Un même processus d'analyse des deux LBM-FMG, vers un LBM-FMG unique,
- Assurer un meilleur suivi des RCP d'aval et après.

3.4 Les enjeux de l'organisation territoriale des plateformes de séquençage

[289] Il était demandé aux inspections générales d'étudier plusieurs scénarios d'évolution de l'organisation territoriale des plates formes de séquençage. Trois scénarios sont théoriquement possibles pour l'organisation future du séquençage génomique en France :

[56] La HAS mentionne que la théranostique est guidée par les médicaments, principalement en cancérologie, et ne concerne ainsi peu les maladies rares, et en conséquence peu ou pas le SHD/THD. La HAS indique être en cours de caractérisation du comparateur pour évaluer le bénéfice (élaboration méthode évaluation THD)

[290] **Scénario 1 : Maintien du modèle actuel à deux plateformes**

- Description : Le dispositif continuerait à s'appuyer sur deux plateformes nationales de séquençage, avec un renforcement de la coordination entre elles. Les évolutions porteraient notamment sur, l'harmonisation des pipelines bio-informatiques et l'unification des outils de prescription.
- Avantages : stabilité institutionnelle, continuité des organisations existantes, capitalisation sur les investissements réalisés.
- Limites : complexité organisationnelle persistante, risque d'hétérogénéité des pratiques, duplication partielle des infrastructures.

[291] **Scénario 2 : Fusion ou forte intégration des plateformes**

- Description : Dans ce scénario, les deux plateformes seraient regroupées ou fortement intégrées juridiquement avec une gouvernance scientifique unique, des outils informatiques, de prescription et de restitution communs, des pipelines bio-informatiques unifiés et les mêmes modalités de contractualisation avec les établissements prescripteurs. Les 2 sites seraient maintenus pour assurer la continuité de l'activité en cas de défaillance de l'un d'entre eux
- Avantages : homogénéité des analyses et format unique des données, mutualisation complète des compétences, simplification du système.
- Limites : risque de dépendance à une infrastructure unique, complexité institutionnelle d'une fusion ou d'une forte intégration, perte éventuelle de redondance en cas de problème technique.

[292] **Scénario 3 : Extension vers un modèle fédéré autonome**

- Description : Le dispositif évoluerait vers un réseau élargi de plateformes hospitalières ou de laboratoires privés, en complément des infrastructures existantes.
- Dans ce modèle, les CHU, CLCC, ou laboratoires privés ou pourraient développer leurs propres capacités de séquençage mais avec des outils communs (prescription, pipelines…) et l'obligation d'alimenter le CAD selon un format unique
- Avantages : augmentation théorique des capacités d'analyse, meilleure intégration dans les parcours de soins, éventuelle réduction des délais.
- Limites : risque de fragmentation du système, difficulté d'harmonisation des analyses, complexité de la gouvernance nationale, surcoûts.

[293] Ces trois scénarios ont été analysés au regard des déterminants de coût, des capacités nécessaires à l'évolution des prescriptions et des délais.

3.4.1 L'analyse des charges conduit à un surcoût annuel estimé au minimum de 8 M€ par nouveau laboratoire pour le modèle fédéré autonome

[294] Pour rappel, le financement cumulé des deux LBM-FMG sur 2018–2025, assuré par le ministère de la Santé sous forme de dotations fléchées, atteint respectivement 125,1 M€ pour AURAGEN et 152,8 M€ pour SeqOIA, soit 277,9 M€ au total.

[295] Dans l'hypothèse étudiée, pour simplifier l'analyse, l'activité actuelle des LBM-FMG Seqoia et AURAGEN resterait inchangée [57], et un nouveau laboratoire prendrait en charge un volume supplémentaire issu de nouvelles prescriptions, avec une bio-informatique spécifique ou non.

[296] En utilisant les données de SEQOGEN, il est possible d'avoir une approximation des charges indirectes liées à l'environnement de chaque site de l'ordre de 10 % du coût total, du coût de la bio-

[57] Pour ne pas dégrader leur productivité marginale

informatique de l'ordre également de 10 %. A ces charges devraient *a minima* être ajoutées celles d'une direction médicale et organisationnelle du LBM-FMG, de l'ordre de 300 K€ (voir annexe Les premiers éléments de coût des LBM-FMG).

[297] En synthèse, le surcoût annuel d'un site indépendant avec une bio-informatique spécifique peut être estimé a minima à 8 M€ sur la base des éléments ci-dessous (voir annexe 9 Eléments de coût des LBM-FMG) :

Tableau 5 : Estimation du surcoût annuel d'un nouveau LBM autonome

Coût marginal moyen	Nombre de prescriptions	Coût annuel d'exploitation	Charges indirectes	Bio-informatique	Surcoût organisationnel	Surcoût total
4000 €	10000	40 000 000 €	4 000 000 €	4 000 000 €	300 000 €	8 300 000 €

Source : Données SEQOGEN, calculs mission

3.4.2 La création d'un nouveau LBM-FMG ne réduirait pas les délais d'interprétation

[298] La mission relève par ailleurs, que le fait d'ajouter un site indépendant n'aurait pas d'impact sur les délais dans la mesure où le nombre total d'interprétateurs ne serait pas modifié ou alors à la marge avec une mobilisation supplémentaire au sein des établissements concernés, car ils sont déjà mutualisés au niveau national.

3.4.3 Les capacités actuelles des LBM-FMG sont mobilisées à hauteur de 60 %

[299] Sur la base des rapports d'activité des LBM-FMG et de leurs projections, les travaux de la mission montrent que les marges de production de séquençage des LBM-FMG restent substantielles au regard de leurs ressources, ce qui ne rend pas nécessaire de créer rapidement un nouvel LBM-FMG.

[300] Par ailleurs, si le besoin était avéré rapidement, il serait toujours possible d'augmenter les capacités de production sur les sites actuels.

[301] Indépendamment du PFMG, et hors cadre de ses travaux, la mission a par ailleurs, relevé le risque réel de l'accélération de la perte d'attractivité et de compétence des laboratoires de biologie au sein des CHU et CLCC dès lors que les technologies les plus innovantes seraient mises en œuvre dans les seuls LBM alors même que des capacités de séquençage territoriales doivent être consolidées.

[302] Ce sujet se place dans une problématique plus large que celle du PFMG et n'a pas pu être approfondi dans les délais, qui juge cependant utile, à l'instar des personnalités qualifiées, de mener une étude prospective sur le modèle économique les laboratoires de biologie médicale relevant des établissements de santé.

[303] Néanmoins, au vu des éléments précédents, la mission estime qu'à court et moyen terme, il est inutile d'ajouter une nouvelle plateforme dédiée au séquençage des préindications du PFMG.

3.5 De nouveaux enjeux scientifiques et médicaux portés par une dynamique d'innovation

[304] Le rapport des personnes qualifiées (voir tome 3 du rapport) met en évidence que si le PFMG2 a marqué une évolution majeure du positionnement de la médecine génomique en France, les nouveaux enjeux ne consistent plus uniquement à structurer une capacité technologique, mais à transformer en profondeur les pratiques diagnostiques, les stratégies thérapeutiques, et les modes de production de

la connaissance biomédicale afin d'améliorer la prise en charge individuelle des patients et structurer une capacité nationale de production scientifique fondée sur les données génomiques.

[305] Dans ce contexte, les personnalités qualifiées ont formulé des propositions très ambitieuses : inscription du diagnostic prénatal génomique comme pré-indication à part entière, extension du dépistage néonatal à une seconde région, double interprétation diagnostique et pharmacogénétique pour certaines pré-indications, création d'un axe spécifique en oncogénétique, études de faisabilité pour un dépistage génomique des 20–45 ans, et intégration progressive des analyses « multi-omiques »

[306] A ce titre, le rapport propose, un basculement vers le génome en première intention dans certaines indications et une intégration plus précoce dans le parcours de soins. Cette évolution entrainera une redéfinition des rôles respectifs des cliniciens, biologistes et bio informaticiens. Le développement de la génomique entraînera un déplacement du diagnostic vers des approches probabilistes, une dépendance accrue à l'interprétation bio-informatique, et une complexification de la décision médicale, et la nécessité de nouvelles compétences hybrides clinico-bioinformatiques.

[307] Par ailleurs, le diagnostic deviendra un processus dynamique et révisable, et non plus un acte ponctuel via une réanalyse régulière des variants ; et l'intégration de nouvelles bases de connaissances. A ce titre, le rapport souligne la nécessité d'une politique nationale de réanalyse pour améliorer le problème central des variants de signification incertaine (VSI) et ainsi améliorer le rendement diagnostique.

[308] Le rapport préconise notamment de renouveler les standards technologiques du PFMG via l'intégration rapide des nouvelles technologies de type « *long read sequencing* » pour mieux détecter certains variants structuraux ; et mieux analyser certaines régions complexes, et le développement du « multi-omique » (transcriptomique ; épigénomique ; protéomique) afin de passer d'une génomique descriptive à une biologie fonctionnelle.

[309] Les multi-omics doivent s'étendre de la recherche à la pratique. Le développement des multi-omics qui va combiner plusieurs couches d'information biologique (ADN, ARN, protéines, métabolites, etc.) et va progressivement passer du domaine de la recherche (cellule par cellule ou dans un tissu, génomique spatiale) à la pratique courante, avec l'intégration de l'IA de données complexes et hétérogènes, de modèles prédictifs (maladies, réponse aux traitements) et d'identification de biomarqueurs. A terme, se dessine notamment une vision holistique (génotype-phénotype-environnement), préventive automatisée, et de simulation du corps humain avec les jumeaux numériques biologiques.

[310] Le rapport promeut l'émergence de la génomique populationnelle par le passage à une logique de dépistage chez les jeunes adultes et le génome néonatal.

[311] Enfin, pour remédier au net retard dans l'intégration de la pharmacogénétique dans la pratique courante [58] et malgré l'existence de nombreuses recommandations internationales, le bénéfice est scientifiquement avéré avec notamment la réduction significative des effets indésirables, en particulier pour les médicaments à risque (thiopurines, psychotropes, anticoagulants…). Le rapport promeut pour certaines préindications, à définir, une double interprétation diagnostique et pharmacogénétique qui pourrait être associée systématiquement.

[58] Moins de 21 000 personnes ont bénéficié d'un test pharmacogénétique en 2023, alors que plus de 90 % de la population est concernée par au moins un variant dit actionnable.

3.6 L'intelligence artificielle au service de la médecine génomique

3.6.1 La nécessité d'une approche globale

[312] Le bilan du PFMG montre que si la France a réussi à installer une capacité nationale de séquençage et d'interprétation de haut niveau, et indépendamment du manque de ressources en biologistes agréés, l'efficacité du dispositif reste bridée par des fragilités de pilotage des données situées en amont et en aval de la production : manque d'appui en amont de la prescription, complexité et absence de standardisation de la prescription, hétérogénéité des pratiques entre plateformes et acteurs territoriaux, absence de standardisation des chaines de traitement, des outils d'interprétation et des comptes rendus, faible industrialisation de la réanalyse, accès encore imparfait aux données et absence d'outils transversaux à grande échelle pour orienter les prescripteurs et soutenir les biologistes.

[313] Le maintien de cette situation impose une étape supplémentaire d'harmonisation des données au niveau du CAD, retardant leur exploitabilité pour la recherche et rend difficile l'établissement d'un référentiel national opposable pour la classification des variants, notamment les variants de signification incertaine (VSI).

[314] Le CRefIX, créé précisément pour établir ces référentiels, n'a pas pu jouer ce rôle de manière pleinement opérationnelle, en partie parce qu'il a été "mis en place en même temps que les LBM-FMG" sans disposer d'une autorité normative préalable sur leurs protocoles. La mission sur la stratégie génomique de l'APHP (septembre 2024) confirme ce diagnostic en soulignant que certains acteurs des LBM-FMG "préfèrent s'affranchir du CRefIX pour développer de nouveaux outils", au risque d'une fragmentation technologique croissante.

[315] En outre, le CAD est entré partiellement dans sa phase opérationnelle pour la seule recherche en 2025, avec un retard de 5 ans par rapport au calendrier initial du PFMG qui la fixait en 2020.

[316] Son versant soin, qui conditionne la réanalyse périodique des variants, l'alimentation de CADmos (base nationale de connaissances en génomique) et l'accès des biologistes aux variants déjà classifiés, n'est pas encore opérationnel à la date du rapport. Ce retard prive les LBM-FMG d'un outil essentiel à la productivité interprétative : un biologiste qui ne peut pas consulter la classification préalable des variants similaires par ses pairs doit, en théorie, reconstruire l'analyse de zéro.

[317] Le rapport des personnes qualifiées souligne à plusieurs reprises **le besoin d'un système d'information harmonisé ou communicant**, couvrant la prescription, l'interprétation, la réanalyse et le partage sécurisé des données, ainsi que la création d'une base nationale unifiée de variants. En oncologie comme en maladies rares, l'un des messages récurrents du rapport est que les délais et les coûts ne peuvent être durablement maîtrisés par le seul accroissement de la capacité de séquençage. Sans amélioration de la qualité des données cliniques d'entrée, sans harmonisation des outils d'analyse et sans ré exploitation systématique des données déjà produites, la dépense supplémentaire risque de générer des rendements décroissants.

[318] Afin de remédier à cette situation, le rapport des personnes qualifiées souligne la nécessité d'une politique nationale dans le domaine de l'IA et propose à ce titre plusieurs briques convergentes : e-prescription unique, base nationale de variants, renforcement de la bio-informatique et de la réanalyse, CAD2 souverain et création d'une structure dédiée à l'IA en lien avec le PEPR Santé numérique, l'Inserm et Inria, e-consentement dynamique, et des outils capables d'éviter les prescriptions aberrantes ou redondantes.

3.6.2 Les traitements bio-informatiques du PFMG opèrent dans un environnement réglementaire très contraint

[319] La mission relève que Les outils d'aide à l'interprétation génomique au sein des LBM-FMG et du CAD sont qualifiables de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) au sens du règlement IVDR (UE) 2017/746, et sont simultanément soumis au règlement européen sur l'intelligence artificielle (RIA, UE 2024/1689).

[320] Ces deux textes sont complémentaires, mais non superposables, imposant des démarches de conformité partiellement distinctes. L'absence d'une stratégie réglementaire intégrée dès la phase de conception constitue le principal risque calendaire de la poursuite d'activité des LBM et du déploiement des services du CAD, susceptible de décaler de 12 à 18 mois les mises en production prévues en Phase 2 (2028–2029).

3.6.2.1 Le règlement IVDR (UE) 2017/746 : fenêtre critique en 2029

[321] La classification réglementaire dépend de la destination d'usage déclarée par le fabricant. Elle détermine la voie de conformité, l'intervention d'un organisme notifié et les obligations fixées en 2029 pour les organismes publics (voir le tableau de classification applicable à chaque brique IA de l'architecture, annexe 10 Intelligence artificielle au service de ma médecine génomique).

3.6.2.2 Le calendrier de conformité RIA : fenêtre critique 2026–2027

[322] Le RIA (UE 2024/1689) est entré en vigueur le 2 août 2024. Son application est progressive, entre le 2 février 2025 et le 2 août 2029 (voir le calendrier de mise en place du RIA, annexe 10 Intelligence artificielle au service de ma médecine génomique).

[323] **Conséquence directe pour le PFMG-V2 :** les outils IA déployés en routine dans les LBM-FMG à compter de 2028 seront soumis aux exigences du RIA Annexe I, dès lors qu'ils sont intégrés dans un DMDIV.

[324] Cela implique les dossiers de qualification MDR/IVDR doivent être initiés **au plus tard en 2026**, pour permettre un audit par un organisme notifié avant la mise en production de Phase 2 (2028–2029).

[325] Ce délai est incompressible : l'obtention du marquage CE pour un DMDIV de classe C nécessite typiquement 18 à 24 mois de procédure après dépôt du dossier technique.

3.6.2.3 Exigences spécifiques pour les Systèmes d'intelligence artificielle (SIA) à haut risque DM/DMDIV

[326] Un SIA à haut risque intégré dans un DM/DMDIV doit satisfaire simultanément aux exigences du MDR/IVDR et du RIA. Les deux textes sont complémentaires mais imposent des obligations partiellement redondantes et partiellement distinctes au plus tard en 2029 (voir le tableau comparatif des exigences de mise en place du SIA, annexe 10 Intelligence artificielle au service de ma médecine génomique).

La mission relève en particulier un risque spécifique aux modèles IA mis à jour en continu : les outils de priorisation de variants et de classification VSI étant entraînés en continu sur les nouvelles données de CADmos, chaque réentraînement significatif pourrait constituer une « modification substantielle » au sens du RIA, déclenchant une nouvelle évaluation.

[327] La mission relève que, malgré leur complexité, ces points critiques pour les LBM-FMG et le CAD ne font l'objet aujourd'hui d'aucun pilotage national centralisé.

3.7 Un modèle économique dual du parcours de soins génétique hospitalier

[328] Indépendamment des analyses génétiques réalisées dans cadre de la nomenclature des actes de la biologie médicale[59], le PFMG2025 a créé un circuit d'accès au WGS fondé sur les préindications nationales, distinct et parallèle au dispositif hospitalier RIHN[60]/LAHN[61] qui finance également des analyses génétiques ciblées, telles que des panels de gènes. Le dispositif actuel hospitalier repose donc sur deux logiques parallèles :

- Une logique de pré-indications médicalisées nationales, structurées dans le cadre du PFMG et financées par dotation aux LBM-FMG,
- Une logique de prescription et de financement issue du RIHN, dont le mode d'entrée est technologique, historiquement conçue pour l'innovation et financée aux prescripteurs.

[329] Cette dualité de référentiels entraîne une absence de cohérence opérationnelle. Les prescripteurs ne disposent pas d'un cadre unique et opposable, ce qui se traduit par une hétérogénéité des pratiques, une variabilité territoriale et une difficulté à prioriser les patients.

[330] En pratique, des prescriptions peuvent être réalisées en dehors des pré-indications ou selon des modalités divergentes, ce qui nuit à la pertinence globale et à la lisibilité du dispositif.

[331] Cette coexistence n'est pas en soi problématique dans la mesure où les deux modalités ont théoriquement des périmètres cliniques différents.

[332] Elle le devient en l'absence de **règle d'articulation explicite** définissant, pour chaque situation clinique, quelle technologie est appropriée en première intention, et dans quel ordre les tests doivent être conduits si un séquençage séquentiel est justifié.

3.7.1 Plusieurs types de dysfonctionnements ont été identifiés

- Doublons et redondances : le rapport des personnalités qualifiées signale le besoin d'éviter les « redondances et prescriptions injustifiées ». Les panels oncogénétiques classiques (HBOC, Lynch) indispensables à l'adressage vers le PFMG sont financés au RIHN et subissent la décote, créant une pression vers une sollicitation directe du WGS PFMG sans analyse préalable ciblée.
- Sous-prescription dans les pré-indications à forte valeur : en oncologie pédiatrique, seuls 20 à 30 % des cas potentiellement éligibles au PFMG font aujourd'hui l'objet d'une prescription, faute d'algorithme clair articulant panel local et WGS PFMG. Le rapport des personnalités qualifiées considère que le parcours actuel est « trop lourd » et souligne « l'existence de 2 outils de prescription différents ».
- Zone grise en oncologie somatique : le rapport, tome 3 des personnalités qualifiées, identifie explicitement la nécessité de « clarifier la place des analyses WGS, WES, WTS par rapport aux examens ciblés panels » (Orientation 14), en lien avec les indications encore sous RIHN dans l'attente d'une évaluation HAS et celles non prévues dans le calendrier HAS.

[59] La Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) est un référentiel officiel qui liste et décrit les différents actes de biologie pouvant être réalisés dans le cadre de soins médicaux en France.

[60] Le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) est un dispositif de prise en charge conditionnelle, dérogatoire et transitoire pour faciliter l'accès précoce des patients aux actes innovants de biologie médicale et d'anatomocytopathologie en phase précoce de développement clinique ainsi qu'aux tests compagnons de médicaments sous accès précoce en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

[61] La liste des actes hors nomenclatures (LAHN) est la fusion du RIHN et de la Liste Complémentaire (LC) d'actes innovants ayant fait leur preuve mais non encore inclus dans la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM).

[333] Par ailleurs, d'une manière globale, en l'absence d'une tarification intégrée, la **valeur économique collective du séquençage**, qui dépend de l'accumulation, la standardisation et la réutilisation des données, est sous-réalisée. Un prescripteur orientant un patient vers un panel RIHN au lieu du WGS PFMG prive le CAD d'une donnée génomique qui aurait enrichi la base nationale, et prive le patient d'une réanalyse future.

[334] Enfin, cette absence de régulation laisse perdurer des examens RIHN non pertinents et dégrade l'efficacité industrielle des LBM en limitant les économies d'échelle attendues. La sous-utilisation des capacités constitue ainsi un coût d'opportunité significatif pour le système de santé.

[335] Finalement, cette absence d'articulation produit donc une triple inefficience : clinique, industrielle et informationnelle.

3.8 Le défi du développement des ressources humaines : les questions liées à la qualification à interpréter et à la formation comme outil clef

3.8.1 Les ressources médicales dans le domaine de la génétique dont d'ores et déjà insuffisantes par rapport aux besoins

[336] Les ressources en biologistes médicaux en France dans le domaine de la médecine génomique sont insuffisantes, puisque seulement 8,5 % des biologistes médicaux publics sont habilités à interpréter des examens pangénomiques, d'autant qu'il y a une baisse d'attractivité de la discipline[62]. Cette analyse est corroborée par le nombre de postes d'internes proposé non couvert depuis plusieurs années (voir annexe Compétences et formation).

[337] De plus, pour plusieurs préindications, l'interprétation clinico-biologique repose sur un très petit nombre de biologistes médicaux experts exerçant dans des établissements de santé situés dans le périmètre de l'un ou l'autre des LBM-FMG.

[338] Ainsi, au 31 décembre 2025, seuls 386 biologistes sont habilités à interpréter les examens pangénomiques sur AURAGEN et SeqOIA, pour 17 000 dossiers traités dans l'année. Les délais médians de rendu atteignent 198 jours pour AURAGEN et 115 jours pour SeqOIA en maladies rares.

[339] Ces délais sont difficilement acceptables pour la cancérologie, ce qui est une raison majeure du retard pris dans la non-réalisation (26 % de sa cible de prescriptions) des objectifs assignés.

[340] La capacité d'interprétation biologique étant insuffisante, l'augmentation des délais qui en découle peut rendre difficile l'élargissement du périmètre du PFMG à de nouvelles situations cliniques au-delà de 2025. De plus ces délais de rendus de résultats considérés comme trop longs conduisent les cliniciens à prescrire des examens en dehors du PFMG, ce qui peut conduire à des pertes de chance dans le domaine de la cancérologie en particulier.

[341] Par ailleurs, la communauté académique de génétique médicale est modeste, 108 HU en 2024, de 3 sous-sections CNU, avec là aussi un déficit d'attractivité, avec une baisse de 5 à 15 % des effectifs en 4 ans. On observe une pénurie préoccupante de généticiens alors que les besoins augmentent. Le bilan du PFMG2025 au 31 décembre 2025 révèle par ailleurs que moins de 20 % des internes en génétique médicale souhaitent exercer une activité mixte clinico-biologique.

[62] 87 % des biologistes médicaux exerçant en établissement estiment que la biologie médicale hospitalière est en perte d'attractivité (enquête Syndicat national des biologistes des hôpitaux, SNBH 2022)

[342] Enfin, la mission relève qu'avec environ 1500 pathologistes, la discipline, qui ne cesse d'évoluer, dans le domaine théranostique et dans le domaine de la biologie moléculaire, n'avait pas formellement été intégrée aux travaux du PFMG 2025.

3.8.2 L'autorisation d'exercice en biologie médicale est aujourd'hui un facteur limitant dans la capacité d'interprétation et un frein dans l'accès au soin

[343] Depuis le décret n°2016-839 du 24 juin 2016 relatif aux conditions et modalités d'exercice des biologistes médicaux et portant création de la *Commission Nationale de Biologie Médicale* (CNBM), les seules personnes pouvant exercer la fonction de biologiste médical et donc signer un compte-rendu de biologie médicale, sont les praticiens biologistes médicaux (article L.6213-1 du CSP) ou les praticiens pouvant exercer les fonctions de biologiste médical (article L.6213-2 du CSP).

[344] Par ailleurs, pour les examens de caractéristiques génétiques constitutionnelles (article L.1130-1 du CSP), les comptes rendus d'examens de biologie médicale doivent être signés par un praticien agréé par l'Agence de la biomédecine (ABM), et seul un biologiste médical ou une personne disposant de l'autorisation d'exercer la fonction de biologiste médical peut demander un agrément à l'ABM (voir le circuit d'agrément schématisé, annexe 11 Compétences et formation).

[345] Les DES de génétique médicale et de DES d'anatomie et cytologie pathologiques doivent obtenir l'autorisation par la CNBM d'avoir un exercice limité de la biologie médicale et l'obtention de l'autorisation d'exercice en biologie médicale est jugée difficile et se révèle parfois dissuasive pour les concernés de la discipline.

[346] Le processus de dérogation prévu aujourd'hui pour les scientifiques, biologistes, bio-informaticiens, généticiens fondamentaux, qui pourraient constituer pourtant un vivier de recrutement pour l'analyse pangénomique est très lourd et peu opérant. Ces professionnels, qui peuvent occuper des fonctions d'analyse et d'annotation des variants au sein des LBM-FMG sous la supervision d'un praticien, sont exclus du droit à la signature et à la validation finale des comptes-rendus. L'interprétation demeure donc, en droit, un acte exclusivement médical ou pharmaceutique, indépendamment des pratiques actuelles qui, au regard des auditions menées par la mission, et indépendamment des textes, mobilisent et invisibilisent aujourd'hui, des scientifiques spécialisés pour les interprétations de génome.

[347] La mission relève donc que les insuffisances actuelles et futures en termes de ressources humaine ne pourront être résolues par le seul recrutement de biologistes médicaux selon le processus de formation actuel de 10 ans minimum.

[348] Le maintien en l'état du cadre juridique actuel ne pourra donc pas répondre à l'augmentation future des besoins en termes d'analyse pangénomique, tels qu'exprimés dans le tome 3 du rapport (des personnalités qualifiées).

3.9 Les enjeux éthiques et sociétaux de la génomique vont se déplacer sur un champ plus large

[349] Les enjeux éthiques et sociétaux du futur PFMG ne relèvent plus seulement de la protection classique de la personne face à un examen génétique. Ils vont se déplacer vers un triptyque plus large : gouvernance des données, maîtrise des usages secondaires, et acceptabilité sociale d'une génomique qui va sortir progressivement du champ des seules maladies rares et de certains cancers pour aller vers les maladies chroniques, le prénatal, le dépistage populationnel et l'IA.

[350] Le rapport des personnes qualifiées propose en effet d'élargir le périmètre du plan actuel au génome prénatal, au dépistage, à la pharmacogénétique, à la réanalyse et à l'IA, ce qui change profondément la nature des questions bioéthiques à traiter.

[351] Le premier enjeu est celui d'un consentement qui ne pourra plus rester ponctuel et figé :

[352] Le cadre juridique français repose toujours sur un consentement exprès, écrit et préalable à l'examen des caractéristiques génétiques. Le droit positif prévoit aussi que la personne soit informée de la possibilité de découvertes incidentes et qu'elle puisse refuser la révélation de résultats sans lien avec l'indication initiale. En pratique, cela reste adapté à un examen ponctuel, mais devient insuffisant dès lors que les données sont réanalysées, réutilisées pour la recherche, croisées avec d'autres bases ou réinterprétées à la lumière de nouvelles connaissances.

[353] C'est précisément pourquoi le rapport des personnes qualifiées propose un consentement numérique dynamique, actualisable dans le temps, associé à un outil national harmonisé de prescription. Le document le présente comme une évolution structurante, y compris au-delà du seul PFMG, pour l'ensemble des activités de génétique.

[354] Le bilan du PFMG 2025, de son côté, montre que les parcours actuels ne sont déjà plus adaptés au régime des découvertes incidentes tant que les modèles ministériels de consentement ne sont pas publiés.

[355] Un des principaux enjeux bioéthiques pour la prochaine loi visera à passer d'un consentement unique à un consentement « *in itinere* » gouvernant un cycle de vie des données.

[356] Le consentement dynamique ne doit pas être en effet pensé comme une simple dématérialisation du formulaire actuel, mais comme un mécanisme permettant à la personne de choisir, revoir et tracer ses préférences sur plusieurs dimensions : conservation des données, réanalyse, réutilisation en recherche, information sur certains résultats additionnels, lien avec la parentèle, accès à un portail de transparence. Cette logique rejoint les analyses du CCNE, qui souligne la nécessité de formes nouvelles de consentement lorsque les données stockées sur des plateformes sont susceptibles d'être utilisées à d'autres fins que celles prévues initialement.

[357] Par ailleurs, le bilan PFMG rappelle que, si la loi de bioéthique permet désormais le rendu des découvertes incidentes, sa mise en œuvre opérationnelle reste suspendue par l'absence de diffusion des modèles de consentement ad hoc. Le rapport des personnalités qualifiées signale ainsi une attente ancienne de cadrage sur ces modalités. Autrement dit, le cadre de principe existe, mais sa traduction concrète reste inachevée et laisse les acteurs concernés dans un cadre médico-légal incertain.

[358] Les questions éthiques à venir sont de plusieurs ordres. D'abord, quelles découvertes faut-il rechercher, interpréter et restituer dans un cadre clinique de routine ? Ensuite, comment articuler le droit de savoir et le droit de ne pas savoir lorsque l'information peut avoir un bénéfice préventif pour la personne ou pour sa famille ? Enfin, qui porte la responsabilité de la réinterprétation ultérieure d'un variant si sa signification change plusieurs années après l'examen initial ? Le rapport des personnalités qualifiées ouvre d'ailleurs explicitement la voie à une politique nationale de réanalyse et à une base nationale de variants, ce qui renforce l'importance de ce sujet.

[359] Dans la perspective d'une future loi de bioéthique, il serait logique de clarifier au moins quatre points : le périmètre des résultats additionnels restituables, le statut du refus préalable, les obligations éventuelles de « re-contact », et les modalités d'information de la parentèle lorsqu'un résultat a une portée familiale. Le décret de décembre 2023 a déjà actualisé les dispositions relatives à l'information de la parentèle et au contenu des bonnes pratiques applicables aux examens génétiques ; la prochaine

étape pourrait être de stabiliser leur traduction dans un dispositif national de génomique à grande échelle.

[360] Le rapport des personnes qualifiées considère l'intégration du génome prénatal comme une "évolution structurante du soin" et envisage à terme des volumes supplémentaires importants, avec une montée en charge progressive articulée aux CPDPN. Ce déplacement du PFMG vers le prénatal ferait entrer le programme dans un espace bioéthique beaucoup plus sensible que celui du diagnostic postnatal ou de l'oncologie.

[361] Les enjeux ne se réduisent pas en effet à la performance technique. Ils portent sur la temporalité de la décision, l'angoisse et la vulnérabilité des couples, le risque d'élargissement progressif des indications, la difficulté d'expliquer des résultats incertains en contexte de grossesse, et le glissement possible d'un usage diagnostique ciblé vers des formes de sélection implicite. Le rapport des personnalités qualifiées appelle sur ce point à associer des études de SHS via de nouveaux recueils de données à ce déploiement, signe que l'acceptabilité sociale n'est pas acquise.

[362] Dans le cadre de la préparation de la loi de bioéthique, le point clé sera de définir une doctrine du "juste périmètre" du génome prénatal : indications médicales recevables, délais compatibles avec une décision libre, place des variants de signification incertaine, politique de rendu limitée à ce qui est utile à la grossesse ou à la prise en charge immédiate, et garanties contre une extension silencieuse vers des usages de convenance. La bioéthique française devra à moyen terme arbitrer entre une logique de bénéfice diagnostique et une logique de maîtrise des effets sociaux du prénatal génomique.

[363] Le rapport, dans sa partie prospective, ouvre par ailleurs explicitement des perspectives de dépistage chez les jeunes adultes et de dépistage néonatal génomique, avec une insistance sur l'évaluation de l'acceptabilité. Cela marque une rupture : le passage d'une génomique clinique fondée sur une indication médicale précise à une génomique proposée à des personnes asymptomatiques.

[364] Dans ce contexte, les enjeux éthiques deviendront plus collectifs que strictement individuels : quelle finalité de santé publique poursuit-on, quels bénéfices attendus sont suffisamment démontrés, quelle place laisser au consentement libre dans des dispositifs portés par l'État, et comment éviter que le dépistage ne produise davantage d'inquiétude, de surdiagnostic ou d'inégalités que de bénéfices ? Le droit positif français prévoit déjà des règles spécifiques pour le dépistage néonatal, avec consentement écrit des titulaires de l'autorité parentale dans les conditions réglementaires. Mais l'extension vers du génomique plus large changerait d'échelle et de nature.

[365] Pour la loi de bioéthique, la question ne sera donc pas seulement "peut-on faire ?", mais "sur quel mandat social et dans quelles limites ?". Un programme de dépistage génomique ne sera légitime que s'il reste proportionné, compréhensible, réversible dans ses usages secondaires, et assorti d'une délibération publique réelle.

[366] Le rapport, dans son tome 3, fait de la réanalyse un axe majeur : politique nationale de réanalyse, financement dédié, adaptation du consentement, voie de recherche simplifiée, accès facilité aux données, interfaces avec le CAD.

[367] Dans ce nouveau contexte, la réanalyse brouille la distinction classique entre soins et recherche. Un génome produit pour un diagnostic donné peut, des années plus tard, être relu pour un autre motif clinique, pour une mise à jour de variant, pour une recherche méthodologique, ou pour une étude populationnelle ce qui conduit à des questions éthiques inédites. Par exemple, qui décide de la réanalyse ? à quel moment faut-il recontacter le patient ? le silence du patient vaut-il maintien du consentement ?

[368] Le droit français a déjà organisé les modalités d'information en cas d'examens génétiques menés à des fins de recherche sur des éléments prélevés initialement à d'autres fins, mais le PFMG crée un cas plus complexe : un continuum organisé entre soin, entrepôt national et réutilisations multiples. La future loi pourrait utilement fixer un régime plus lisible de "consentement à usages successifs sous gouvernance publique", avec information continue, portail de transparence, et règles de retrait ou de modulation des préférences.

[369] Le rapport, tome 3 des personnalités qualifiées, prévoit également une automatisation croissante de l'interprétation, l'évaluation des apports de l'IA, et même une préparation de l'interprétation à large échelle en vue des dépistages. Il propose aussi une structure d'innovation IA en lien avec l'Inserm et l'Inria.

[370] L'enjeu éthique est double. D'un côté, l'IA peut réduire les délais, homogénéiser les pratiques et améliorer la détection de certains variants. De l'autre, elle peut rendre moins lisible la chaîne de responsabilité, créer une dépendance à des outils opaques, et introduire des biais si les bases d'apprentissage sont incomplètes ou peu représentatives. Le CCNE a déjà souligné, pour le diagnostic médical assisté par IA, les enjeux de transformation de la relation médecin-patient, d'explicabilité, et de préservation du jugement clinique.

[371] Pour le PFMG, le point sensible sera particulièrement fort si l'IA est utilisée non seulement pour l'analyse, mais aussi pour le tri des indications, la validation des prescriptions, la priorisation des variants ou le filtrage des résultats à restituer.

[372] Une future loi de bioéthique pourrait imposer, au minimum, un principe de supervision humaine explicite, d'auditabilité des algorithmes, d'évaluation des biais de performance et d'information loyale du patient sur l'usage d'outils automatisés.

[373] Le rapport des personnalités qualifiées insiste sur la représentation des populations françaises, notamment des DROM-COM, et sur la nécessité de constituer des références adaptées. Il souligne aussi le rôle des chargés de parcours génomiques pour éviter des inégalités territoriales d'accès. Cet enjeu est à la fois scientifique et éthique. Des bases de variants peu représentatives produisent davantage d'incertitude diagnostique pour certaines populations, donc une injustice épistémique qui devient ensuite une injustice clinique. De la même manière, le déploiement du consentement dynamique et des portails numériques pourrait créer une nouvelle fracture si les publics les moins à l'aise avec le numérique disposent de moins de capacité réelle à exprimer leurs préférences.

4 Les recommandations pour un 2ième PFMG

4.1 Poursuivre la dynamique enclenchée par le PFMG 2025

[374] Malgré des retards dans l'exécution, le PFMG2025 a réussi à intégrer la médecine génomique dans le soin et d'ores et déjà produit des résultats scientifiques incontestables, en s'appuyant notamment sur des infrastructures nationales mutualisées (séquençage, compte rendus restitués aux prescripteurs, chaines de traitements bio-informatiques spécialisés).

[375] Dans ce contexte, la mission s'est interrogée sur la nécessité de prolonger cette approche expérimentale, versus une option alternative qui consisterait à répartir les actions actuelles et futures du PFMG entre les différents plans sectoriels de santé existants (PNMR4, plan cancer, plan procréation, plan embryologie et génétique humaine, plan périnatalité etc.) dans la mesure où, par essence, la génomique peut concerner l'ensemble de la santé publique.

[376] Pour la mission, cette option apparaît toutefois inadaptée au regard de la nature même de la médecine génomique. En effet, la génomique repose sur des briques transversales (données, technologies, interprétation) qui dépassent les logiques d'approche par pathologie.

[377] Le rapport des personnes qualifiées souligne, en outre, que l'extension des usages renforcera cette dimension systémique. La médecine génomique va entrer dans une nouvelle phase qui ne concerne plus seulement les maladies rares ou certains cancers. Elle va s'étendre désormais, au diagnostic prénatal, au dépistage en population générale, à l'intelligence artificielle appliquée aux données de santé.

[378] Dans ce contexte, la mission considère que cette fragmentation conduirait à une duplication des infrastructures, une dispersion des données et à une perte d'efficience. Elle accentuerait également les tensions sur des ressources rares, notamment les biologistes interprétateurs, déjà identifiées comme un facteur limitant du dispositif.

[379] Enfin, elle ferait peser un risque sur l'équité territoriale, en favorisant des organisations hétérogènes, en particulier en cancérologie, et affaiblirait la position de la France dans les initiatives européennes et internationales en génomique.

Recommandation n°1 Lancer un deuxième *Plan France Médecine Génomique* formalisant les objectifs et actions attendus à 5 ans

[380] Ce plan devra être mieux articulé avec les autres politiques de santé, en particulier avec les différents plans sectoriels qui définissent les besoins médicaux, le PFMG2 fournissant les outils, l'accès aux données, les capacités de traitement.

4.2 Refonder la gouvernance nationale

[381] Dix ans après son lancement, la réussite opérationnelle partielle du PFMG ne doit cependant pas occulter les fragilités structurelles de sa gouvernance, qui constituent aujourd'hui un facteur de risque important pour la pérennité et l'ambition du programme.

[382] Au regard des éléments précédemment produits, les travaux de la mission ont permis d'identifier plusieurs défaillances de gouvernance, organisées en trois registres : défaillances de pilotage, défaillances de régulation scientifique, et défaillances de redevabilité. Dès lors, la mission considère qu'il ne s'agit pas de simples ajustements.

Recommandation n°2 Refonder la gouvernance du PFMG

[383] Le modèle proposé articule six instances aux mandats distincts et non redondants, organisées en trois niveaux (voir architecture de la gouvernance, missions et composition, annexe 12 Gouvernance) :

Niveau	Instance	Mandat principal
Niveau 1 – Stratégie	Conseil stratégique interministériel	Orientation politique annuelle et pluriannuelle, approbation des contrats de performance, arbitrages budgétaires consolidés
Niveau 1 – Stratégie	Scientific Advisory Board (ISAB) international	Évaluation externe quinquennale indépendante, recommandations stratégiques de long terme
Niveau 2 – Science	Comité Scientifique et éthique National (CSN)	Avis sur le périmètre clinique, priorisation des nouvelles indications, orientation du PFMG en matière d'IA et d'omiques, critères d'éligibilité et d'accès aux données du CAD
Niveau 2 – Science	Comité de Pilotage des Données (CPD)	Gouvernance des données du CAD et des LBM-FMG, définition des règles de transfert et de partage inter-plateformes, surveillance RGPD/EHDS/IVDR, arbitrage des conflits de souveraineté des données
Niveau 3 – Opérations	Comité Opérationnel (COMOP réformé)	Suivi de performance contractuelle, coordination des infrastructures, remontée des alertes vers les niveaux supérieurs
Niveau 3 – Coordination	Secrétariat général du PFMG (SG-PFMG)	Animation opérationnelle inter-instances, représentation internationale, secrétariat du Conseil stratégique et du CSN, sans mandat scientifique ni pouvoir sur les données

Dimension	Modèle actuel (PFMG2025)	Modèle proposé
Pilotage stratégique	Comité interministériel rarement réuni ; coordination assurée par 4 agents sans ancrage juridique propre post-dissolution Aviesan ; absence d'interlocuteur unique identifiable à l'international	Conseil stratégique interministériel semestriel ; SG-PFMG rattaché à la future DNIRS [63] (lettre de mission IGAS du 17/12/2025) : coordination inter-instances, représentation internationale unique, rapport annuel budget identifié, nommé par arrêté conjoint MS/MESR mandat de 5 ans
Orientation scientifique	HAS (évaluation RIHN) + groupes de travail ad hoc ; pas de CSN dédié	Comité Scientifique Ethique National (15-20 membres) ; séparation validation clinique / évaluation économique
Évaluation externe	Aucune revue indépendante depuis 2016 ; bilans annuels à la demande de la DGOS/ DGRI	ISAB : revue quinquennale obligatoire, rapport public,

[63] DNIRS (Direction du Numérique, de l'Innovation et de la Recherche en Santé) appelée à fusionner le pôle recherche et innovation de la DGOS, la Délégation au Numérique en Santé (DNS), l'activité usage secondaire des données de la DREES, à intégrer l'Agence de l'Innovation en Santé (AIS) et le pilotage des actes innovants en biologie.

Redevabilité financière	Dotations sans contrat de performance ; sources multiples non consolidées ; 374,5 M€ sans modulation contractuelle	Contrats d'objectifs quadriennaux avec mécanisme de modulation ; DPT budgétaire annuel
Gouvernance des données	GIP-CAD en retard, résistances des acteurs non anticipées, circuits parallèles tolérés	Comité de Pilotage des Données dédié (CPD) incluant les LBM-FMG ; 6 missions : flux de données, souveraineté, conformité RGPD/EHDS/IVDR, nœud GDI/1+MG, gouvernance algorithmique IA (IVDR/RIA, registre brique, politique fournisseurs), données d'entraînement IA (GENtrack-IA, CADmos) ; taskforce IA membre
Participation des patients	1 représentant au COSUIV, 1 au CSE-CAD, 1 aux Rencontres SHS	2 membres titulaires au CSN ; 1 membre au SAB (niveau européen) ; consultation obligatoire pour toute nouvelle préindication
Assurance maladie	CNAMTS désengagée depuis plusieurs années, absente de la gouvernance	CNAMTS membre de droit du Conseil stratégique et du groupe de travail préparatoire à l'inscription à la nomenclature

[384] La mise en place du modèle requiert quatre décisions de nature réglementaire :

- La création du CSN, par arrêté conjoint du ministère de l'enseignement supérieur et de de la recherche et du ministère de la santé, définissant sa composition, ses modalités de nomination et ses règles de fonctionnement (indépendance, publicité des avis, gestion des conflits d'intérêts),
- La formalisation du SAB par arrêté conjoint, précisant le mandat de l'entité tierce chargée de son secrétariat et les modalités de transmission du rapport quinquennal,
- La révision des conventions constitutives des GCS AURAGEN et SeqOIA et des statuts du GIP-CAD pour y intégrer les mécanismes de contractualisation de performance respectivement, via les ARS Idf et AURA et l'assemblée générale du CAD.
- Une contractualisation ad hoc du CrefIX.

[385] Le modèle proposé ne vise pas à alourdir l'architecture institutionnelle, mais à la rationaliser en unifiant le pilotage aujourd'hui dispersé, à séparer les fonctions stratégiques, scientifiques et opérationnelles, à instituer une redevabilité contractuelle des infrastructures et à créer les conditions d'une évaluation externe régulière et crédible. Le Comité Scientifique Ethique National et le *Scientific Advisory Board* quinquennal en sont les deux pivots complémentaires, l'un assurant la régulation interne en continu, l'autre le regard extérieur indépendant à intervalles prédéfinis.

[386] La mise en place de ce modèle constituerait par ailleurs un signal fort adressé à la communauté européenne à l'heure où le PFMG ambitionne de jouer un rôle de nœud national dans l'infrastructure fédérée « *1+Million Genome* », démontrant que la France entend non seulement déployer la médecine génomique, mais la gouverner avec les standards d'exigence que sa sensibilité éthique et sa complexité scientifique commandent.

[387] Dans ce contexte, la mission relève que la ministre de la Santé Stéphanie Rist a annoncé la création à court terme d'une direction d'administration centrale unique rassemblant recherche, innovation et numérique en santé Cette future direction que l'on désignera ici DNIRS[64] (Direction du Numérique, de l'Innovation et de la Recherche en Santé) est appelée à fusionner le pôle recherche et innovation de la DGOS, la Délégation au Numérique en Santé (DNS), l'activité usage secondaire des données de la DREES, à intégrer l'Agence de l'Innovation en Santé (AIS) et le pilotage des actes innovants en biologie.

[388] Dans ce contexte, la mission considère que cette recomposition institutionnelle constitue précisément un cadre d'accueil naturel du SG-PFMG et à ce titre il est proposé de rattacher le Secrétariat général du PFMG à la future DNIRS comme entité fonctionnelle dédiée, dotée d'une ligne budgétaire propre et d'un mandat explicitement délimité.

[389] Ce choix présente aux yeux de la mission plusieurs avantages structurels :

- Cohérence avec la réforme en cours : Le périmètre de la future direction recherche, innovation, numérique en santé, usage secondaire des données recouvre précisément les fonctions transversales du PFMG. Rattacher le SG-PFMG à la DNIRS revient à inscrire la coordination du PFMG dans une trajectoire institutionnelle déjà engagée,
- Tutelle directe sur les dossiers critiques du PFMG : La DNIRS absorbera le bureau RI1 de la DGOS, qui est aujourd'hui l'interlocuteur ministériel des LBM-FMG, du CAD et du CRefIX, et pilotera les conventions de dotation. En logeant le SG-PFMG au sein de cette direction, on évite la dualité actuelle entre une équipe de coordination sans pouvoir budgétaire et des bureaux ministériels sans capacité d'animation scientifique : la DNIRS portera les deux,
- Mutualisation des fonctions support : Le SG-PFMG bénéficierait d'emblée des capacités juridiques, budgétaires, RH et informatiques mutualisées de la DNIRS,
- Synergies avec l'usage secondaire des données. : Au regard des compétences dans le domaine des données de santé transférées à la nouvelle direction la proximité institutionnelle entre le SG-PFMG, permettrait de mieux articuler en temps réel la politique de données génomiques avec la politique nationale d'accès aux données de santé (*Health Data Hub*, SNDS),
- Crédibilité budgétaire. La DNIRS sera une direction d'administration centrale identifiée dans une nomenclature budgétaire et bénéficiera ainsi d'une légitimité ministérielle que n'offrait pas le rattachement à Aviesan, dont la dissolution a précisément illustré la fragilité institutionnelle de ce type d'adossement ponctuel,
- Importance du continuum recherche, recherche clinique, articulation avec le secteur de l'innovation et le développement de thérapies innovantes : C'est précisément la future direction qui aura la charge de gérer ce continuum pour lequel le PFMG serait un axe majeur, en lien avec le Plan Maladies Rares qui relèvera également de la même direction.

4.3 Consolider les infrastructures nationales

4.3.1 Unifier les LBM-FMG en conservant les 2 sites et définir la répartition territoriale des sites conventionnés en recherche multi-omique

[390] AURAGEN et SeqOIA ont été constitués sous forme de deux groupements de coopération sanitaire (GCS) aux termes de l'article L.6133-1 du code de la santé publique.

[64] La dénomination définitive de la future direction n'est pas connue à la date de la fin des travaux de la mission

[391] Les deux GCS fonctionnent avec des comités de pilotage distincts, des systèmes d'information partiellement hétérogènes, des protocoles bio-informatiques qui ont divergé dans le détail depuis 2018, et des référentiels de restitution aux prescripteurs formellement séparés.

[392] La coordination inter-LBM-FMG, assurée par un comité de pilotage national informel, mais ne dispose pas de pouvoir d'arbitrage opposable en cas de désaccord entre les deux structures.

[393] L'existence de deux structures juridiques distinctes engendre une duplication de certaines fonctions support (direction générale, direction administrative et financière, direction des ressources humaines, service juridique, systèmes d'information, communication institutionnelle) dont le surcoût consolidé est estimé à 3 M€ par an, soit de l'ordre de 5 % des dotations annuelles courantes et complexifie par ailleurs l'articulation avec le CAD.

[394] Cette duplication ne génère en tant que telle aucune valeur médicale ou scientifique ajoutée. L'unification ou une très forte intégration permettrait de réallouer ces ressources à l'augmentation de la capacité d'interprétation, recrutement de biologistes scientifiques interprétateurs, investissement dans des outils d'IA d'aide à l'interprétation, et au financement du CAD.

[395] Néanmoins, la mission considère que sur ce sujet la problématique budgétaire n'est pas la plus importante. En effet, les externalités négatives les plus gênantes, relevées par ailleurs dans le tome 3 du rapport des personnalités qualifiées sont relatives à :

- L'organisation technique partiellement hétérogène : Les séquenceurs des LBM-FMG sont identiques, mais les protocoles de séquençage, ne le sont pas et peuvent induire des différences, certes minimes,
- La dualité des outils d'interprétation : Les chaines de traitement bio-informatiques et les modalités de restitution aux prescripteurs restent très différenciées et ne garantissent pas, toutes choses par ailleurs, les mêmes résultats,
- La dualité des systèmes de prescription, complexifie le travail des biologistes agréés sur les deux laboratoires et ce qui compliquera à court terme l'harmonisation nationale et la réutilisation des données pour le soin et la recherche,
- Au vu de ces éléments et même si les différences sont minoritaires, elles peuvent entrainer une variabilité dans l'analyse des données génomiques, en particulier dans l'interprétation des variants,
- Par ailleurs, la mise en conformité au regard du droit communautaire va impliquer si la situation reste en l'état, de mener des travaux importants et coûteux pour deux structures.

[396] Au vu des éléments précédents, et indépendamment des problématiques plus larges liées aux problématiques d'attractivité des laboratoires de biologie au sein des CHU et des CLCC relevés par ses différentes auditions, la mission, à l'instar des utilisateurs concertés par les personnalités qualifiées, considère qu'une gouvernance scientifique et médicale unique, des outils informatiques de prescription et des pipelines bio-informatiques communs est le scénario le plus pertinent pour le PFMG, en particulier au regard de la complexité des différents cadres réglementaires européens.

[397] Néanmoins, la mission relève, qu'indépendamment des analyses pangénomiques au sens strict, il est nécessaire, au regard des enjeux scientifiques et médicaux proposés par les personnalités qualifiées et par le plan cancer[65], de soutenir le développement de la recherche en multi-omique qui

[65] « L'essor de la multiomique sera porté par un soutien financier aux équipements de recherche représentant une rupture technologique et par la création d'un réseau national d'experts en multiomique spatiale. Les plateformes de génétique moléculaire seront accompagnées pour intégrer, en routine, l'ensemble des « omiques ». Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 / Feuille de route 2026-2030

devra être sous tendue par des équipes *ad hoc*, selon une répartition territoriale qui reste à déterminer et qui devra s'appuyer sur des capacités locales de séquençage indépendantes des LBM-FMG.

[398] Dans ces conditions, la mission considère que la solution la plus simple serait d'unifier les deux GCS, en gardant les sites actuels pour assurer la continuité du service en cas de difficulté, ou, si les évolutions de la gouvernance étaient jugées trop lourdes, a minima, d'unifier les deux systèmes d'assurance qualité, les logiciels de prescription et les chaines de traitement et d'interprétation bio-informatiques.

Recommandation n°3 Unifier les deux GCS, en gardant les sites actuels pour assurer la continuité du service, ou, a minima, unifier les deux systèmes d'assurance qualité, les logiciels de prescription, les chaines de traitement et d'interprétation bio-informatiques et définir la répartition territoriale des sites conventionnés en recherche « multi-omique »

4.3.2 Conférer un rôle d'autorité normative au CRefIX

[399] La mission considère que la future la mise en place opérationnelle du CAD rend visible et urgente la nécessité de faire converger les pipelines bio-informatiques des LBM-FMG, ce qui renforce la légitimité et la nécessité du CRefIX en tant qu'autorité normative.

[400] Par ailleurs, l'évolution rapide des technologies (*long read*, multi-omiques, IA, FFPE) crée un besoin structurel de veille centralisée que seul le CRefIX peut assurer à l'échelle nationale.

[401] En outre, le contexte réglementaire (MDR/IVDR, RIA) impose une documentation technique rigoureuse des pipelines. C'est exactement ce que le CRefIX devrait produire et qui confère à sa mission une valeur juridique nouvelle

Recommandation n°4 Conférer au CRefIX un statut d'autorité normative opposable sur les pipelines du PFMG2 permettant de couvrir l'ensemble des briques techniques du parcours pangénomique, y compris les exigences réglementaires MDR/IVDR et RIA

4.3.3 Séquencer et budgéter séparément les deux missions principales du CAD

[402] Les missions du CAD relèvent à la fois du soin et de la recherche. Dans ce contexte, et indépendamment du retard global pris dans leur mise en œuvre, le rapport des personnes qualifiées (tome 3 du rapport) propose une vision ambitieuse du CAD2 (Or.22.3 et Or.30), mais le diagnostic qu'il produit sur le CAD actuel est sévère et étayé. La mission a pu corroborer ce diagnostic au cours de ces nombreuses auditions soit auprès des chercheurs, soit auprès des cliniciens

[403] Il identifie un point de rupture particulièrement saillant : CADmos qui doit prioriser les données agrégées (équivalent GnomAD français[66]) et non les données individuelles nécessaires à la réanalyse diagnostique.

[404] Afin de résoudre rapidement ce point de blocage, les personnalités qualifiées proposent la mise en place d'une VRS (voie de recherche simplifiée) circuit d'accès rapide aux données clinico-biologiques. Elle est proposée par 85 % des répondants comme solution indépendante du CAD, car le CAD ne parait pas pouvoir assurer cette mission à court terme.

[66] La base de données d'agrégation du génome (gnomAD) est une ressource développée par une coalition internationale de chercheurs, dans le but d'agréger et d'harmoniser les données de séquençage de l'exome et du génome issues d'une grande variété de projets de séquençage à grande échelle, et de mettre des données de synthèse à la disposition de la communauté scientifique au sens large…

[405] Dans cette optique et dans l'attente d'une mise en œuvre opérationnelle complète du CAD, la mission considère que la seule solution opérante à court terme est que la CNIL adopte une méthodologie de référence afin de permettre aux cliniciens d'accéder aux données produites par les LBM-FMG. A défaut, un nouveau circuit parallèle d'accès aux données se mettrait en place, et aurait un impact négatif sur la solution cible.

[406] Plus globalement, les observations précédentes révèlent une tension structurelle entre deux visions du CAD : (1) un entrepôt de données de recherche à grande échelle (supercalculateur, analyse FASTQ, connexion projets européens) ; un outil de soins quotidien pour les biologistes (réanalyse périodique, classification des VSI, alimentation de CADmos au fil de l'eau).

[407] Le tome 3 du rapport rédigé par les personnalités qualifiées) constate que le CAD a priorisé la première vision au détriment de la seconde, alors que c'est la seconde qui est la plus urgente pour les LBM-FMG.

[408] La mission relève sur ce point que le calendrier prévisionnel de finalisation du schéma-cible complet du CAD, de l'ordre de 2 à 3 ans, est incompatible avec les besoins à court terme des cliniciens.

[409] Au vu de ces éléments, la mission considère qu'une contractualisation *ad hoc* avec le CAD doit permettre un premier accès biologiste à CADmos (données individuelles) au plus tard au T2 2027.

[410] A défaut, des stratégies de contournement seront mises en place par les différents acteurs et pourraient conduire à l'échec de la stratégie du PFMG2.

Recommandation n°5 Fixer contractuellement dans le plan d'activité du GIP-CAD pour 2026–2027 le versant soin comme livrable prioritaire : Initier rapidement les travaux avec la CNIL pour mettre en place une méthodologie de référence permettant de répondre aux besoins des cliniciens médecins et biologistes ; Déployer progressivement l'infrastructure de recherche attendue (supercalculateur, connexion SNDS, interopérabilité EHDS) condition *sine qua non* de respect des engagements européens

[411] Au vu des éléments précédents, les deux missions devront être séquencées et budgétées séparément au regard des résultats obtenus, avec des jalons propres et des responsabilités clairement identifiées.

4.4 Développer les compétences et la formation

4.4.1 Pour les généticiens médicaux et pathologistes, faciliter l'accès à l'exercice de biologie médicale

[412] Les DES de génétique médicale et d'anatomie et cytologie pathologiques doivent obtenir l'autorisation par la CNBM d'avoir un exercice limité de la biologie médicale et l'obtention de l'autorisation d'exercice en biologie médicale est jugée difficile et se révèle parfois dissuasive pour les concernés de la discipline.

[413] La mission considère que les internes de génétique qui ont orienté leur parcours vers la génétique biologique, moléculaire et/ou cytogénétique, doivent pouvoir demander directement, sans attendre, leur agrément auprès de l'agence de la biomédecine, en justifiant de leur parcours et formation et pour une activité restreinte, en CHU, à exercice de biologie médicale en domaine de spécialisation : médecine moléculaire-génétique et pharmacologie ; mention biologie et génétiques moléculaires ou mention cytogénétique

Recommandation n°6 Pour le DES de génétique médicale et le DES d'anatomie et cytologie pathologiques, faciliter l'autorisation d'exercice de la biologie médicale dans un domaine restreint (la génétique) en vue de l'obtention des agréments

4.4.2 Lever l'exclusion réglementaire pour les scientifiques impliqués et reconnus en génomique

[414] La loi 2019-774 a été pensée en réaffirmant la biologie comme une discipline médicale et par conséquent les personnalités scientifiques, non médecins et non pharmaciens, exerçant depuis le 13 janvier 2010 sont exclues de ce dispositif puisque seuls les médecins ou pharmaciens peuvent déposer leur dossier à la CNBM (articles L.6213-2 alinéa 4 et L.6213-2-1 du CSP). Il y a donc une exclusion réglementaire pour les scientifiques.

[415] Cette situation conduit à la non-exploitation d'une expertise de scientifiques formés et expérimentés à l'analyse génomique et constitue une perte de temps dans l'accès au traitement pour le patient, un coût pour le système de santé, en retardant la remise du diagnostic, et un frein pour le développement en termes de recherche et donc de compétitivité pour la France (voir argumentaire détaillé et comparaison avec le modèle britannique, annexe 11 Compétences et formation).

[416] La mission considère que le maintien du droit actuel ne permettra pas de répondre aux besoins à venir, même en intégrant des gains de productivité permis par l'accélération de la diffusion de l'intelligence artificielle.

[417] Dans ces conditions, elle préconise une modification de l'article L.6211-1 du CSP pour introduire une définition de la biologie médicale génomique comme sous-catégorie à régime d'exercice spécifique et de créer un article L.6213-1-1 instituant le statut d'interprétateur scientifique en génomique humaine (ISGH), titulaire d'un diplôme national de master en génétique, bio-informatique clinique ou discipline connexe, habilité à interpréter et contresigner les comptes-rendus d'examens pangénomiques sous la responsabilité d'un praticien médical ou pharmaceutique responsable du laboratoire et avec sa délégation explicite.

[418] Une Commission nationale d'habilitation des ISGH (CNH-BSIGH), composée de représentants des sociétés savantes de biologie médicale, de génétique médicale, de l'ABM, des LBM-FMG, et de représentants des scientifiques concerné instruirait les demandes d'habilitation individuelle, établirait le référentiel de compétences opposables, organiserait la procédure de reconnaissance des qualifications acquises à l'étranger, et publierait annuellement le registre des BSIGH habilités.

[419] Sur la base des projections réalisées par les personnalités qualifiées et des ratio de productivité actuels, la mission estime les besoins à hauteur de 40/an sur la période 2027-2031. En prenant comme hypothèse, un coût de 80K€ par an pour ce nouveau statut, le besoin de financement peut donc être estimé à 3,2 M€/ an soit 16 M€ sur la période considérée

Recommandation n°7 Créer un statut d'interprétateur scientifique en génomique humaine (ISGH)

4.4.3 Comptabiliser l'année de Docteur Junior comme année d'expérience en biologie médicale pour la médecine génomique

[420] L'article L6213-2-1 du Code de la santé publique prévoit que des médecins ou pharmaciens, non titulaires du DES de biologie médicale, peuvent exercer des fonctions de biologiste médical dans des structures hospitalo-universitaires s'ils justifient d'un exercice effectif de trois ans en biologie médicale. Depuis la réforme du troisième cycle médical (décret n°2016-1595 du 25 novembre 2016), les derniers semestres du DES (phase de consolidation) sont réalisés sous le statut de docteur junior (DJ), avec

inscription à l'Ordre des médecins, sous autonomie supervisée et responsabilités effectives au sein des structures d'accueil.

[421] L'année de docteur junior effectuée dans un laboratoire de biologie médicale hospitalo-universitaire, dans le cadre d'un DES, autre que celui de biologie médicale, répond à tous les critères d'un exercice effectif tel que visé par l'article L6213-2-1 du Code de la santé publique. À ce titre, elle pourrait être prise en compte dans le calcul des trois années d'expérience nécessaires à l'obtention d'une autorisation d'exercice en biologie médicale.

Recommandation n°8 Prendre en compte une année de *Formation Spécialisée Transversale* (FST) et/ou l'année de docteur junior comme année d'expérience permettant de répondre aux dispositions du L. 6213-2-1 pour la médecine génomique

4.4.4 Couvrir le besoin en conseillers génétiques et en chargés de parcours génomique

4.4.4.1 Anticiper les besoins en conseillers en génétique

[422] Le fait que depuis la loi de bioéthique de 2021, les conseillers en génétique (CG) sont autorisés à prescrire certains examens, dans le cadre d'un protocole d'organisation avec le médecin qualifié en génétique sous la responsabilité duquel il exerce, au sein d'une équipe pluridisciplinaire, y compris hors des services de génétique, suppose une clarification de leurs missions, une évolution de la formation et une reconnaissance de leur rôle stratégique dans le système de santé. Un arrêté fixe la liste des titres de formation permettant d'exercer la profession de CG.

[423] La formation initiale est structurée autour de trois masters (voir le détail de ces masters en annexe Compétences et Formation), mais nécessite une meilleure coordination nationale. Après l'obtention du master, il faut, en tant que profession de santé, un décret pour exercer (consultation, prescription…).

[424] Cependant, l'accroissement des missions lié au développement des tests pangénomiques et de la prévention individualisée, appelle une vigilance sur l'attractivité du métier (reconnaissance, salaire, statut…), une cotation adaptée des consultations et une augmentation du nombre de postes.

4.4.4.2 Structurer le métier des chargés de parcours génomique

La création de postes de chargés de parcours génomique, plébiscitée dans les enquêtes menées par les personnalités qualifiées, a permis d'accélérer le déploiement du plan, mais le statut doit être conforté, d'autant que l'IA va modifier le métier.

Le PFMG a permis la création et le financement 51 postes de CPG à ce jour (voir la répartition des CPG, les missions détaillées des CPG, la formation, annexe Compétences et formation). La mission relève que les actuels CPG sont composés pour environ 30 % de CG, mais aussi d'anciens attachés de recherche clinique (ARC) en cancérologie.

[425] Les chargés de parcours génomique (CPG) assurent la coordination opérationnelle du parcours patient dans un système particulièrement complexe, mais la mission relève que leur rôle est central mais insuffisamment défini, leur charge de travail est croissante et peu maîtrisée et leur profession n'est ni structurée ni reconnue. Leurs missions étant par ailleurs amenées à évoluer fortement en fonction de l'intégration des dispositifs d'IA au sein des logiciels de prescription, les ministères de tutelle doivent anticiper dès à présent les évolutions des compétences qui seront nécessaires.

[426] Ces fragilités constituent un risque majeur pour la montée en charge du dispositif génomique national.

Recommandation n°9 Augmenter en fonction des besoins prévisionnels, le nombre des conseillers en génétique et de chargés de parcours génomiques, et structurer le métier des chargés de parcours génomique

4.4.5 Les objectifs du PFMG 2025 en termes de formation n'ont pas été adaptés à aux évolutions du champ de la génomique

[427] La mission n'a connaissance d'aucun travail structurant initié dans le cadre du PFMG pour anticiper les besoins et l'évolution des métiers et des compétences, notamment face à l'essor de l'intelligence artificielle dans les champs relevant de la génomique.

[428] La mission note que, si France Universités (FU) souligne la bonne qualité de la recherche et de la formation doctorale en France dans ces domaines, elle observe, au-delà de la seule génétique, un déficit de formation initiale en médecine génomique. FU plaide pour la nécessaire introduction dès le premier cycle (de médecine) des enseignements en génétique et épigénétique, ainsi que des dimensions éthiques et sociétales (acceptabilité sociale). Elle souligne également l'enjeu de renforcer la visibilité et l'attractivité des métiers liés à la médecine génomique.

[429] Un certain nombre d'initiatives ont vu le jour dans le domaine de la médecine personnalisée (voir annexe compétences et formation).

[430] S'il devait y avoir à nouveau un groupe de travail formation dans un futur plan, la mission recommande d'y associer étroitement les acteurs de l'ESR et de la recherche, impliqués dans les domaines de la génomique, de la donnée et du numérique et bien entendus ceux concernés par les grands plans nationaux développant des approches de médecine génomique et personnalisée.

[431] L'objectif serait d'inscrire d'une part d'éventuelles nouvelles formations dans le cadre universitaire et des instruments existants au plan national, tout en favorisant leur ouverture aux acteurs opérationnels du plan, et réciproquement, d'autre part des formations complémentaires dans une démarche FLTV, voire des formats type « école » de quelques jours sur des sujets spécifiques, technologiques ou autres (éthique, réglementaire etc..). Ce groupe de travail pourrait être décliné selon des thématiques ciblées au sein du plan.

[432] Particulièrement, les bio-informaticiens spécialisés en génomique sont peu nombreux et très recherchés, tant par les LBM-FMG que par les entreprises privées (biotech, pharma, start-up en santé numérique). Cela crée une tension sur le recrutement et une mobilité accrue des talents, au détriment de la stabilité des équipes. Les universités et les organismes de recherche (Inserm, CNRS) sont également en compétition pour ces profils. Les formations existantes (MOOC, DU) sont insuffisantes pour couvrir l'ensemble des besoins du PFMG 2025.

Recommandation n°10 Former davantage de professionnels dans le champ de la génomique et assurer l'implication effective des acteurs de l'enseignement supérieur et de la recherche, y compris ceux spécialisés en intelligence artificielle, dans le développement de formations adaptées aux enjeux de la génomique humaine

4.5 Mettre en place et soutenir un écosystème industriel dans le domaine de l'IA appliquée à la génomique

[433] Au regard de la concurrence internationale dans le domaine des séquenceurs et de leurs consommables, des auditions menées par la mission, et des compétences sur lesquelles la France dispose d'un écosystème compétitif au niveau international, la mission recommande de soutenir de

manière plus ciblée l'écosystème associé à l'IA en génomique par la mise en place d'appels à projets spécifiques. Ce besoin est également évoqué dans le rapport des personnalités qualifiées.

[434] Le programme se structurer en en cinq appels à projets (AAP) thématiques correspondant aux besoins identifiés dans l'annexe IA et les orientations du rapport dans sa partie prospective.

N°	AAP	Cible	Objet	Budget (5 ans)	Durée projets	Co-financement	Opérateur
AAP1	**GenomIA-Diag IA diagnostique LBM**	ETI, PME, startups, laboratoires académiques	Outils IA pour les LBM-FMG : priorisation de variants (ranking), classification et reclassification VSI, prédiction d'impact fonctionnel, aide à la rédaction structurée des comptes-rendus. Qualification MDR/IVDR classe C requise à l'issue du projet.	15 M€	36 mois	≥30 % privé	*ANR + Bpifrance*
AAP2	**GenomIA-Pheno Phénotypage et prescription**	PME, startups IA médicale, équipes académiques (NLP, LLM)	Extraction automatique de termes HPO depuis dossiers médicaux (LLM spécialisés sur données françaises, dans la continuité de HUGO-RD). Aide à la décision RCP-FMG (vérification éligibilité préindications). Outil d'alerte prescripteur sur redondances. Conformité EHDS e-prescription.	8 M€	24 mois	≥25 % privé	*ANR*
AAP3	**GenomIA-Data Infrastructure et données**	Acteurs cloud souverains (Scaleway, OVHcloud, Outscale), PME bioinformatique, startups données de santé	Interfaces MCP standardisées entre les briques PFMG2 (LBM-FMG, CAD, BNDMR, e-prescription). Environnements de calcul souverains HDS. Outils de mise à disposition sécurisée des données génomiques conformes GA4GH (Beacon, DRS). Pipeline de pseudonymisation EHDS.	10 M€	36 mois	≥35 % privé	*Bpifrance + ANS*
AAP4	**GenomIA-Reanalysis Réanalyse et VRS**	PME bioinformatique, startups IA, équipes académiques (ML sur données génomiques)	Outils de réanalyse automatisée périodique des dossiers en impasse diagnostique (modèle Shariant australien : +23 % surplus diagnostique documenté). Interface de fouille rapide de la cohorte nationale (VRS). Déclenchement automatique sur mise à jour CADmos. Gestion des files MLOps.	7 M€	30 mois	≥25 % privé	*ANR + GIP-CAD*
AAP5	**GenomIA-Omics Multiomiques et long read**	ETI et PME biotech, fabricants équipements (PacBio, Nanopore partenariats français), startups séquençage	Développement et validation de pipelines intégrés multiomiques (long reads, épigénomique, transcriptomique, ADN circulant/ctDNA, FFPE). Évaluation en conditions cliniques réelles sur cohortes PFMG. Intégration dans le référentiel CReflX. Production de données pour entraînement modèles IA.	12 M€	36 mois	≥40 % privé	*INCa + CReflX + ANR*

[435] Chaque AAP ciblerait une brique fonctionnelle précise de l'architecture en trois couches du PFMG2. Ils seraient opérés par des agences existantes (ANR, Bpifrance, Inca, ABM) sous la coordination de la taskforce IA PFMG2 qui définirait les cahiers des charges techniques en lien avec le CRefIX, le CAD et les LBM-FMG.

Recommandation n°11 Mettre en place des appels à projets thématiques dans le domaine de l'IA appliquée à la génomique

4.6 Consolider le lien avec la recherche

4.6.1 Structurer une approche globale des sciences humaines et sociales (SHS) dans le domaine de la médecine génomique

[436] Les travaux de la mission ont montré que les SHS sont bien identifiées comme un enjeu via l'existence d'un groupe « Éthique, réglementation, société », l'organisation de rencontres SHS annuelles, et l'intégration ponctuelle de projets SHS dans les projets pilotes.

[437] Toutefois, la mission considère que cette intégration reste secondaire et non structurante, dans la mesure où les SHS ne constituent pas un axe stratégique du plan, mais un accompagnement du déploiement technico-médical. A titre d'exemple, le bilan ne fournit pas d'indicateurs de compréhension des patients, de mesure de satisfaction, ou d'analyse des inégalités sociales d'accès.

[438] Or, la mission considère que les sciences humaines doivent être pleinement intégrées à la fois en amont et au cœur de la recherche sur la médecine génomique. Elle ne saurait être réduite à un rôle d'appui aux politiques de santé publique, mais doit disposer d'une autonomie lui permettant d'analyser les transformations induites par la médecine génomique.

[439] A ce titre et de manière transverse peuvent être citées, sans hiérarchisation : l'acceptabilité des examens génétiques, le consentement, l'annonce et la gestion des données additionnelles, incidentes et secondaires, le dépistage en population générale, le DPN à grande échelle, les inégalités d'accès, l'acceptation du diagnostic de maladie rare sans, à ce jour, de traitement, la compréhension de non diagnostic de maladie rare avec WGS, la gestion des données sensibles en société et bien sûr toutes les questions éthiques.

Recommandation n°12 Structurer une approche globale des sciences humaines et sociales (SHS) dans le domaine de la génomique

4.6.2 Simplifier les contraintes liées au dépôt des projets en vue d'accéder aux données

[440] Aujourd'hui, les comités scientifiques des organismes de rattachement des chercheurs, et le Comité Scientifique et Ethique (CSE) du CAD ont la charge de s'assurer que les projets de recherche devant devoir accès aux données génomiques ont des finalités conformes au cadre juridique et respectent les critères d'éligibilité et de recevabilité en vigueur

[441] *In fine*, l'accord définitif est donné par le CAD. Cet émiettement a un impact négatif sur le respect des délais des projets de recherche.

[442] Afin d'éviter ces doublons et de permettre un pilotage global du plan sur cet aspect dans sa globalité, la mission, recommande le transfert du CSE du CAD et au sein du CSE du PFMG.

Recommandation n°13 Transférer les missions du comité scientifique et éthique de la recherche (CSE) du CAD au sein du comité scientifique et éthique national du PFMG

4.6.3 Capitaliser sur les projets pilotes

[443] Les trois projets pilotes terminés ont démontré leur utilité, chacun dans leur domaine. Cela étant, la mission n'a pas eu d'explications sur la manière dont ceux-ci ont été sélectionnés, sans démarche compétitive semble-t-il, alors même que les budgets sont conséquents, de l'ordre de 8 M€ par projet. Par ailleurs, alors qu'il est évoqué la poursuite de certains projet (DEFIDIAG, POPGEN), les modalités de décision ne sont pas clairement établies.

[444] Au vu de l'accélération des développements internationaux précédemment cités, la mission considère nécessaire d' amplifier le soutien pour la recherche en France sur appels d'offre dans le domaine génomique en développant le jeu collectif entre les différents objets de la recherche avec notamment le séquençage des grandes cohortes nationales (Constances pour POPGEN2, MARIANNE pour les troubles du spectre autistique), et le support et l'interaction des IHU, (Imagine, Immun4cure pour le multi-OMICS des maladies auto-immunes…).

Recommandation n°14 Clarifier le processus de décision de poursuite d'un projet pilote ainsi que les modalités de sélection, sur un mode compétitif, et de financement d'éventuels futurs projets pilotes labellisés « PFMG »

4.6.4 Etendre SEQOGEN avec un projet longitudinal

[445] SEQOGEN couvre aujourd'hui un spectre analytique très large avec 3 axes clairement définis.

[446] WP1 : Organisation et coûts via une modélisation fine des plateformes, une analyse des fonctions de production et une simulation (jumeau numérique) des LBM-FMG.

[447] WP2 : Parcours patients (SONCO, SAMARI) : structuration des parcours en oncologie, premiers indicateurs d'impact clinique, suivi partiel des décisions thérapeutiques

[448] WP3 : Évaluation médico-économique : ESCAPE (oncologie) → coût-efficacité, ESMETA (maladies rares) → utilité médico-économique, intégration des dimensions organisationnelles, sociales et décisionnelles, études qualitatives → appropriation par les acteurs

[449] Malgré cette richesse, la mission relève que les travaux restent segmentés par dimensions (coûts / clinique / organisation) et insuffisamment longitudinalisés après le rendu du résultat

[450] En particulier, SONCO suit les parcours mais principalement en amont / court terme, ESCAPE et ESMETA modélisent mais reposent en partie sur des hypothèses, les études qualitatives décrivent les usages mais sans mesure consolidée des effets à moyen terme

[451] Il manque donc un chaînage robuste : résultat génomique → décision → mise en œuvre → effets cliniques et économiques qui permettrait le passage d'une logique de test (coût par test, rendement diagnostique) à une logique de stratégie de coût par parcours et d'impact réel sur la prise en charge.

[452] Ces nouveaux travaux consisteraient donc à mettre en œuvre un WP4 longitudinal intégré aux WP1–WP3 existants, articulé avec les protocoles SONCO, ESCAPE et ESMETA, afin de mesurer les effets réels du séquençage sur les parcours de soins et de comparer les stratégies pangénomiques et les stratégies par panels sur des bases consolidées.

Recommandation n°15 Poursuivre l'étude SEQOGEN en mettant en œuvre un suivi longitudinal, afin de mesurer les effets réels du séquençage sur les parcours de soins et de comparer les stratégies pangénomiques ou par panels ; intégrer le suivi post PFMG tous les six mois et les notions d'accès à des essais cliniques en oncohématologie

4.7 Mettre en place un pilotage national de l'intelligence artificielle appliquée à la génomique

[453] Afin de valoriser pleinement les données génomiques produites dans le cadre du Plan France Médecine Génomique, il apparaît nécessaire de piloter au niveau national le développement et l'utilisation des technologies d'intelligence artificielle dans ce domaine.

[454] Cette structuration pourrait s'appuyer sur les infrastructures existantes de données génomiques et viser à coordonner les initiatives de recherche en bio-informatique et en intelligence artificielle. Elle devrait associer les établissements de santé, les organismes de recherche, les équipes spécialisées en sciences des données et les acteurs industriels.

[455] Un dispositif national dédié permettrait de mutualiser les ressources informatiques, de favoriser le développement d'algorithmes d'analyse génomique et d'assurer la validation scientifique et clinique des outils d'intelligence artificielle utilisés dans le système de santé en recherche et en soins afin d'accélérer l'exploitation des données génomiques et de favoriser l'accès aux données des chercheurs et leur analyse.

[456] La mission propose ainsi une architecture en trois couches fonctionnelles articulées, couvrant l'ensemble du parcours génomique de la prescription au stockage et à la valorisation des données.

[457] Cette architecture est conçue pour être duale soin/recherche, c'est-à-dire pour que chaque brique technologique développée pour améliorer la prise en charge clinique produise simultanément des données structurées exploitables pour la recherche, et réciproquement.

[458] L'architecture repose sur un niveau 1 (du prescripteur à la prescription structurée), un niveau 2 (dans les LBM-FMG), un niveau 3 (CAD, CADmos et réanalyse) (voir les explications en annexe Axe Intelligence artificielle).

Niveau	Finalité	Principales briques	Effets attendus
Prescripteur	Structurer l'entrée dans le parcours	Phénotypage assisté, e-consentement, e-prescription, aide pré-RCP, tableau de bord	Moins de délais amont, meilleure pertinence des prescriptions, réduction des inégalités territoriales
LBM-FMG	Industrialiser la qualité et harmoniser l'interprétation	Pipeline commun, priorisation des variants, rédaction structurée, suivi des VSI	Moins d'hétérogénéité, meilleure comparabilité, gain de temps biologiste
CAD / réanalyse	Valoriser durablement les données	Base nationale de variants, relances automatiques, appariement, retour au soin	Plus de rendement diagnostique dans le temps, meilleure articulation soin-recherche, pilotage national

[459] La mise en place d'un axe IA de cette ampleur suppose une gouvernance explicite, lisible et interministérielle dans son inspiration, même si elle reste centrée sur les opérateurs sanitaires et scientifiques. Le rapport plaide pour un pilotage national au sein de la DNRIS intégrant l'innovation, la recherche et le transfert travaillant en lien avec l'Inserm et Inria, dans la continuité du PEPR Santé numérique, avec un guichet unique national d'accès facilité aux données publiques de la littérature ainsi qu'aux données du PFMG et des structures partenaires.

[460] En effet, les LBM-FMG n'ont ni la taille ni la vocation à développer individuellement des outils IA, et le CAD n'a pas les moyens humains d'assumer seul ce rôle ; et la dispersion des développements

entre acteurs privés conduirait à une dépendance technologique et à une hétérogénéité incompatible avec les exigences réglementaires d'un dispositif médical (MDR).

[461] Dans ce contexte, les missions de la structure nationale proposée seraient les suivantes : stratégie et feuille de route, développement et maintenance, standardisation, évaluation et certification, transfert et interface recherche (voir les explications en annexe Axe Intelligence artificielle).

[462] La taskforce pourrait être positionnée institutionnellement comme une unité mixte de service (UMS) co-portée par le GIP-CAD, l'Inserm et Inria, suivant le modèle du CRefIX (UMS Inserm/CEA/Inria). Cette structuration lui confèrerait une identité académique, une gouvernance collégiale, et devrait avoir un accès aux ressources de calcul souveraines (Jean Zay/CINES/Genci) ainsi qu'à une infrastructure cloud française HDS (Scaleway [67] , numih [68] ou équivalent) dans l'attente de la certification HDS du CEA. Elle disposerait de ses propres crédits et ne serait pas subordonnée à un seul LBM-FMG.

[463] **Dans ce cadre, la taskforce ne serait pas positionnée comme un prestataire de services mais comme un acteur de gouvernance technique**.

[464] Ses relations avec les autres composantes du PFMG2 devraient obéir à des principes clairs :

Acteur	Nature de la relation
CRefIX	Articulation formelle : le CRefIX définit les standards bioinformatiques ; la taskforce développe les outils IA s'appuyant sur ces standards. Tout outil IA nécessitant des données LBM-FMG doit passer par un pipeline conforme aux référentiels CRefIX.
CAD (GIP)	La taskforce est hébergée dans la gouvernance du GIP-CAD. Elle utilise l'infrastructure de calcul du CAD pour l'entraînement des modèles et le CAD est le dépositaire des données d'entraînement. Réciproquement, les agents IA développés accèdent aux services du CAD via MCP.
LBM-FMG (AURAGEN, SeqOIA)	Relation de co-développement : les biologistes des LBM-FMG participent aux groupes de validation clinique des outils ; les LBM-FMG déploient les outils validés dans leurs systèmes d'information. Un comité utilisateurs LBM-FMG se réunit trimestriellement.
Inserm / Inria / PEPR	Partenariat de recherche : la taskforce bénéficie de l'accès aux équipes de recherche du PEPR Santé Numérique et aux ressources de calcul souveraines (Jean Zay/CINES). Les chercheurs PEPR accèdent aux données structurées du CAD via la taskforce.
PNMR4 / INCa	Coordination programmatique : les priorités de développement IA intègrent les besoins du Programme National Maladies Rares 4 et du plan Cancer 5, notamment les outils spécifiques à l'oncogénétique et au prénatal.
BNDMR	Interface de données : l'extraction HPO automatique et l'enrichissement de la BNDMR depuis les données PFMG sont des objectifs communs. La taskforce développe les modules d'interfaçage BNDMR–CAD.

Recommandation n°16 Créer un pilotage national transversal dédié à l'IA pour la médecine génomique, adossée à l'écosystème académique existant et dotée d'un mandat clair vis-à-vis des LBM-FMG et du CAD

[67] Scaleway est l'infrastructure retenue dans le cadre de la plateforme des données de santé (PDS)

[68] Numih est le groupement d'intérêt public (GIP) issu de la fusion entre les éditeurs Mipih et SIB devient Numih

[465] Les travaux de la mission, intégrant notamment des auditions avec l'INRIA et le CEA, n'ont pas permis de détailler les financements nécessaires à une telle approche. Néanmoins, au vu de l'ampleur du champ, les experts auditionnés se sont accordés à estimer un financement annuel de l'ordre de 10 M€, décomposés comme suit :

Bloc	Contenu principal	Coût 5 ans estimatif
Niveau 1 : Prescripteur	Phénotypage assisté, e-prescription, intégrations SI, tableau de bord, accompagnement des usages	9,0 M€
Niveau 2 : LBM-FMGS	Harmonisation des pipelines, priorisation des variants, standardisation des comptes rendus, outillage VSI	15,0 M€
Niveau 3 : CAD et réanalyse	CADmos, relances de réanalyse, services de données, appariement, hébergement et calcul souverains	19,0 M€
Transverse	Gouvernance nationale, ABM/HAS/INCa/SeqOgen, cybersécurité, évaluation, formation, support juridique	7 M€
Total	—	50 M€

Source : Travaux de la mission

4.8 Intégrer durablement la génomique dans le système de santé

4.8.1 Une extension progressive des pré-indications du PFMG au regard des ressources humaines et financières disponibles

[466] Les travaux de la mission n'avaient pas vocation à analyser la pertinence scientifique et médicale des travaux menés ou les orientations soutenues par les personnalités qualifiées, mais à estimer leurs impacts et leur soutenabilité en termes de ressources humaines et financières (voir l'annexe 13, annexe budgétaire).

[467] A ce titre, la mission relève que les projections volumétriques proposées par les personnalités qualifiées se fondent notamment sur des données épidémiologiques et des besoins de la population, indépendamment d'extrapolations de tendance. De fait, la projection centrale du rapport des personnalités qualifiées implique une augmentation d'environ 65 % du volume de séquençage entre 2026 et 2030 sur le périmètre de production des LBM-FMG, ce qui logiquement requerrait, en l'état et à organisation constante, la même augmentation du nombre de biologistes agréés. En intégrant une augmentation forte de la productivité, issue de l'IA, ce besoin pourrait être réduit à 40 % ce qui représenterait cependant environ 150 biologistes supplémentaires en 5 ans, soit 30/an ce qui est très supérieur à la tendance actuelle (20/an) et aurait un impact supplémentaire très négatif sur les ressources des laboratoires de biologie.

[468] Indépendamment des impacts financiers, la mission considère que l'extension des indications proposées par les personnalités doit être en premier lieu corrélée à l'accroissement des biologistes agréés. A défaut, les délais d'interprétation continueraient à croître au détriment de la crédibilité du PFMG.

Recommandation n°17 Déployer les nouvelles pré-indications proposées par les personnalités qualifiées au regard de la soutenabilité financière et des capacités d'interprétation

4.8.2 La nécessaire préparation à la future loi de bioéthique

[469] Le futur PFMG2, tel qu'envisagé par le rapport des personnalités qualifiées, introduit un changement d'échelle (dépistage, prénatal, population générale), un changement de temporalité (réanalyse continue), un changement de nature (données massives, IA, interopérabilité européenne).

[470] La mission relève que les évolutions proposées impliquent une reconfiguration du cadre juridique bioéthique, actuellement centré sur l'acte individuel où le droit prescrit le consentement écrit préalable, une finalité médicale ou de recherche précise avec une information sur les résultats, et le droit de ne pas savoir.

[471] Ce cadre a été donc conçu pour un acte ponctuel, une finalité déterminée, et, de fait, un périmètre limité dans le temps. En outre, le droit distingue, la recherche interventionnelle (RIPH), recherche non interventionnelle, et le soin alors que cette distinction cette distinction devient poreuse dans le cadre du PFMG.

[472] En effet, en l'état du droit, le consentement actuel ne couvre pas la réanalyse, ne permet pas la gestion des usages successifs et n'intègre pas, par ailleurs, l'usage des plateformes de données.

[473] Afin de remédier à cette difficulté, le rapport, dans sa partie prospective, propose un consentement dynamique électronique afin de répondre aux risques juridiques pour les professionnels de santé liés à la fragilité du consentement actuel (non spécifique aux usages futurs), et à la contestabilité des réutilisations.

[474] Néanmoins, le cadre juridique lié aux découvertes incidentes, reste non harmonisé au niveau communautaire et sa mise en œuvre reste incomplète au niveau national ce qui génère des risques sur d'éventuels contentieux en raison d'un défaut d'information, ou en responsabilité civile médicale en cas de non-restitution.

[475] Par ailleurs, le rapport, dans sa partie prospective, prévoit une réanalyse systématique, une voie de recherche simplifiée (VRS), et un accès élargi aux données qui risque de générer une insécurité pour les professionnels par une requalification en recherche non encadrée, ou une non-conformité au RGPD en l'absence d'une finalité précise.

[476] La mission relève également, que l'absence de doctrine claire d'accès au CAD va générer une fragilité face à de futurs transferts internationaux.

[477] Au vu de ces éléments et de leur complexité en droit interne et en droit communautaire, la mission estime que l'ajustement à droit constant ne sera pas suffisant pour mettre en œuvre les recommandations des personnalités qualifiées en particulier sur l'introduction du consentement dynamique (consentement évolutif, traçabilité des usages, droit de retrait modulable), sur l'encadrement de l'accès aux données et aux propositions sur le prénatal et au dépistage en population générale.

Recommandation n°18 Initier dès à présent les travaux préparatoires nécessaires aux évolutions requises par la médecine génomique dans le cadre de la révision de la loi de bioéthique

4.8.3 La nécessaire articulation entre le RIHN/LAHN et les pré-indications du PFMG

[478] Le PFMG2025 a créé un circuit d'accès au WGS fondé sur les préindications nationales médicalisées, distinct et parallèle au dispositif RIHN/LAHN qui finance les panels NGS ciblés, basés sur une approche technologique non médicalisée.

[479] Le rapport, dans son tome 3, partie prospective, signale le besoin d'éviter les « redondances et prescriptions injustifiées ». Les panels oncogénétiques classiques (HBOC, Lynch) — indispensables à l'adressage vers le PFMG — sont financés au RIHN et subissent la décote, créant une pression vers une sollicitation directe du WGS PFMG sans analyse préalable ciblée.

[480] Par ailleurs, en oncologie pédiatrique, seuls 20 à 30 % des cas potentiellement éligibles au PFMG font l'objet d'une prescription, faute d'algorithme clair articulant panel local et WGS PFMG. Les personnalités qualifiées qualifient le parcours actuel de « trop lourd » et souligne « l'existence de deux outils de prescription différents ».

[481] Enfin, d'une manière plus globale, les personnalités qualifiées identifient explicitement la nécessité de « clarifier la place des analyses WGS, WES, WTS par rapport aux examens ciblés panels » (Orientation 14), en lien avec les indications encore sous RIHN dans l'attente d'une évaluation HAS et celles non prévues dans le calendrier HAS.

[482] La mission partage ces constats et relève qu'un prescripteur orientant un patient vers un panel RIHN au lieu du WGS PFMG prive le CAD d'une donnée génomique qui aurait enrichi la base nationale, et prive le patient d'une réanalyse future.

[483] Elle relève que le *National Genomic Test Directory (NGTD)*, publié par « *NHS England* » depuis 2018 (version 8.1 en juillet 2025), constitue une réponse institutionnelle aboutie et transposable à ce problème d'articulation.

[484] Il s'agit d'un référentiel unique, opposable contractuellement, qui régit l'ensemble des tests génomiques pris en charge par le NHS, des tests ciblés monogéniques au WGS, sans distinction de technologie ni de circuit de financement (voir l'annexe Arbres décisionnels des examens génétiques).

[485] Au vu de ces éléments, la mission estime nécessaire la création d'un Référentiel National des Tests Génomiques (RNTG), document unique, opposable, révisé annuellement, couvrant l'ensemble du spectre des tests génomiques remboursés : panels ciblés (actuellement RIHN/LAHN), WES et WGS (actuellement PFMG).

[486] Le RNTG ne serait pas une réforme du financement, il ne supprimerait ni le RIHN ni la dotation LBM-FMG, mais il créerait la règle d'articulation qui manque entre ces deux circuits.

Recommandation n°19 Aligner les dispositifs RIHN/LAHN et PFMG dans une logique unifiée en instituant un référentiel national de tests génomiques (RNTG) opposable, soutenu par une e-prescription nationale avec contrôle de conformité

4.9 Renforcer la dimension européenne

4.9.1 La contribution au *Genome of Europe* : un enjeu de représentativité qui devra inclure les DROM

[487] La France participe au *Genome of Europe* via le projet POPGEN, qui a séquencé 10 000 individus issus de la cohorte CONSTANCES, dont 4000 ont été transmis au niveau communautaire. L'enjeu pour la France est double : d'une part, s'assurer que sa contribution au *Genome of Europe* reflète la diversité de sa population , notamment les populations d'outre-mer et les communautés d'origines diverses présentes sur le territoire pour corriger le biais nord-européen du génome de référence actuel, d'autre part, tirer parti de ce génome de référence européen enrichi pour améliorer les analyses de ses propres patients, en particulier pour les populations sous-représentées dans les bases de données actuelles.

[488] La mission relève que le projet POPGEN n'a pas été en mesure d'inclure directement les populations des DROM.

Recommandation n°20 Au vu des enjeux nationaux et européens, la mission recommande de mener un projet spécifique de type POPGEN intégrant l'ensemble des DROM et de prendre l'attache des gouvernements de la Polynésie Française et de la Nouvelle Calédonie pour étudier les conditions de faisabilité d'une approche équivalente

4.9.2 La nécessaire mise en place d'un pilotage unifié de la conformité aux cadres réglementaires européens

[489] Le PFMG et son axe IA opèrent à l'intersection de trois règlements européens ci-dessous dont les calendriers d'application sont distincts mais imbriqués.

Figure 2: Articulation entre les 3 règlements EHDS, RIA, IDVR

Règlement	Entrée en vigueur	Application PFMG	Risque si non anticipé
EHDS UE 2025/327	26 mars 2025 (transition) Application : mars 2027	Oblige la France à désigner une autorité nationale de données de santé (HDAB) et à rendre le CAD/données génomiques PFMG accessibles pour usage secondaire (recherche). Données génomiques incluses dans le scope usage secondaire à partir de mars 2031.	**CAD non conforme EHDS → données PFMG exclues de HealthData@EU → isolation scientifique internationale**
RIA UE 2024/1689	2 août 2024 (en vigueur) DM/DMDIV : août 2027	Qualifie les outils IA du PFMG (priorisation variants, classification VSI, réanalyse) de Systèmes IA à Haut Risque (Annexe I — intégrés dans DMDIV). Obligations : explicabilité, contrôle humain, surveillance post-marché, documentation technique.	**Déploiement IA sans marquage CE → arrêt de service imposé par l'ANSM → retard de 18–24 mois**
MDR/IVDR UE 2017/745-746	Applicable 2029 Classe C : délai 18–24 mois CE	Qualifie les outils d'aide au diagnostic génomique (priorisation variants, classification VSI) de DMDIV (dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) classe C ou D. Marquage CE obligatoire avant déploiement clinique en routine.	**Déploiement sans marquage CE → non-conformité réglementaire → responsabilité juridique PFMG et LBM-FMG**

Source : Source : Travaux mission

[490] L'absence actuelle d'une stratégie de conformité intégrée au pilotage national traitant les trois textes de manière cohérente plutôt que séquentielle constitue un risque majeur pour la France au niveau scientifique et de terme de positionnement.

[491] La mission appelle dans ce cadre l'attention sur les délais requis (présentés en détail en annexe 10 Intelligence artificielle au service de la médecine génomique), pour obtenir le marquage CE d'un DMDIV de classe C qui implique une initiation des démarches au plus tard au second trimestre 2026 pour permettre un déploiement conforme en Phase 2 (2028–2029).

[492] A défaut, et sauf modification réglementaire, les LBM-FMG devraient cesser leur activité et le CAD ne serait pas en mesure de prioriser ou classifier les VSI des données obtenues.

[493] La complexité et l'imbrication des trois règlements imposent un pilotage dédié, distinct de la gouvernance opérationnelle de la taskforce IA elle-même.

Recommandation n°21 Mettre en place un comité de pilotage de la conformité aux cadres réglementaires UE pour le PFMG2 (CPR-PFMG2), doté d'un mandat explicite, d'un calendrier et de ressources *ad hoc*

Olivier Laboux Yannick Le Guen

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : GLOSSAIRE, NOTIONS DE GENOME HUMAIN ET DE SEQUENÇAGE 87
ANNEXE 2 : MEDECINE GENOMIQUE 96
ANNEXE 3 : BILAN D'ACTIVITE PFMG 2025 100
ANNEXE 4 : PRE-INDICATIONS ET ARBRES DECISIONNELS DES EXAMENS GENETIQUES 102
ANNEXE 5 : EVOLUTIONS EN TECHNOLOGIE DU SEQUENÇAGE ET NOUVEAU CADRE POUR L'INDUSTRIE 109
ANNEXE 6 : PROJETS PILOTES DU PFMG2025 115
ANNEXE 7 : INITIATIVES EUROPEENNES ET REGLEMENTATION 119
ANNEXE 8 : LE BILAN DES OBJECTIFS ET MESURES DU PFMG2025 122
ANNEXE 9 : LES PREMIERS ELEMENTS DE COUTS DES LBM-FMG 133
ANNEXE 10 : L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE AU SERVICE DE LA MEDECINE GENOMIQUE 141
ANNEXE 11 : COMPETENCES ET FORMATION 152
ANNEXE 12 : GOUVERNANCE DU PFMG-V2 163
ANNEXE 13 : ANNEXE BUDGETAIRE 170

ANNEXE 1 : GLOSSAIRE, NOTIONS DE GENOME HUMAIN ET DE SEQUENÇAGE

Epigénétique : L'épigénétique étudie les modifications chimiques qui régulent l'expression des gènes sans changement de séquence sur l'ADN : méthylation de l'ADN, acétylation des histones, restructuration de la chromatine, présence d'ARNs non codants, etc. Les mécanismes épigénétiques interviennent principalement dans les processus biologiques normaux de différenciation cellulaire et de développement.

Examen pangénomique : Il effectue l'analyse de la totalité des données du génome et/ou de l'exome et/ou du transcriptome d'une personne malade. Cela peut concerner l'Analyse Chromosomique par Puce à ADN (ACPA), le séquençage de l'exome, le séquençage du génome ou du transcriptome.

Exome : Partie du génome correspondant aux exons, eux-mêmes représentant les séquences de gènes exprimées qui seront synthétisées en produit fonctionnel ou protéine. L'exome représente environ 1 % de l'ensemble du génome.

Gène : il est l'unité d'information héréditaire constituée de séquences codantes et non codantes. Les séquences codantes sont transcrites en ARN qui peuvent avoir une fonction en tant que tels ou être traduits en protéines. Ces gènes sont différemment exprimés selon les types cellulaires de l'organisme.

Génome : Le génome humain est l'ensemble de l'information génétique d'une personne contenue dans chacune de ses cellules. Le support matériel du génome est l'ADN organisé en 46 chromosomes chez l'être humain.

Génomique : Le terme génomique regroupe les analyses qui consistent à localiser, isoler et séquencer les gènes, puis à étudier leur fonction.

Génomique fonctionnelle : Partie de la génomique qui étudie la fonction des gènes, leur régulation et les interactions de leurs produits d'expression, ARN et protéines. La génomique fonctionnelle vise à explorer comment les gènes et leurs produits (interagissent pour influencer les caractéristiques, la santé, le développement et les réponses d'un organisme à divers stimuli.

Oncogénétique : Environ 5 % des cancers diagnostiqués se développent dans un contexte de prédisposition génétique. Le diagnostic de ces prédispositions génétiques est mis en œuvre dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique, qui comprend des sites de consultation, des laboratoires d'oncogénétique et des programmes de suivi le cas échéant. Il a pour objectif d'identifier les personnes prédisposées héréditairement au cancer, qu'il s'agisse de personnes malades ou de membres non malades de leur famille, et de leur proposer des mesures de suivi adaptées.

Pré-indication : les indications permettant aux prescripteurs de bénéficier d'un séquençage complet du génome sont appelées « pré-indications ».

Séquençage : le développement du séquençage dit de « nouvelles générations » (NGS), ou à « haut débit » est une technique beaucoup plus rapide, permettant la lecture, non plus les uns après les autres, mais en parallèle de plusieurs gènes.

Techniques « omiques » : ce sont des techniques d'analyse systématique du contenu du vivant à l'échelle moléculaire : analyse de l'ADN (génomique), ARN (transcriptomique), protéines (protéomique), métabolites cellulaires (métabolomique), modifications épigénétiques (épigénomique), lipides (lipidomique)…

Transcriptome : pour un gène donné, l'ARN messager est transcrit à partir des exons de l'ADN et constitue une sorte d'empreinte qui est traduite par la machinerie cellulaire pour produire la protéine

correspondant au gène concerné. Le transcriptome est l'ensemble des ARN issus de la transcription du génome dans une cellule ou un tissu particulier.

Transcriptomique : c'est une discipline de la génomique consacrée à l'étude du transcriptome, l'ensemble des molécules d'ARN (transcrits) résultant de la transcription du génome. La *transcriptomique spatiale* combine le profilage à haut débit de l'expression des gènes avec l'information spatiale des cellules dans les tissus ou les organes, pour une compréhension plus complète de l'organisation moléculaire et cellulaire des tissus.

Variants : il y a seulement 1 % en moyenne de différences entre le génome de deux personnes qui ne sont pas de la même famille. Ces différences sont appelées variants. Ces variants, ainsi que l'interaction de la personne avec son environnement de vie, sont à l'origine du caractère unique de chaque être humain. Des variants génétiques peuvent avoir des conséquences sur le développement de certaines maladies, troubles ou handicaps.

WES : le séquençage de l'exome entier (WES) analyse les régions codantes des protéines du génome, qui contiennent la grande majorité des mutations connues causant des maladies

WGS : le séquençage du génome complet (WGS, pour « Whole Genome Sequencing ») est une technique permettant de lire l'ensemble de l'information génétique d'un organisme. Pour un individu donné, on recense en moyenne 40 000 variants avec un WES, et plus de 4 millions avec WGS.

Le génome humain

Définition

[1] Au cœur du noyau de la cellule, les chromosomes : le corps humain est composé de plusieurs milliards de cellules de différents types. Au cœur des cellules, un noyau contient nos 46 chromosomes (23 paires avec chacune un chromosome d'origine paternelle et un chromosome d'origine maternelle). Les chromosomes correspondent à notre patrimoine génétique.
[2] Au sein des chromosomes, les gènes : chaque chromosome est constitué d'une molécule d'ADN (Acide Désoxyribonucléique) enroulé en collier de perles autour des histones (protéines étroitement associées à l'ADN, qui jouent un rôle important dans l'empaquetage et le repliement de l'ADN) où sont inscrits nos gènes. Un gène est donc un segment de l'ADN. Il renferme une instruction précise qui contribue au fonctionnement de chaque cellule.
[3] L'être humain possède environ **20 000 gènes** qui contiennent des informations sur son identité, lui permettent de transmettre ses particularités à sa descendance et font fonctionner ses cellules.
[4] Les génomes de deux personnes sont en moyenne identiques à 99 %. Il y a donc seulement 1 % de différences entre eux. Ces différences sont appelées variations. Ces variations, ainsi que l'interaction de la personne avec son environnement de vie, sont à l'origine du caractère unique de chaque être humain. Des variations génétiques peuvent avoir des conséquences sur le développement de certaines maladies.
[5] Le génome humain correspond à l'ensemble des molécules d'ADN, soit environ **3,1 milliards de paires de bases**, responsables de l'ensemble des caractéristiques physiques d'un individu.

Découverte de la molécule d'ADN et progrès de la médecine génomique

[6] En 1953, Crick et Watson décrivent pour la première fois la structure de la molécule d'ADN, support de l'information génétique. Il s'agit d'une molécule composée d'un enchainement d'acides désoxyribonucléiques (correspondant à l'association d'une **base purique (adénine, guanine) et pyrimidique (cytosine, thiamine)** à un désoxyribose et à un groupement phosphate), assemblés généralement sous la forme d'une double hélice.

[7] Cette découverte leur vaudra le prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1962.

[8] Quelques années plus tard, en 1977, Sanger et Gilbert, développent la première méthode de séquençage ADN à l'aide d'une technique enzymatique qui leur permettra également d'obtenir un prix Nobel en 1980.

[9] Fin 1988, est lancé le Projet Génome Humain (*Human Genome Project),* collaboration internationale visant à déterminer l'ensemble des bases de l'ADN du génome humain. Ce projet se base sur la méthode de Sanger, et permet en 2001 de publier la première séquence brute de référence, la France ayant notamment effectué le génotypage complet du chromosome 13.

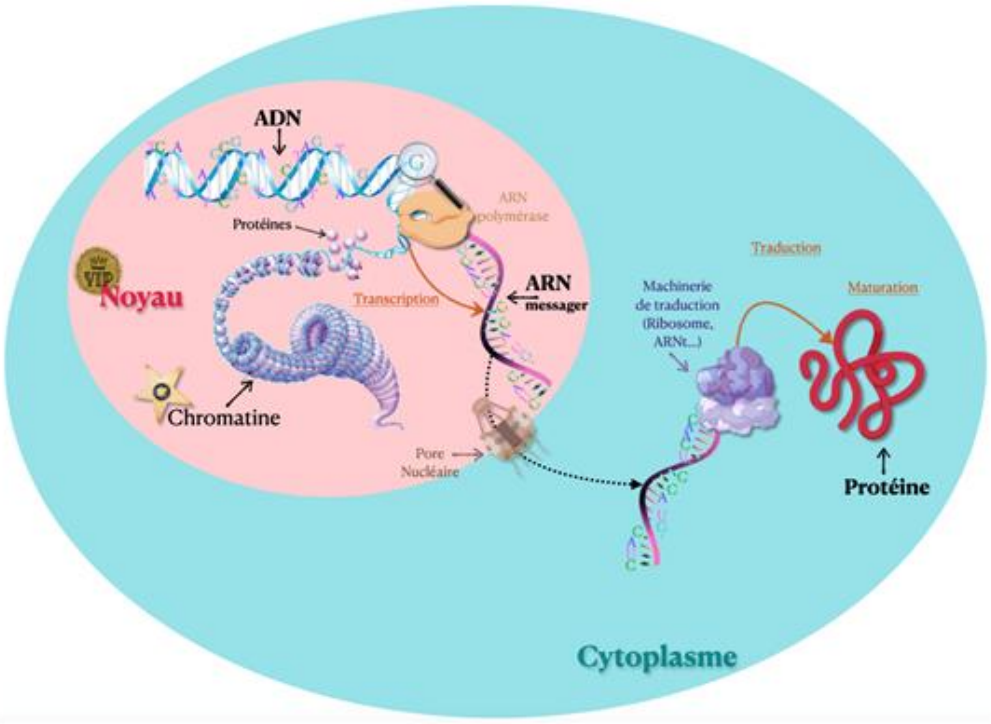
[10] Au cours des cinquante dernières années, le développement de la médecine génomique a été exponentiel.

[11] En 2005, le génome de James Watson, codécouvreur de la double hélice d'ADN, a été séquencé en deux mois pour 2 millions de dollars. En 2013, il fallait compter 3 à 5000 dollars pour séquencer un génome complet en 15 jours environ. En 2017, ce délai était réduit à une semaine, pour un coût divisé par deux.

[12] L'objectif est aujourd'hui de pouvoir séquencer un génome complet en 1 heure pour 100 dollars. Plus que l'enjeu économique, c'est l'orientation vers une médecine personnalisée, s'appuyant sur l'analyse du génome de chaque individu, et permettant le déploiement d'une démarche diagnostique et thérapeutique ciblée sur la pathologie propre de chaque patient qui est le but visé par ce projet.

L'unité fonctionnelle : le gène, unité fonctionnelle du génome

[13] Un **allèle** correspond à chacune des versions possibles d'un même gène. Le gène est composé de séquences « codantes », les **exons**, où chaque triplet de nucléotides sera transcrit puis traduit en protéines.



Source : l'arbre des connaissances (association)

[14] La **transcription** d'un gène par l'ARN polymérase va donner lieu à un **ARN messager** (ARNm) complémentaire de la séquence d'ADN, qui sera exportée hors du noyau.

[15] Le gène débute par un codon START (Codon ATG, correspondant à une méthionine) et se termine par un codon STOP (Codons TGA, TAG ou TAA), mettant un terme à la transcription.

[16] Avant le premier exon, on note une partie non codante nommée 5'UTR, ou partie promotrice, où va se fixer le facteur de transcription permettant de lancer la transcription du gène.

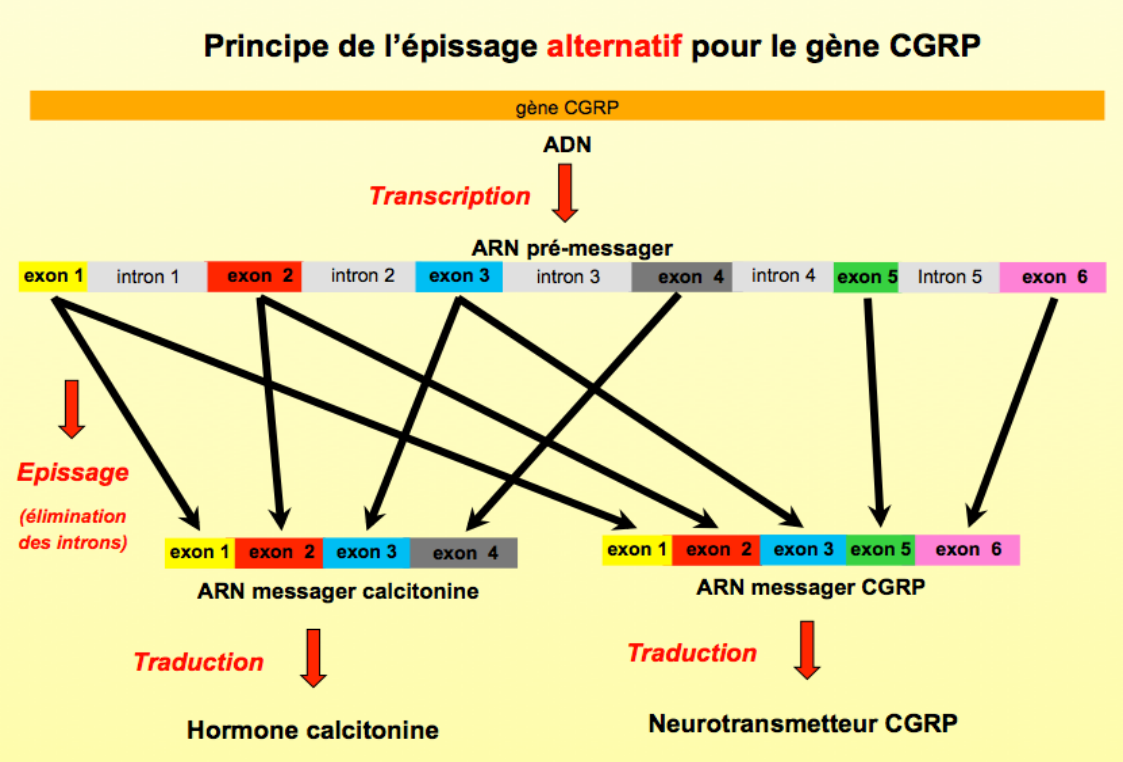
[17] La séquence du gène s'achève enfin par une partie non codante 3'UTR.

[18] Dans le cytosol[69], le ribosome[70] permettra enfin la **traduction** de l'ARNm en **protéine**, en associant selon un code prédéfini (code génétique) un acide aminé à trois nucléotides.

[19] Chaque gène n'est pas forcément traduit en protéines. Ainsi, entre les exons, se trouvent les **introns**, séquences « non codantes » non transcrites, mais présentant néanmoins de multiples fonctions, notamment de régulation.

[20] Ces fonctions régulatrices s'expriment notamment *via* la synthèse de **micro-ARN interférents** (miARN), capables de bloquer la transcription des gènes, cliver l'ARNm ou encore de bloquer directement la traduction.

[21] Les **introns** peuvent présenter également en leur sein plusieurs séquences responsables d'un phénomène appelé **épissage alternatif**.



Source : e-enseignement, académie de Nice

[69] Le cytosol est, en biologie cellulaire, la phase liquide dans laquelle baignent les organites cytoplasmiques présents à l'intérieur des cellules.

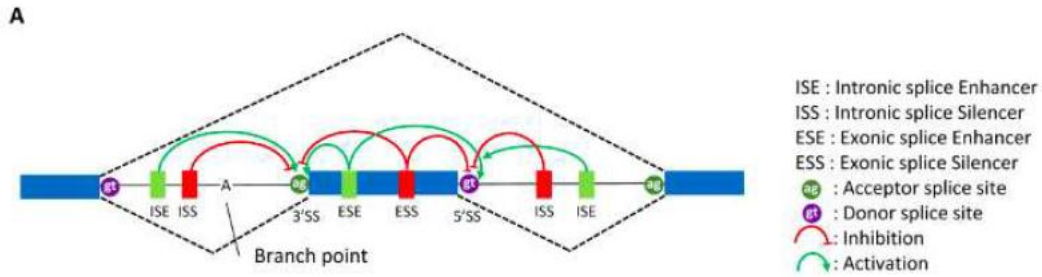
[70] Le ribosome est la particule universelle qui décode l'information génétique transcrite en ARN messager (ARNm) pour synthétiser les protéines qui assurent les fonctions essentielles des cellules

[22] L'épissage des ARN pré-messagers est une étape obligatoire pour l'assemblage de la très grande majorité des ARN messagers chez les organismes eucaryotes. Chez l'homme, chacun des gènes donne naissance à au moins deux transcrits, avec une moyenne de 6 à 8 transcrits par gène. C'est l'établissement d'une continuité entre les exons consécutifs qui permet la lecture de la séquence servant de matrice à la machinerie de synthèse protéique. Néanmoins, l'épissage n'est pas univoque. Il admet des variantes, ou épissages alternatifs (EA), qui concourent à accroître la variabilité protéique, comblant ainsi en partie l'écart existant entre le nombre de gènes – 20 000 à 25 000 chez l'homme – et le nombre minimal de protéines synthétisées – au moins 100 000. En outre, bien que les EA relèvent souvent de besoins cellulaires spécifiques, un ensemble d'événements aberrants peut survenir et participer au développement de maladies génétiques ou de pathologies acquises comme les maladies neuro-dégénératives ou les cancers.

[23] L'épissage alternatif se fait *via* un complexe appelé spliceosome[71], composé de particules ribonucléotides, permettant l'excision des introns et la suture des exons.

[24] Il existe plusieurs séquences régulatrices de l'épissage, exonique ou intronique. Certaines séquences activent l'épissage, tels que les sites promoteurs exoniques (*exonic splicer enhancer* ESE) ou les sites promoteurs introniques (*intronic splicer enhancer* ISE).

[25] A l'inverse, certaines régions inhibent ce phénomène, tels que les sites inhibiteurs exoniques (*exonic splicer silencer* ESS) ou les sites inhibiteurs introniques (*intronic splicer silencer* ISS).



Source : représentation schématique des sites régulateurs de l'épissage alternatif, Boisson et al. A wave of deep intronic mutations in X-linked Alport Syndrome. Kidney Int. 23 mai 2023 ; S0085- 2538(23)00376-9.

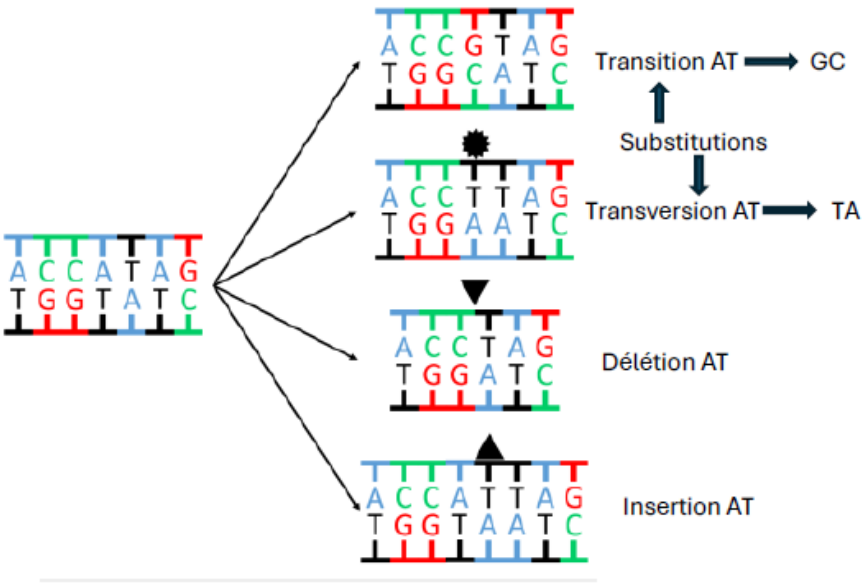
Les mutations génétiques

Variants et polymorphismes génétiques

[26] Un **variant** est défini comme une variation de la séquence de nucléotides par rapport à une **séquence de référence** du génome humain. Toute la difficulté face à un variant est de définir son caractère pathogène. Le **polymorphisme** est un variant génomique d'une fréquence supérieure ou égale à 1 % dans la population générale, généralement considéré comme non pathogène.

[71] Le rôle du splicéosome est d'assurer l'excision des introns (des régions non codantes de l'ARN prémessager) et la suture des exons (les parties codantes)[1][2], et aussi la détection des sites introniques d'épissage. C'est une étape essentielle du processus de maturation des ARN messagers, un mécanisme conservé chez tous les eucaryotes.

[27] Il existe 4 différents types d'altérations génétiques : la substitution, la transversion, la délétion, la duplication :



[28] La **substitution** d'un nucléotide est définie par le remplacement d'un nucléotide par un autre. Le plus fréquemment, il s'agit d'un mécanisme de transition, c'est-à-dire le remplacement d'une base de même nature : purine par une autre purine (Adénine-Guanine) ou base pyrimidique par une autre base pyrimidique (Cytosine-Thymine).

[29] Plus rarement, il peut s'agir d'une **transversion**, correspondant au remplacement d'une base purique par une base pyrimidique (ou inverse), plus facilement accessible aux mécanismes de réparations de l'ADN.

[30] La **délétion** de nucléotides consiste en la perte d'une ou de plusieurs paires de bases au niveau d'un locus d'ADN. Elle peut être étendue, avec parfois une perte d'exons entiers.

[31] A l'inverse, l'**insertion** de nucléotides consiste en l'ajout d'une ou plusieurs paires de bases dans la séquence d'ADN.

[32] Enfin, la **duplication** désigne la répétition d'un nombre de nucléotides, pouvant concerner ou non un multiple de trois, entrainant ainsi des conséquences fonctionnelles très variables.

Conséquences sur la protéine synthétisée

[33] La plupart des mutations génétiques sont responsables d'une altération de la traduction.

[34] La substitution d'un nucléotide par un autre aboutit généralement à une mutation « faux-sens », correspondant au remplacement sur la protéine d'un acide aminé par un autre, aboutissant à une protéine de fonctionnalité variable, avec un retentissement plus ou moins important en fonction du site touché (perturbation de la maturation ou de la stabilité de la protéine, inhibition des sites importants pour son activité enzymatique etc.).

[35] Du fait de la redondance du code génétique, il est possible qu'une substitution aboutisse au codage du même acide aminé : la mutation est alors décrite comme « silencieuse ».

[36] Lorsque la substitution induit l'apparition d'un codon STOP (TAG, TGA ou TAA), la transcription est prématurément stoppée, et la protéine en résultant sera tronquée. On parle dans ce cas de mutation « non-sens ».

[37] Si une délétion, une insertion ou une duplication ne concerne pas un multiple de trois, elle est à l'origine d'un décalage de cadre de lecture (Frame shift), pouvant également être responsable de la synthèse d'une protéine tronquée par apparition probable d'un codon STOP prématuré.

[38] Certaines mutations affectent les sites accepteurs (AG) ou donneurs (GU) de l'épissage dans les introns, et peuvent entraîner un saut d'exons. Il peut également se créer un site cryptique de l'épissage intronique, avec apparition d'un AG au milieu d'un intron, ayant pour conséquence la prise en compte et donc la transcription d'une partie de l'intron (pseudo-exon), entrainant la synthèse d'une protéine plus longue et parfois dysfonctionnelle.

[39] Enfin des variants peuvent atteindre directement les séquences régulatrices de l'épissage (ESE, ESS, ISE, ISS) donnant lieu à un épissage aberrant en inhibant des sites d'épissage normalement actif, ou en créant de nouveaux sites.

[40] Ces mutations peuvent avoir une conséquence très variable sur la traduction, engendrant parfois des mutations silencieuses ou faux-sens, mais conduisant parfois à la synthèse d'une protéine dysfonctionnelle, voire précocement tronquée si la mutation fait apparaître un codon STOP prématuré.

[41] Dans le fonctionnement normal d'une cellule, le système de réparation des mésappariements (*MisMatch Repair*, MMR) reconnaît et répare les insertions, délétions et mésappariements de bases qui peuvent se produire pendant la réplication de l'ADN. Dans certains cancers, la perte de fonction de ce système s'accompagne de la perte d'expression d'une ou plusieurs protéines MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) et entraîne une accumulation de mutation.

Les méthodes de séquençage du génome et interprétation des variants

Méthodes de séquençages

[42] Les premières méthodes de séquençages sont des techniques semi-quantitatives.

[43] Le ***Southern Blot***, développé dans les années 1975 par Edwin Southern, permet l'hybridation de l'ADN sur un support solide. Sera secondairement développé le ***Northern Blot*****,** un dérivé permettant l'hybridation d'ARN disposé sur une membrane.

[44] Ces techniques permettent de détecter des remaniements importants de l'ADN ou de l'ARN (inversion, délétion ou insertion étendue).

[45] En parallèle, se développent les méthodes d'amplification de l'ADN utilisant **la réaction de polymérase en chaîne** (PCR), qui permet de quantifier de manière indirecte les molécules d'ARN.

[46] Dans les années 80, **Sanger** laissera à la postérité une technique portant son nom, qui restera pendant des décennies la technique de référence. A partir d'un ADN dénaturé et amplifié, une ADN polymérase reproduit la séquence en utilisant des désoxyribonucléotides (dNTP), ainsi qu'une portion minime de didésoxyribonucléotides fluorescents (ddNTP), ayant la caractéristique de ne pas porter de groupement hydroxyle en position 3' et de ne pas pouvoir réaliser de liaison phosphodiester avec le nucléotide adjacent, entrainant ainsi la fin de l'amplification.

[47] La réaction permet l'obtention de plusieurs fragments d'ADN de tailles différentes, séparés selon leur taille par méthode d'électrophorèse.

[48] L'émission fluorescente des ddNTP terminaux est détectée au laser, permettant le séquençage à l'acide nucléique près.

[49] La méthode est longue, et ne permet le séquençage que de **500 bases en moyenne**, car le gène se lit à partir de multiples fragments prédéfinis, mais son automatisation et les différentes avancées techniques expliquent qu'elle soit toujours la plus utilisée.

[50] Elle permet également un degré de précision très fin, indisponible par les nouvelles techniques à « haut débit ».

[51] Le développement du **séquençage dit de « nouvelles générations »** (**NGS**), ou à « haut débit » constitue une avancée spectaculaire en médecine génomique. Il s'agit d'une technique beaucoup plus rapide, permettant la **lecture, non plus les uns après les autres, mais en parallèle de plusieurs gènes**.

[52] La qualité du NGS est déterminé par son **recouvrement**, correspondant au pourcentage de paires de bases lues par rapport à la totalité de la zone étudiée, et par sa profondeur, correspondant au nombre de répétitions de la lecture des séquences d'ADN couvertes.

[53] En pratique, le clinicien peut prescrire un **panel de gènes** pour des maladies spécifiques, allant de quelques dizaines à plusieurs centaines de gènes *(HSF cortico-résistante, néphropathies kystiques)* en cas de suspicion clinique ciblée, pour lequel sera réalisé un séquençage des régions codantes et introniques flanquantes des gènes d'intérêts.

[54] De façon plus complète, le ***whole Exome Sequencing*** (**WES**) correspond au séquençage de l'ensembles des **exons d'un individu, soit près de 1-2 % de la totalité de son génome**.

[55] Enfin, le ***Whole Genome Sequencing*** **(WGS)**, ou séquençage de la totalité du génome (exons et introns) d'un individu devient de plus en plus accessible en clinique. Il peut être effectué en séquençage à très débit (STHD), notamment auprès des deux laboratoires, SeqOIA et AURAGEN du PFMG.

Interprétation des données obtenues par séquençage à haut débit

[56] Une fois le NGS réalisé, une première étape consistera **à comparer les séquences obtenues par rapport au génome de référence**, ce dernier étant mis à jour en temps réel par un groupe d'experts international (*Genome Reference Consortium www.ncbi.nlm.nih.gov/grc*).

[57] **A titre d'exemple, pour un individu donné, on recense en moyenne 40 000 variants avec un WES, et plus de 4 millions avec WGS**.

[58] La seconde étape va consister en une **analyse des variants obtenus**, notamment leur position dans le génome, la description des bases, leur mode de transmission, avec pour cela l'aide des analyses de ségrégation intrafamiliale.

[59] La difficulté vient de l'interprétation de ces variants, et, notamment, la définition de leur caractère potentiellement pathogène ou non.

[60] Plusieurs bases de données sont à disposition du généticien pour l'aider dans ce travail, notamment des bases permettant de savoir si le variant est déjà décrit comme pathogène (exemple : LOVD…), ou permettant d'estimer sa fréquence dans la population générale (exemple : FREX The French Exome gnomAD, PubMed…).

[61] **Les bases de données US ne sont désormais plus libres d'accès et donc payantes depuis avril 2026.**

[62] On s'attachera également à regarder si le variant affecte un site conservé au cours de l'évolution, et à étudier la relation de cause à effet entre un variant et un phénotype particulier.

[63] Les **études de prédiction *in silico*** sont de plus en plus utilisées pour prédire la pathogénicité d'un variant, en s'appuyant sur les caractéristiques de l'acide aminé substitué, et sa position sur la protéine (site catalytique d'une enzyme par exemple), en s'appuyant généralement sur différents programmes (Mutation taster, SIFT, PolyPhen-2, Panther…).

Classification de l'*American College of Medical Genetics and Genomics* et de l'*Association for Molecular Pathology* (ACMG-AMP)

[64] La complexité des données obtenues après NGS, a nécessité en 2013 l'élaboration par groupe de travail composés de représentants de l'ACMG et de l'AMP, d'une terminaison commune permettant de définir les variants des séquences.

[65] On distingue ainsi les variants « pathogènes » (classe V), « probablement pathogènes » (classe IV), de « signification indéterminée » (classe III), « probablement bénins » (classe II) et « bénins » (classe I). Cette classification repose sur des données de populations, données informatiques, tests fonctionnels, et données de ségrégation, et est régulièrement actualisée.

[66] Le dépistage génétique peut permettre de détecter un changement génétique qui n'est pas actuellement connu pour être lié au cancer ou à d'autres affections. C'est ce qu'on appelle un variant de signification inconnue ou incertaine (VSI).

ANNEXE 2 : MEDECINE GENOMIQUE

1 Un plan initial très ambitieux principalement orienté vers le soin

1.1 Une émergence récente de la médecine génomique

[1] La médecine génomique est le "domaine de la médecine qui utilise les informations issues du séquençage du génome d'une personne, d'une tumeur ou d'un agent pathogène pour préciser un diagnostic, adapter un traitement ou mettre en œuvre des démarches de prévention."[72].

[2] Ce terme est utilisé lorsque la composante génétique prend une part importante dans la prise en charge globale du patient, et quand il y a recours à des examens pangénomiques, tels que le séquençage d'exome (WES) ou de génome (WGS)[73].

[3] Concrètement, l'examen consiste à comparer les variants propres à chaque individu[74] par rapport à un génome de référence[75]. Le travail du biologiste et des bio-informaticiens consiste, notamment via des filtres automatisés et un jugement expert en lien avec le tableau clinique du patient, à réduire progressivement ce nombre pour n'en retenir que quelques dizaines de variants potentiellement pathogènes, puis idéalement un seul variant causal expliquant la maladie du patient en s'appuyant sur des bases internationales répertoriant les gènes impliqués dans des pathologies précises.

[4] La médecine génomique vise donc à développer une médecine de précision pour obtenir des diagnostics plus rapides et plus précis pour améliorer le diagnostic, orienter le traitement ou le suivi et mieux personnaliser la prise en charge. Elle se distingue de la génétique médicale classique par l'échelle d'analyse (l'ensemble du génome plutôt qu'un gène isolé)

[5] La médecine génomique recouvre en réalité deux grands champs distincts selon la nature des cellules analysées, avec une terminologie précise consacrée par la loi française.

1.2 La génétique constitutionnelle

[6] En génétique constitutionnelle, l'anomalie génétique est présente dans l'ensemble des cellules de l'organisme, y compris les gamètes. La maladie génétique constitutionnelle est donc transmissible à la descendance et a pu être transmise par un ou des ascendants, mais pas systématiquement, car il peut s'agir d'une mutation survenue à cette génération — on parle alors de mutation *de novo*.

[7] La loi de bioéthique du 2 août 2021 en donne la définition juridique officielle : l'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles consiste à analyser les caractéristiques génétiques d'une personne héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal.

[8] Les caractéristiques de génétique constitutionnelle ont la particularité d'être définitives. Les résultats des tests génétiques entraînent donc potentiellement des conséquences non seulement pour

[72] Source : FranceTerme

[73] Un génome humain séquencé comprend environ 3 milliards de paires de base qui est l'information élémentaire de d'information génétique

[74] Il y a environ 4 à 5 millions de variants par rapport au génome de référence

[75] La référence actuellement en vigueur utilisée en clinique est « GRCh38 »

la personne testée, mais souvent aussi pour sa famille. Elle concerne, à ce stade, principalement les maladies rares et les prédispositions héréditaires au cancer (oncogénétique).

1.3 La génétique somatique

[9] En génétique somatique, l'anomalie génétique concerne une population de cellules au sein de l'organisme, à l'exception des gamètes. Une mutation somatique est acquise, elle n'est pas transmissible et n'a pas été transmise. À la suite d'une mutation somatique, un individu est constitué de deux populations cellulaires : une population contenant l'information génétique constitutionnelle initiale, et l'autre portant la mutation somatique.

[10] La loi définit ainsi l'examen somatique : l'examen des caractéristiques génétiques somatiques consiste à rechercher et à analyser les caractéristiques génétiques dont le caractère hérité ou transmissible est en première intention inconnu. Les tests de génétique somatique consistent donc à analyser le génome des cellules cancéreuses pour détecter des mutations survenues spécifiquement dans la tumeur et prédire la réponse à un traitement ciblé.

[11] Néanmoins, la frontière est perméable : l'enjeu des découvertes constitutionnelles lors d'un examen somatique est un point important mis en exergue par le législateur : les examens de génétique somatique peuvent donner lieu à la découverte de caractéristiques génétiques constitutionnelles, liées ou pas à l'indication initiale de l'examen qui, dans ce cas, doivent faire l'objet d'une prise en charge spécifique par un médecin qualifié en médecine génétique.

[12] Par ailleurs, la médecine génomique ne constitue pas une discipline unique mais un ensemble de sous-disciplines organisées selon la nature des cellules analysées, l'objet d'étude ou l'application clinique visée. Il existe donc, en sus des subdivisions précitées, de nombreuses sciences dites « omiques » A ce titre, il convient de signaler la pharmacogénomique qui l'étudie des relations entre génome et les effets des médicaments, la toxicogénomique qui étudie la réponse génomique aux agents toxiques environnementaux, la nutrigénomique qui étudie les relations entre génome, nutrition personnalisée, désordres métaboliques, maladies complexes et microbiote, la génomique fonctionnelle qui désigne les analyses biologiques complémentaires qui permettent d'évaluer la pathogénicité d'un variant de signification incertaine, l'épigénétique qui étudie les modifications génétiques induites par l'environnement au sens large (alimentation, stress, tabagisme, alcoolisme..)

1.4 La reconnaissance progressive de la médecine génomique en France

[13] La reconnaissance de la médecine génomique en France s'est faite de manière progressive, à travers plusieurs étapes législatives, institutionnelles et politiques étalées sur près de trente ans.

[14] En 1994, la France se dote pour la première fois des lois dites de bioéthique, afin d'encadrer la pratique de la génétique médicale. Ces textes fixent un cadre juridique officiel qui évolue en fonction des découvertes scientifiques et des réflexions éthiques. C'est le premier socle légal encadrant les examens génétiques à des fins médicales. A ce titre, la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, modifiée par la loi du 7 juillet 2011, donne compétence à l'Agence de la biomédecine pour délivrer les agréments des praticiens pour les activités de génétique. Ces révisions renforcent progressivement le cadre institutionnel entourant les examens génétiques.

[15] L'arrêté du 27 mai 2013 a défini les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. Il convient de signaler que ces bonnes pratiques s'intègrent également dans un contexte juridique international : le protocole additionnel sur

les tests génétiques de la convention d'Oviedo[76], les lignes directrices de l'OCDE sur l'assurance qualité des tests de génétique moléculaire (OECD guidelines for quality assurance in molecular genetic testing), et le Protocole additionnel à la convention sur les droits de l'homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales STCE n° 203[77]

[16] En avril 2015, Manuel Valls, alors Premier ministre, a sollicité l'alliance AVIESAN pour examiner la mise en place, et la prospective sur dix ans, des conditions de l'accès au séquençage génomique dans la pratique clinique ce qui a débouché sur le plan France Médecine Génomique, remis au Premier ministre le 22 juin 2016. C'est la date fondatrice de la reconnaissance institutionnelle officielle de la médecine génomique en France comme politique de santé publique.

[17] Au second semestre 2019, les deux premiers LBM-FMG, SeqOIA et AURAGEN, adossés à des groupements de coopération sanitaire, ont démarré leur activité, couvrant l'ensemble du territoire métropolitain et d'outre-mer. C'est à ce moment que la médecine génomique entre concrètement dans le parcours de soins des patients français.

[18] La loi de bioéthique du 2 août 2021 introduit dans le code de la santé publique les définitions juridiques des examens de génétique constitutionnelle et des examens de génétique somatique. C'est la première fois que la distinction fondamentale entre ces deux branches est inscrite dans la loi française.

1.5 Des initiatives internationales convergentes dans le domaine de la génomique rendues possibles par une rupture technologique, la diminution du coût du séquençage et le développement de la puissance de calcul

[19] L'accélération de la génomique dans les années 2010 résulte d'une conjonction de 3 grandes ruptures simultanées, technologiques, économiques, informatiques,

[20] Le facteur déclencheur fondamental est l'apparition et le développement depuis 2009 des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS, *Next Generation Sequencing*) qui ont permis de lire simultanément 20 milliards de fragments d'ADN contre 96 pour la méthode précédente dite « Sanger ».

[21] Alors qu'en février 2001, les revues « Science » et « Nature » avaient publié deux articles[78] relatifs à la première version de la séquence d'un génome humain[79], après plus d'une dizaine d'années de travail intensif, impliquant plusieurs pays et de nombreux scientifiques, pour un coût estimé à 2,7 milliards de dollars, il était désormais devenu possible en 2010 de séquencer l'exome humain en l'espace de de quelques jours avec un taux d'erreur inférieur à 1/1000.

[22] Au niveau économique, le corolaire de cette révolution technologique a été l'effondrement sans précédent, plus rapide même que la loi de Moore dans l'informatique, des coûts de séquençage. Le coût du séquençage d'un génome humain a ainsi été réduit à 10 000 dollars en 2010, et en 2015, la barre

[76] Convention des droits de l'homme et de la biomédecine signée le 4 avril 1997

[77] Protocole signé le 27/11/2008

[78] Le premier génome humain a été publié simultanément en février 2001 par deux équipes rivales — le consortium public international « Human Genome Project » dans « Nature », et la société privée Celera Genomics dans « Science » après treize ans de travaux et un investissement de 2,7 milliards de dollars.

[79] Estimé complet à 90 %. Le génome ne sera considéré comme véritablement complet qu'en 2022, avec la publication du consortium « T2T »

symbolique de 1 000 dollars de réactifs a été franchie. Dès lors, le séquençage des génomes a été rendu possible dans un cadre de soin et non plus seulement dans un cadre de recherche.

[23] Néanmoins, la production de données génomiques massives n'aurait eu aucune valeur sans la capacité à les analyser. En effet, une telle analyse n'est pas humainement réalisable : c'est l'outil informatique qui va, une fois programmé, passer en revue les 3 milliards de paires de bases de chaque génome, repérer des différences avec le génome de référence, et identifier celles en relation avec la réponse au traitement. Dans ce contexte, le développement du « *cloud computing* » qui a permis de mutualiser des capacités de calcul considérables nécessaires au traitement des données génomiques et de l'intelligence artificielle ont rendu possible le développement de la médecine génomique.

[24] Dans ce contexte, plusieurs pays ont lancé dans les années 2010 des programmes nationaux de médecine génomique basés sur le séquençage du génome entier pour des raisons à la fois médicales, scientifiques, économiques et politiques, rendues possibles par la baisse rapide des coûts de séquençage et les progrès technologiques.

[25] Les gouvernements attendaient des bénéfices cliniques concrets de ces travaux : améliorer le diagnostic des maladies rares, mieux caractériser les cancers, affiner le pronostic et adapter les traitements dans un cadre de médecine personnalisée.

[26] A ce titre, le projet « 100,000 Genomes Project » lancé en 2012 au Royaume-Uni visait explicitement à offrir un diagnostic à des patients atteints de maladies rares et de cancers et à intégrer la génomique dans le service de santé (NHS). Des initiatives comme « All of Us »[80] aux États-Unis cherchaient ainsi à disposer d'une ressource de recherche diversifiée pour identifier des facteurs de risque, développer de nouveaux biomarqueurs et guider des politiques de santé publique.

[27] Les programmes nationaux visaient aussi à créer de grandes bases de données massives (génomes + dossiers médicaux) pour étudier les déterminants biologiques, sociaux et environnementaux de la santé et des maladies à l'échelle de la population.

[28] Les projets nationaux de génome ont aussi été conçus pour établir des « indices cliniques et génétiques » spécifiques aux populations locales, en tenant compte de variants rares ou spécifiques à certaines populations pouvant expliquer certaines pathologies plus fréquentes dans un pays ou une région.

[29] Enfin, ces programmes étaient vus comme un levier pour développer une industrie de la génomique et de la bio-santé[81] (start-ups, biotech, services de séquençage, bio-informatique) et positionner le pays dans la « médecine de demain ».

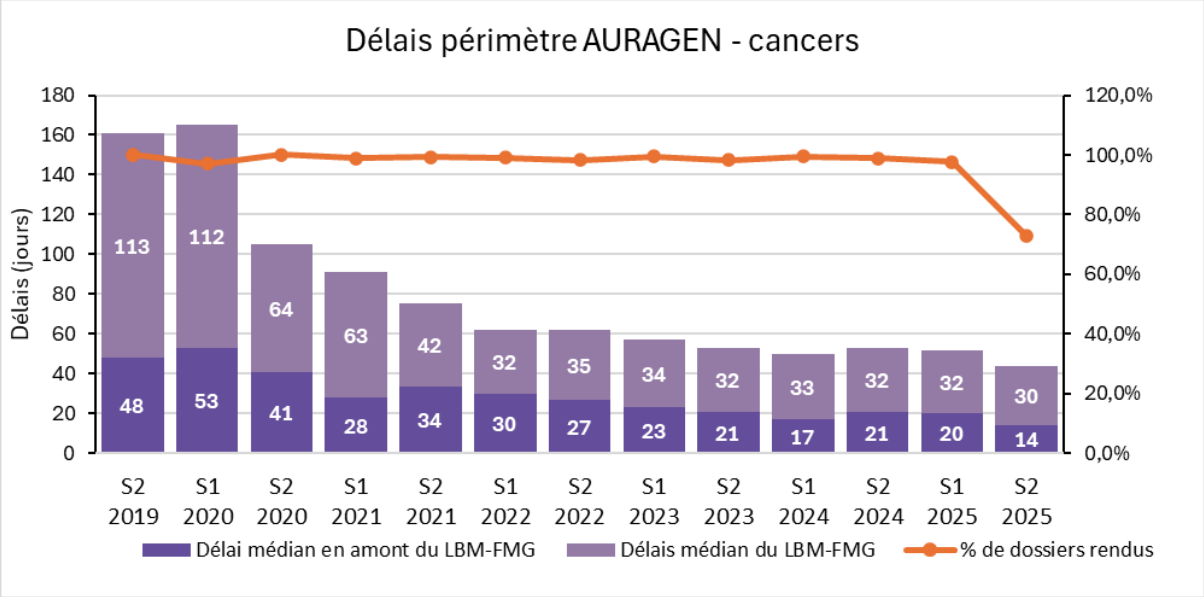
[30] En résumé, ces programmes des années 2010 répondaient à une convergence de facteurs : maturité technologique, attentes de la médecine personnalisée, opportunités de santé publique, stratégie économique et ambition politique de jouer un rôle central dans la génomique médicale.

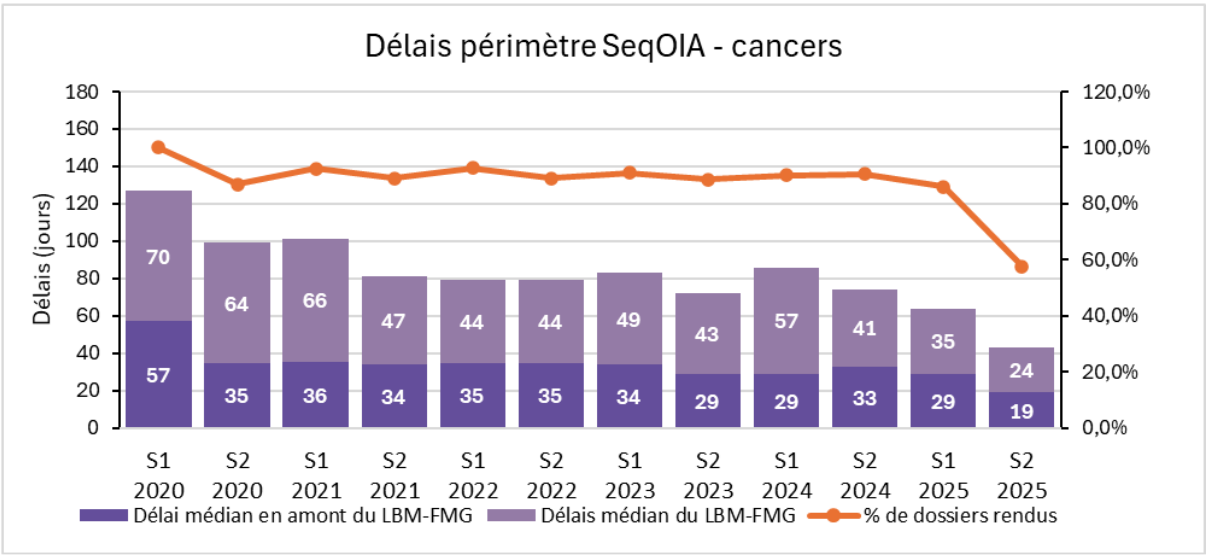
[80] Programme de recherche créé en 2015, il visait une approche populationnelle non centrée sur les patients malades

[81] Le 100,000 Genomes Project avait explicitement pour objectif de « lancer » une industrie de la génomique au Royaume-Uni, en plus des bénéfices pour les patients.

ANNEXE 3 : BILAN D'ACTIVITE PFMG 2025

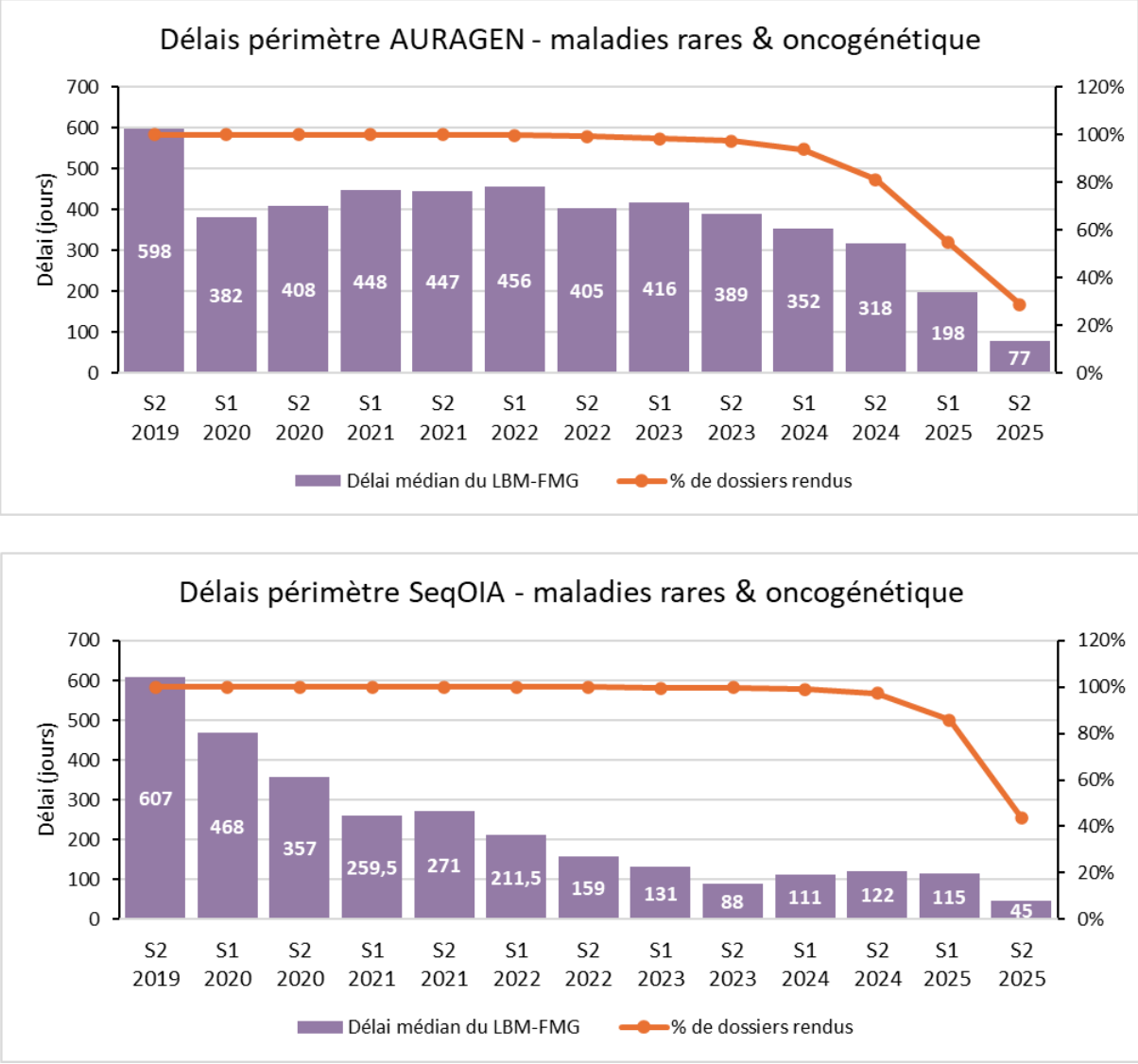
Figure 3: Evolution 2020 2025 des délais médians des comptes rendus par LBM pour les cancers





Source : Rapport d'activité PFMG

Figure 4: Evolution des délais médians de rendus par LBM



Source : Rapport d'activité PFMG

ANNEXE 4 : PRE-INDICATIONS ET ARBRES DECISIONNELS DES EXAMENS GENETIQUES

Des résultats différents selon les indications

[1] Pour l'ensemble des examens des caractéristiques génétiques des personnes (ECGP), en 2023, plus de 800 000 ECGP ont été réalisés, incluant des diagnostics prénataux, postnataux, en oncogénétique et en pharmacogénétique.

[2] S'agissant de la seule activité de séquençage du génome entier (WGS) dans le cadre du PFMG2025, les objectifs initiaux de 2018 étaient de *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 génomes). Au-delà de 2020, une montée en puissance du dispositif est prévue avec la prise en considération de maladies communes*.

[3] Au 31 décembre 2025, cumulées depuis 2020 (démarrage effectif de l'activité), 58 211 prescriptions ont été validées en RCP-FMG, dont 16 998 en 2025 (augmentation de 16 % par rapport à 2024), et 44 165 comptes-rendus ont été remis aux prescripteurs.

[4] Toujours au 31 décembre 2025, 81 % des prescriptions concernent les maladies rares et l'oncogénétique (47 374) et 19 % concernent les cancers (10 837).

Un bilan positif des prescriptions pour les maladies rares et en oncogénétique, mais encore des freins identifiés

[5] En 2025, les prescriptions représentent 74 % de la cible attendue dans le champ des maladies rares et de l'oncogénétique. La progression est régulière (68 % en 2024).

[6] Pour les MR, le WGS est un atout pour la réduction de l'errance diagnostique et pour augmenter le rendement diagnostic et la tendance serait de plus en plus « *genome first* ».

[7] En s'appuyant sur les estimations effectuées par les porteurs des préindications et les données d'activité des laboratoires de génétique régionaux collectées par l'ABM, le nombre de patients attendus par an est de l'ordre de 18 000 pour les maladies rares et l'oncogénétique et de 13 000 pour les cancers[82]. Il existe des écarts sensibles entre les prévisions et la réalité.

[8] Dans le détail, plusieurs groupes de préindications sont proches de la cible attendue, voire la dépassent, comme les Troubles du Mouvement, l'oncogénétique ou les Maladies neuromusculaires. A l'inverse, des groupes de préindications en sont très éloignées comme les Maladies vasculaires, les Maladies Hématologiques, les Diabètes ou les Troubles de la fertilité.

[82] Bilan d'activité du PFMG, 31 décembre 2025

[9] Pour les cancers somatiques, les prescriptions sont très en deçà des objectifs initiaux : une surestimation initiale et des freins objectifs au WGS.

[10] L'objectif initial de 50 000 patients prioritaires (atteints de cancers métastatiques/réfractaires au traitement) semble avoir été calculé sur la base de 4000 patients/an pour chacune des 12 plates formes prévues. On mesure le décalage, puisqu'en 2025, on obtient pour le cancer somatique 10 837 prescriptions cumulées depuis 2020.

[11] On observe ainsi en 2025 un retard du nombre de prescriptions en cancérologie qui représentent seulement 26 % de la cible attendue, et ne sont pas réparties de manière homogène sur le territoire.

[12] La plupart des préindications sont éloignées de la cible attendue, à l'exception des Patients adultes atteints de leucémie aiguë.

[13] Parmi les explications qui pourraient être invoquées pour freiner la prescription du WGS en cancérologie somatique, on peut citer :

- Les délais de rendu de résultats incompatibles avec la prise en charge thérapeutique,
- La prescription des panels indiquée pour grand nombre de situations courantes83,
- La lourdeur du parcours de soins qui limite les prescriptions et maintient les circuits parallèles (par exemple grands panels pour les cancers),
- La moindre qualité des échantillons inclus en FFPE vs Cryo préservés, alors que la congélation est plutôt utilisée dans des grands centres (CHU ou CLCC),
- Une démarche PFMG plus orientée vers la recherche, avec de fait une orientation des patients vers des essais cliniques,
- Des inégalités territoriales d'accès au PFMG.

Un calendrier d'évaluation des actes de séquençage de la HAS en décalage avec les avancées technologiques et scientifiques

[14] Ainsi la HAS procède à l'évaluation de ces actes en vue, et en cas d'avis favorable, du transfert de leur financement transitoire vers une prise en charge financière pérenne de droit commun par l'Assurance maladie, via leur inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et/ou à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

[15] Il faut noter que, pour leur quasi-totalité, les actes de génétique moléculaire sont côtés sous forme d'actes 30 de biologie hors nomenclature (BHN[84]), eux-mêmes inclus dans le RIHN.

[16] Pour l'analyse du génome entier, il est prévu que ces évaluations soient menées une fois que la HAS aura achevé ses travaux d'évaluation des actes de séquençage haut débit ciblé en génétique constitutionnelle et en génétique somatique des cancers[85].

[17] C'est ainsi que la dernière publication de la HAS, en janvier 2026, concerne les panels de gènes.

[83]Voir annexe Arbres décisionnels des examens de génétique en fonction de la clinique
[84] Un "acte de biologie hors nomenclature" (BHN) désigne un examen de biologie médicale qui n'est pas inscrit à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et qui, de ce fait, n'est pas remboursable par l'Assurance maladie.
[85] Haute Autorité de Santé - Favoriser l'accès aux actes innovants : la HAS impulse un nouvel élan au RIHN

Poursuivre le diagnostic en incluant de nouvelles préindications

[18] En partant du périmètre diagnostique actuel (centré sur les maladies rares, l'oncogénétique et certains cancers), la question de l'élargissement des indications vers de nouveaux domaines est médicalement documentée et est posée.

[19] Cette extension soulève parallèlement des questions d'opérationnalité (financement, ressources humaines qui ne peuvent être dissociées des choix de pertinence clinique).

Des besoins en forte demande

- Les besoins de santé face au développement de la génomique

[20] Plus de 800 000 examens de génétique ont été réalisés en 2023, et la demande est en forte croissance, incluant l'essor des séquençages génomiques, notamment le génome rapide et le prénatal urgent, le dépistage néonatal élargi, les jeunes adultes, des indications aux maladies communes mais encore l'extension à la population générale à long terme. Le besoin de suivi post-diagnostic (variants de signification incertaines, ségrégation familiale, données incidentes) va également s'accroitre.

- Les domaines d'élargissement considérés comme prioritaires

Intégration du DPN comme pré-indication génomique à part entière

[21] Le dépistage prénatal (125 000 actes) s'étend, et des perspectives se dessinent pour le dépistage néonatal et adulte, y compris le génome à la naissance ou les passeports pharmacogénétiques, avec l'identification des risques génétiques avant l'apparition des symptômes, à toutes les étapes de la vie. Les perspectives à 5-10 ans incluent la généralisation du séquençage de génome fœtal, le recours croissant au *Diagnostic prénatal non invasif* moléculaire, l'optimisation du *Diagnostic pré- implantatoire*, l'intégration du RNAseq et de la méthylation. Tout cela oriente ces pratiques vers une médecine prénatale plus précoce, plus précise et moins invasive.

Pharmacogénétique : un outil au fort potentiel sous-utilisé

[22] La France accuse un net retard dans l'intégration de la pharmacogénétique dans la pratique courante. Moins de 21 000 personnes ont bénéficié d'un test pharmacogénétique en 2023, alors que plus de 90 % de la population est concernée par au moins un variant dit actionnable. Malgré l'existence de nombreuses recommandations internationales, le bénéfice est scientifiquement avéré avec notamment la réduction significative des effets indésirables, en particulier pour les médicaments à risque (thiopurines, psychotropes, anticoagulants…). Pour certaines préindications, à définir, une double interprétation diagnostique et pharmacogénétique pourrait être associée systématiquement.

Les multi-omics, de la recherche à la pratique

[23] Le développement des multi-omics qui va combiner plusieurs couches d'information biologique (ADN, ARN, protéines, métabolites, etc.) et va progressivement passer du domaine de la recherche (cellule par cellule ou dans un tissu, génomique spatiale) à la pratique courante, avec l'intégration de l'IA de données complexes et hétérogènes, de modèles prédictifs (maladies, réponse aux traitements) et d'identification de biomarqueurs. A terme, se dessine notamment une vision holistique (génotype-phénotype-environnement), préventive automatisée, et de simulation du corps humain avec les jumeaux numériques biologiques.

Arbres décisionnels des examens génétiques

L'exemple du Test directory du NHS

[24] Le Royaume Uni, a établi des tableaux d'indication des examens de génétique en fonction des situations cliniques[86], régulièrement révisés, pour :

- 36 maladies rares pour lesquelles le *WGS first* est indiqué,
- 38 cancers solides, avec 128 sous-divisions,
- 31 tumeurs neurologiques, avec 369 sous-divisions,
- 54 sarcomes, avec 227 sous-divisions,
- 45 cancers hématologiques, avec 502 sous-divisions,
- 46 cancers pédiatriques, avec 380 sous-divisions.

Arbres décisionnels de prescription d'examens génétiques en fonction de la situation clinique : un exemple qui illustre la nécessaire mise à jour régulière

Situation clinique	**Examen recommandé** en 1ere intention **(2026)**
Phénotype très évocateur, cancer somatique[87]	**Panel ADN ou ADN/ARN**
Poumon non malpighien, sauf exception non-fumeur ou âge <40 ans	ADN/ARN (HAS)
Cholangiocarcinome, thyroïde, Carcinome de primitif inconnu (CaPI, indications ESMO, en attente HAS)	ADN/ARN
Sarcomes (indications sélectionnées)	NGS ADN et ARN (HAS) panel diagnostiques et prédictifs et GIST NGS ADN +/- ARN (HAS) panel prédictif
Prostate ESMO, Ovaire ESMO (défaut de recombinaison homologue HRD, HAS), Sein (ESMO), gastro-intestinal stroma tumeur GIST (HAS ADN/ discussion ARN recours)	ADN
LLC-Leucémie lymphoïde chronique	Panel de genes ADN (HAS)
LAL – Leucémie aiguë lymphoblastique • ADN : *IKZF1, TP53, JAK1/3, IL7R, KRAS, NRAS, PTPN11*.	Panel minimal (ADN+ARN)

[86] National Genomic Test Directory for rare and inherited disease v8.1, 9th July 2025 @ NHS in England 2025/26 All rights reserved (OFFICIAL)

[87] Panel non recommandé en première ligne :
- Gastrique (mesure de l'instabilité micro satellitaire MSI si IHC ; déficit de réparation des mésappariements *mismatch repairs* d-MMR) ; le reste est de l'IHC
- Pancréas BRCA mais on peut discuter si KRAS non mute (5-10 %) panel ADN/ARN de recours (cancer *hard to treat*)
- Hépatocarcinome peu d'altérations ciblables donc plutôt recours essais cliniques (cancer *hard to treat*)
- Vessie (fusion FGFR3 NGS ARN PCR ciblée FISH)

• ARN-fusions: BCR-ABL1, ABL1/ABL2/PDGFRB/PDGFRA/CSF1R/LYN, CRLF2/JAK2/EPOR/TYK2/IL2RB, ± *NTRK3, FLT3*. • Caryotype/FISH: BCR-ABL1, KMT2A-r, TCF3-PBX1, ETV6-RUNX1	
LAM – Leucémie aigüe myéloblastique • ADN: *NPM1, FLT3, CEBPA (bZIP), RUNX1, ASXL1, TP53, IDH1, IDH2, DNMT3A, TET2, KIT, KRAS, NRAS, PTPN11, WT1*. • ARN-fusions: RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, PML-RARA, KMT2A-r, BCR-ABL1. • Caryotype/FISH : complètes pour le risque ELN.	Panel minimal (ADN ± ARN)
Myélome • Haut risque/standard : t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), 1q gain/amp, 1p del, t(11;14) (± del13q). • NGS complémentaire : *KRAS, NRAS, BRAF, TP53*	Panel cytogénétique (FISH CD138+)
Pour hématologie MRD	PCR ou NGS moelle et en développement, biopsies liquides
Cas particuliers - Lymphome : IHC FISH essentiellement (panels NGS ciblés dans de rares indications pour le pronostic) et pré-indications PFMG (lymphome diffus et lymphome de diagnostic difficile) - Glandes salivaires : FISH pour certaines fusions si diagnostic évident ; panel ARN cible si diagnostic difficile (cf HAS 2025 Larotrectinib) - Certains sarcomes typiques : FISH sinon NGS - Tumeurs cérébrales : panel BRAINCAP (NGS ADN/ARN) pour tumeurs cérébrales, théranostique et pronostique+ méthylome si tumeurs difficiles à classer - Pédiatrie : diagnostic initial ?	Toujours : histologie + immunohistochimie IHC + cytogénétique/FISH ciblée NGS ciblé (± ARN-fusions) si : tumeur SNC selon WHO-CNS5 / suspicion entité moléculaire ; sarcome à fusion (Ewing, RMS-FOXO1, etc.) ; neuroblastome (MYCN, ALK, CNAs) ; LAL/LAM pédiatriques (panel de base + MRD de référence)
Cas complexe non orienté (MR non spécifique, phénotypes complexes)	**WGS trio**
Cancers héréditaires	**Panel** **Si rien, PFMG**
Panel HBOC (sein, ovaire) : BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM. (Moretta *et al*, 2018) Panel Tube digestif : APC, BMPR1A, CDH1, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH (mutations bi-allélique), PMS2, POLD1, POLE, PTEN, SMAD4 et STK11. (Dhooge M, Eur J Med Genet. 2020) Panel rein : BAP1, FH, FLCN, MET, PTEN, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TSC1, TSC2 and VHL PMID: 41270862	Panel NGS selon risque héréditaire suspecté et recommandations des groupes experts (GGC)

Panel pancréas (pas encore publié) : ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, STK11	
Cancers de mauvais pronostic, rétif au traitement	**WGS PFMG**
Cancers solides et préindications	WGS, et WTS (+/- méthylome sarcomes, tumeurs cérébrales)
Cancers et leucémies pédiatriques	WGS ET WTS et évolution vers méthylome, biopsie liquide
Pathologies hétérogènes	**Panels/WGS**
cardiomyopathies	Panels
épilepsies, surdité…	WGS
Maladie métabolique néonatale/ urgence néonatale	**WGS rapide trio**
Diagnostic prénatal	**WGS**

Commentaires

[25] La mission a pu mesurer les débats dans la communauté médicale au sujet des stratégies d'examens et si, en première intention le WGS s'affirme pour les maladies rares et le panel, pour les cancers somatiques (hors de très mauvais pronostic et/ou résistant aux thérapeutiques), les évolutions médicales et technologiques font débat, scientifique, pour bien d'autres situations.

[26] Par exemple, pour des pathologies hétérogènes telles certaines formes de cardiomyopathie pour lesquelles un panel est aujourd'hui indiqué, et si celui couvre presque tout ce qui est connu à un temps T, il risque d'être très rapidement obsolète car dans la semaine/mois/année il y aura déjà de nouvelles maladies monogéniques pour lesquelles le génome est plus indiqué.

[27] En effet, le génome a pour avantage de couvrir toutes les formes génétiques qui restent à découvrir ou qui ont été découvertes après le design du panel, et, dès lors, s'il n'y a pas une urgence vitale, mais que la question du diagnostic reste toute la vie, en cas de résultat non contributif (négatif), un nouvel examen a visée diagnostique peut se voir indiqué. L'avantage du génome est de pouvoir réinterpréter les données sans refaire le design du panel ni de nouvelle prise de sang ou consultation diagnostique dédiée. Par ailleurs un génome pourrait être considéré comme la clé diagnostique en plus d'un accès à d'autres items « boites » d'informations génétiques tel que la pharmacogénétique.

[28] De plus, sur les indications d'examens les plus pertinentes en 2026, s'ajoute le développement de la multi-omique, à savoir, pour la génomique, la transcriptomique, l'épi-génomique et l'intégration de la génomique fonctionnelle (transcriptomique ou épi-génomique fonctionnelles), et plus aujourd'hui encore au niveau de la recherche, la protéomique et la métabolomique (notamment recherche de biomarqueurs).

Examens recommandés en 2026 pour la multi-omique (2026)

	Biologie conventionnelle		Omics	
	Méthode	**Analyse de**	**Méthode**	**Analyse de**
ADN	Southern blot/ PCR	1 gène	NGS	Milliards de bases

ARN	Northern blot/ RT-PCR	1 ARNm	NGS	Dizaines de milliers de transcripts
Protéines	Western blot	1 protéine	Spectroscopie de masse	Milliers de peptides
Métabolites	Chromatographie	1 métabolite	Spectroscopie de masse/ Résonnance magnétique nucléaire NMR	Centaines de métabolites

ANNEXE 5 : EVOLUTIONS EN TECHNOLOGIE DU SEQUENÇAGE ET NOUVEAU CADRE POUR L'INDUSTRIE

ANNEXE 5 : EVOLUTIONS EN TECHNOLOGIE DU SEQUENÇAGE ET NOUVEAU CADRE POUR L'INDUSTRIE 109

1 UN CONTEXTE AUJOURD'HUI TRES DIFFERENT 110

1.1 La diminution drastique du cout de la gigabase 110

1.2 L'offre de sequenceurs se traduit par une dynamique exceptionnelle 110

1.3 Comparatif des differents equipements de sequençage ; source CRefIX, amende mission 111

2 LE DEVELOPPEMENT D'UN SECTEUR INDUSTRIEL LIE AUX PROGRES DE LA GENOMIQUE, SUPPOSE DES MESURES ADAPTEES 112

3 PROPOSER UN NOUVEAU CADRE DE LIEN AVEC L'INDUSTRIE 113

1 Un contexte aujourd'hui très différent

[1] En 2026 les conditions de l'évolution technologique sont très différentes de ce qu'elles étaient il y a dix ans. Les coûts unitaires du séquençage génomique ont été divisés par vingt en dix ans, certaines technologies promettant désormais un génome complet pour moins de 100 dollars.

[2] Deux paramètres qui modifient grandement le séquençage : le coût et l'effervescence technologique.

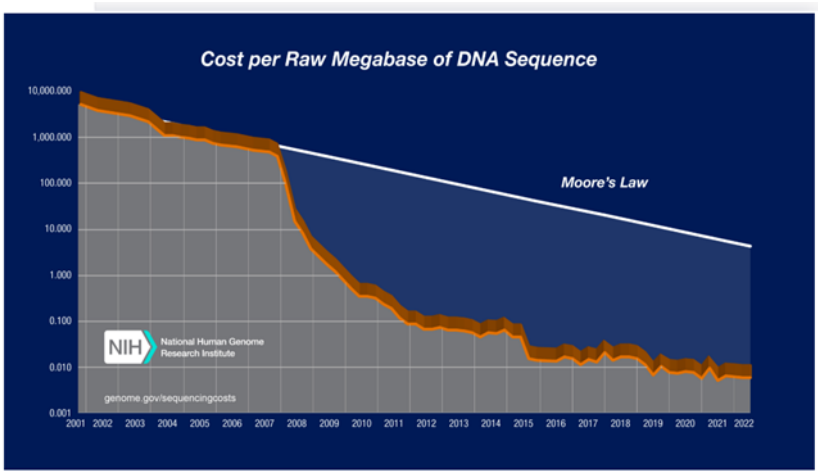
1.1 La diminution drastique du coût de la gigabase

[3] En 2013, il fallait compter 3 à 5000$ pour séquencer un génome complet en 15 jours environ. En 2017, ce délai était réduit à une semaine, pour un coût divisé par deux.

[4] En 2026, les coûts unitaires qui, rappelons-le, ne comprennent que les prix des flow cell (hors coûts d'extraction, de préparation de librairies, d'analyse bio-informatique, stockage) donc hors d'environnement, ont encore été en baisse, de 200 à 1500 $ selon les marques et les technologies :

- ONT : ~400–900 $/génome (le coût dépend de la flow cell)
- PacBio HiFi : ~700–1200 $/génome
- Illumina NovaSeq X : ~200–300 $/génome

[5] Nous sommes aujourd'hui vers un objectif de pouvoir séquencer un génome complet pour bientôt moins de 100$ (par exemple UG 100 (Ultima Genomics) vers un coût de 80 $).



Coût de séquençage par mégabase - 2022

Source : National Human Genome Research Institute (NHGRI), coûts de séquençage 2022

1.2 L'offre de séquenceurs se traduit par une dynamique exceptionnelle

[6] La mission a pu entendre : « Tous les mois un nouveau kit de séquençage ; tous les deux ans nouvel appareil ».

[7] Sur le marché des séquenceurs, des entreprises étrangères comme Illumina dominent celui-ci ; l'entrée de nouvelles entreprises sur ce marché, notamment européennes[88], illustre le dynamisme technologique en la matière.

[88] Par exemple Axelios Roche (2026) *Short read*, 750 k€; Rapidité flexibilité, Français, Européen

[8] Les fabricants proposent des appareils capables de s'adapter à un exercice clinique courant avec l'arrivée des technologies rapides (ex. Nanopore, Roche SBX) permettant un temps d'analyse réduit, avec un génome en 4 à 7 heures et par conséquent des applications hospitalières en infectiologie, néonatalogie ou encore en cancérologie.

[9] Par ailleurs un certain nombre de techniques sont déjà d'actualité ou en passe de passer de l'expérimental au soin courant. Il s'agit notamment de l'analyse :

[10] - en longs fragments (*long read*) de 40 000 à 100.000 bases (vs 150 bases en *short read*),

[11] - de la méthylation (méthylome) qui est notamment un potentiel révélateur de certains cancers pour son rôle dans la différenciation cellulaire. A noter que la maturité de l'analyse de la méthylation n'est pas encore adéquate pour une utilisation par les LBM-FMG.

[12] Enfin, l'évaluation des technologiques multi-omiques, pour explorer d'autres dimensions biologiques et in fine augmenter le taux diagnostic, se traduit par un foisonnement d'offres.

[13] Les fabricants renouvellent leurs appareils à un rythme soutenu, et les innovations se multiplient : séquençage *long read*, analyse de la méthylation, approches multi omiques, intelligence artificielle pour l'annotation, bases pangénomiques issues de cohortes nationales.

1.3 Comparatif des différents équipements de séquençage ; source CRefIX, amendé mission

Séquenceurs *(date sortie)*	Technologie	Application - indication	Qualité	Capacité WGS 30X / an	Coût équipement	Coût éq. WGS 30X (100 Gb)[89]	Commentaires (CRefIX)
NovaSeqX Plus Illumina *(2023/24)*	Short read Pseudo long-read (2026 – Constellation) Méthylation (2026)	WGS WES RNA-Seq Haut débit	Q30	≈ 13 000	750 – 1 000 k€	200$ - 250$	Référence en short read Encore limité pour les structures très répétitives Technologie robuste
UG100 Ultima Genomics (2024)	Short read	WGS, WES MRD (WGS) Haut débit	Q30 à Q60 (protocole adapté)	≈ 18 000	1 200 k€ - 1 500 k€	80$	Nouvel entrant, à tester, prix WGS très bas & protocole dédié faibles (MRD, mosaïques)
Aviti Element Bioscience (2023/24)	Short read	WGS, WES moyen débit	Q50	≈ 800	240 k€	250 € - 565 €	Qualité élevée
AVITI24 (2025)	Spatial transcriptomique	WGS, WES Panels RNA-SEq Moyen débit	Q40-Q50	≈ 1200	+120 k€	375 €	Qualité du séquençage Upgrade Aviti, Accès short read et multiomics intégrés

[89] Les coûts unitaires mentionnés ne comprennent que les prix des *flow cells* ou *wafers* (hors coûts extractions, préparation de librairies, QC, analyse bio-informatique, stockage)

Axelios Roche (2026)	Short read	Haut débit	Q40	X3 NovaSeq X Plus ?	750 k€	Non connu	Rapidité flexibilité Européen
Revio PacBio (2023/24)	Long Read Méthylation	WGS, WES, RNA-Seq Moyen débit	Q30	≈ 1 250	600 k€	≈1000 € SPRQ ≈300 € : SPRQ Nx (β-test)	Reads très longs (10–25 kb), très haute précision (>99,9 %) Pour structures complexes Appel de variant plus fiable
Promethion 24 ONT (2019)	Long Read Méthylation	WGS, WES, RNA-Seq (direct) Moyen débit	Q20	≈ 2500	430 k€	≈1000 €[2] R10	Rapidité, reads ultra-longs (plusieurs centaines de kb à Mb) Possibilité de séquençage en temps réel et évolutions logicielles rapides RNA-Seq long read direct Européen

[14] Un élément supplémentaire à prendre en considération concerne la souveraineté des données génomiques. Les données issues du séquençage, massives et sensibles, ne devraient pas a priori être confiées à des opérateurs soumis à des législations extra européennes, ces dernières ne garantissent pas la protection des données ; il y a un risque de dépendance multiple à l'égard d'Etats n'ayant ni la même préoccupation ni la même réglementation. La maîtrise nationale et européenne des infrastructures de stockage, d'analyse et d'interprétation devient un élément stratégique, alors qu'il n'était pas perçu comme tel il y a quelques années.

2 Le développement d'un secteur industriel lié aux progrès de la génomique, suppose des mesures adaptées

[15] L'État doit élaborer avec l'ensemble des acteurs (instituts de recherche, industriels, cliniciens,…) une stratégie ou une orientation industrielle et la décliner via une feuille de route à horizon de quelques années ; cette orientation peut être construite en identifiant des priorités thérapeutiques, des marchés où la France dispose d'un avantage compétitif réel et où existe déjà un vivier d'entreprises, ou encore dans des domaines technologiques considérés comme pouvant impacter fortement les prestation de soins (outils d'IA, génomique et analytique prédictive, qualité des données et interopérabilité pour la recherche et l'innovation, …). Elle peut aussi privilégier une approche intégrée de la génomique, couvrant la bio-informatique, l'IA médicale et les thérapies géniques.

[16] Cette vision est un prérequis à une mobilisation de l'ensemble des acteurs.

[17] L'État doit ensuite s'assurer du continuum des financements, depuis la recherche fondamentale jusqu'aux financements qui permettent aux biotechs génomiques de passer du concept à la production. Un rapport du CAE[90] sur les médicaments a montré que la France excelle à l'amorçage mais que les financements sont insuffisants sur la durée de vie des start-ups et rendent la croissance des entreprises difficiles : il est possible de combler ce fossé par des fonds dédiés, sur le modèle de fonds

[90] « Le cycle de vie de l'innovation pharmaceutique : le retard français » Ariane Alla, Jean Beuve et Baptiste Savatier, Focus, N° 053-2021 Janvier 2021

existant à l'étranger spécialisés en sciences de la vie, et garantir la stabilité de ces financements sur un horizon de quelques années, et qui soient cohérents avec les cycles de la recherche génomique.

[18] Les partenariats public-privé constituent une troisième priorité. Il s'agit de rendre possible la conduite des projets collaboratifs entre universités, hôpitaux, Inserm et industriels ; parfois une intégration géographique et institutionnelle accélère considérablement la transformation des découvertes en produits thérapeutiques[91].

[19] Il est à noter que les résultats sont limités en matière de portage de l'innovation. Dans les faits l'accompagnement par l'Etat de l'innovation technologique des entreprises a eu des effets limités et la mission n'a identifié que douze projets financés en treize ans et quatre start-ups issues des SATT.

[20] Enfin, l'État doit adapter le cadre réglementaire là où il constitue un frein inutile à l'innovation génomique : délais relatifs aux essais cliniques, accès aux données de santé pour la recherche (CAD), conditions d'évaluation et de remboursement des thérapies géniques et cellulaires.

[21] Un cadre évolutif, construit en concertation avec les acteurs, permettrait à la France de rester dans la course internationale dans le domaine de la génomique considéré comme un secteur stratégique pour les prochaines décennies.

3 Proposer un nouveau cadre de lien avec l'industrie

[22] Cinq éléments permettraient de développer, non pas une filière industrielle de médecine génomique, mais de vrais partenariats en la matière, à l'image de ce qui se pratique outre-manche[92] :

- reconstruire une gouvernance claire, incarnée, incluant explicitement les acteurs industriels,
- un RIHN 2.0 dynamique, permettant de financer l'innovation en amont du soin, de soutenir les collaborations public-privé et de clarifier la place des panels, de l'exome et du génome dans le financement. Cela doit s'inscrire, selon les industriels, dans une méthodologie de la HAS plus adaptée aux technologies en cours,
- la définition d'une orientation nationale en matière de données génomiques avec des priorités à la standardisation, l'interopérabilité, la qualité, l'accès facilité et l'articulation avec l'EHDS,
- la priorité à donner à la facilitation des essais cliniques et à l'accès rapide aux médicaments de thérapie innovante et aux technologies émergentes,
- la définition d'une trajectoire industrielle à 5–10 ans apparaît nécessaire avec des scénarios illustrant l'affirmation d'une souveraineté nationale et/ou européenne sur les réactifs et les séquenceurs, et posant le principe d'une intégration des multi-omics et de l'IA.

[23] Il est à noter que de son côté le CAD a indiqué réfléchir à une offre de services graduée aux entreprises, allant d'un service d'accès aux seules données avec des espaces sécurisés dédiés à une collaboration visant, contre rémunération, à fournir une prestation d'analyse de données par une unité mixte de recherche (UMR) et un droit de première intention[93], en passant par un niveau intermédiaire consistant en la fourniture de données accompagnées de leur analyse.

[24] Au final, les manques identifiés relatifs à la gouvernance, au modèle économique, aux services proposés par le CAD notamment, aux données, au transfert technologique, en matière de cartographie

[91] Rapport healthtech / FrenchTech Boston, Coordinateurs - Rapporteurs : Jérôme Windsor (FrenchTech Boston), Philippe Lopes-Fernandes (Conseiller du Commerce Extérieur), Arnaud Mentré (Consul Général), 2020

[92] Nouvelle bourse de développement de partenariats industriels lancée pour accélérer la collaboration britannique en génomique fonctionnelle. 2026 UK Human Functional Genomics Initiative - University of Exeter Medical School

[93] Il s'agit d'un droit contractuel accordé à un partenaire souvent industriel lui permettant d'être le premier à pouvoir négocier une licence d'exploitation sur les résultats issus d'un projet de recherche

ou encore de stratégie internationale, constituent autant de questions auxquelles il est nécessaire de répondre mais aussi de possibles leviers à actionner pour une refondation du volet industriel d'un nouveau PFMG.

ANNEXE 6 : PROJETS PILOTES DU PFMG2025

ANNEXE 6 : PROJETS PILOTES DU PFMG2025 115

1 LES SOURCES DE FINANCEMENT SONT DIVERSES POUR CHACUN DES QUATRE PROJETS 116

2 LES QUATRE PROJETS PILOTES DU PFMG2025 116

2.1 **DEFIDIAG (DEFICIENCE INTELLECTUELLE DIAGNOSTIC)**, POUR LES MALADIES RARES, PORTE SUR LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE 116

2.2 POPGEN 117

2.3 MULTIPLI, POUR LE CANCER, REGROUPAIT DEUX ESSAIS CLINIQUES RANDOMISES MULTICENTRIQUES DANS LES SARCOMES METASTATIQUES DES TISSUS MOUS (**MULTISARC**) ET LES CARCINOMES COLORECTAUX (ACOMPLI, ABANDONNE) 117

2.4 **GLUCOGEN**, POUR LES MALADIES COMPLEXES, VISE A EVALUER L'INTERET DU SEQUENÇAGE HAUT DEBIT DU GENOME ENTIER DANS LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE DES FORMES ATYPIQUES DE DIABETE. 118

1 Les sources de financement sont diverses pour chacun des quatre projets

[1] La mesure 5 vise à « lever les verrous technologiques, cliniques et règlementaires » rencontrés sur le parcours. Quatre projets pilotes de deux ans chacun seront lancés concernant le cancer, les maladies rares (déficit intellectuel), les maladies communes (diabète) et l'étude en population générale.

[2] Les deux premiers projets seront lancés en 2016. Les deux suivants seront lancés en 2017.

[3] Le ministère des affaires sociales et de la santé prend en charge le financement des travaux concernant deux pathologies (déficit intellectuel et diabète) via les référentiels des actes innovants hors nomenclature (RIHN), à enveloppe MERRI inchangée.

[4] Les travaux sur le cancer sont pris en charge par le plan cancer.

[5] Le coût total estimé est de 9 millions d'euros pour le projet cancer et à la même somme pour le projet déficit intellectuel ; il est estimé à 6 millions d'euros pour le projet diabète. Le ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche prend en charge l'étude en population générale dont le coût total est estimé à 8 millions d'euros (Extrait du bleu de RIM du 20 juin 2016).

Financeur	Projet	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL/€	2026 et au-delà	TOTAL/k€
DGOS	DEFIDIAG	3,5 k€	3,5	1,4						8,4		8,4
Ministère de la santé	GLUCOGEN		1	3 000 000				2 200 00		6 200 000	1 800 000	8
Ministère de la recherche	POPGEN		3	1 100 000		750 000	1 000 000	650 000		6 500 000		6,5
Plan cancer /Inserm	MULTIPLI[94] 2016 2017 2018	 251 141 556 305 79 3593	0,7	1,1	0,6	0,5	0,98	0,81	0,59	0,68		6,85
	dont MULTISARC									5,33	2,67	8

Source : Bilan d'activité du PFMG 2025, complété mission

2 Les quatre projets pilotes du PFMG2025

2.1 **DEFIDIAG (DEFicience Intellectuelle DIAGnostic)**, pour les maladies rares, porte sur la déficience intellectuelle

[6] DEFIDIAG[95] s'inscrit également dans le cadre du 3ième Plan National Maladies Rares 2018-2022, avec les financements attenants.

[94] Le Projet ACOMPLI, cancers colorectaux, initialement prévu dans MULTIPLI, a été abandonné

[95] La Déficience Intellectuelle (DI, 1 à 3 % de la population générale, soit 1 million de personnes) est une des premières causes de consultation en génétique médicale, après une phase d'errance diagnostique. L'identification d'un diagnostic génétique moléculaire causal est un véritable défi compte-tenu de l'extrême hétérogénéité génétique, le risque de transmission, mais reste capitale pour adapter la prise en charge et afin de prodiguer un conseil génétique approprié.

[7] L'objectif principal est de comparer le pourcentage de diagnostics génétiques effectués par une analyse de séquençage du génome complet en *trio* par rapport à la stratégie de référence (test de l'X fragile[96], ACPA, panel de gènes DI44) chez des patients venant pour une première consultation de génétique (diagnostic chez 20 % des patients *vs* 60 % attendus).

[8] Les objectifs secondaires comprennent des études d'impact économique, médical et psychosocial, ainsi que d'évaluation de l'efficience (cf étude SEQOGEN).

[9] L'ensemble des autorisations réglementaires a été obtenu en juin 2019 (CPP) et mars 2020 (CNIL) et le premier patient a été inclus en mars 2020.

[10] Sur la base de deux filières MR et de 12 centres cliniques (puis 14), la dernière inclusion, prévue à + 24 mois, fut, en décembre 2024, à + 32 mois. La date de fin de recherche est de juin 2025 et la date d'envoi du résumé du rapport final au CPP de juin 2026.

[11] Le séquençage est effectué au CNRGH et l'interprétation à l'IHU Imagine et à l'UPC.

2.2 POPGEN

[12] En 2018, une étude de faisabilité a visé à évaluer la qualité des séquences obtenues à partir des kits salivaires ADN et à savoir comment ces séquences se comparent avec les données issues du séquençage génome entier des ADN provenant de prélèvements sanguins réalisés chez les mêmes individus. Cette étude a permis de montrer la bonne qualité et la fiabilité des données de WGS issues de la salive, permettant l'utilisation des kits d'auto-prélèvements salivaires comme source d'ADN pour du séquençage génome entier dans le cadre de PFMG 2025[97].

[13] POPGEN a terminé les inclusions des 10 250 participants attendus de la cohorte Constances en février 2022. Le génotypage de ces participants et le séquençage du génome complet de 4 000 d'entre eux sont achevés. Les analyses bio-informatiques sont en cours pour établir le catalogue de fréquence des variants.

2.3 MULTIPLI, pour le cancer, regroupait deux essais cliniques randomisés multicentriques dans les sarcomes métastatiques des tissus mous[98] (**MULTISARC**) et les carcinomes colorectaux (ACOMPLI, abandonné)

[14] L'ensemble des autorisations réglementaires a été obtenu en juillet 2019 et le premier patient a été inclus en octobre 2019. Initialement prévu, en 5 ans, 3 ans d'inclusion et 2 ans de suivi, le projet fut de 6 ans et 3 mois (4 ans d'inclusion).

[96] Le test de l'X fragile recherche une anomalie précise du gène FMR1, cause fréquente de déficience intellectuelle. L'ACPA analyse tout le génome pour repérer de petites pertes ou gains de matériel génétique. Le panel de gènes DI44 séquence un ensemble de gènes liés aux troubles du développement. Chaque test explore un type d'anomalie différente.

[97] Herzig AF, Velo-Suárez L, Le Folgoc G, Boland A, Blanché H, Olaso R, Le Roux L, Delmas C, Goldberg M, Zins M, Lethimonnier F, Deleuze JF, Génin E. Evaluation of saliva as a source of accurate whole-genome and microbiome sequencing data. Genet Epidemiol. 2021 Jul;45(5):537-548. doi:10.1002/gepi.22386. Epub 2021 May 16. PMID: 33998042.

[98] Les STM représentent 1 % des cancers de l'adulte et 15 % des cancers de l'enfant. Malgré un traitement locorégional bien conduit, 40 % des patients vont développer une rechute métastatique. Les options de traitement sont alors limitées et la médiane de survie chez ces patients reste faible (entre 12 et 18 mois), sans amélioration depuis les années 1970. Des travaux récents ont mis en évidence que la réalisation d'un séquençage génétique pouvait permettre de mettre en évidence une altération génomique actionnable chez près de 50 % des patients atteints de ST

[15] L'ensemble des autorisations réglementaires, pour le protocole V2, a été obtenu en mai 2023 (CPP) et juillet 2024 (CNIL) et les premières inclusions ont eu lieu en octobre 2024. Un protocole V4 après modification substantielle a reçu un avis favorable du CPP, janvier 2026, et en attente de la CNIL.

[16] L'étude est conçue avec une première période, en pratique courante de 391 patients, puis une période 2, avec cette fois WGS, phénotypage et RCP, pour 781 patients, après tirage au sort des centres impliqués.

[17] 1020 patients participeront à l'étude qui durera 10 ans, avec 2 groupes parallèles : stratégie de référence : ISApanel (n= 340) et stratégie expérimentale : WGS + RCP (n= 680)

[18] En février 2026, 314 patients/1020 attendus ont été inclus, soit 31 %.

2.4 **GLUCOGEN**, pour les maladies complexes, vise à évaluer l'intérêt du séquençage haut débit du génome entier dans le diagnostic et la prise en charge des formes atypiques de diabète[99].

[19] Moins de 10 % de l'héritabilité du diabète de type II est aujourd'hui expliquée par les variants génétiques associées. S'il existe des tests génétiques permettant le diagnostic de certains diabètes monogéniques, ce diagnostic n'est aujourd'hui porté que dans moins de 20 % des cas, principalement devant une présentation clinique atypique du diabète.

[20] GLUCOGEN est une étude prospective, multicentrique, nationale, en cluster, randomisée en ouvert, pour des patients de plus de 18 ans présentant un diabète atypique afin d'évaluer la contribution du séquençage du génome entier (WGS) couplé à une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au diagnostic des formes atypiques de diabète (hypothèse de rendement diagnostic de 30 % en WGS), comparé à l'analyse *in silico* d'un panel de gènes validés (analyse ISApanel, diagnostic chez 20 %), correspondant à la pratique actuelle.

[21] Une étude d'impact permettra d'évaluer la réduction des coûts de recherche de diagnostic et d'envisager les conditions de prise en charge et de remboursement de cette technique.

[99] La prévalence du diabète en France est de 7,4 % chez les personnes de 20 à 79 ans. Le diabète de type II représente 85 % de ces diabètes. Alors que le diabète de type I et que certaines formes de diabètes atypiques possèdent un diagnostic formel, aucun paramètre biologique n'est actuellement disponible pour le diabète de type II qui demeure un diagnostic d'exclusion. Le diabète représente une source d'errance diagnostique et thérapeutique, amplifiée par l'hétérogénéité clinique du diabète de type II. Le typage du diabète est indispensable pour guider les choix thérapeutiques, notamment le recours à l'insuline. Les conséquences économiques sont importantes car les coûts de santé sont très différents selon que les patients sont traités ou non par insuline.

ANNEXE 7 : INITIATIVES EUROPEENNES ET REGLEMENTATION

1 Une forte accélération des projets européens en génomique

1.1 Les initiatives structurantes pour la médecine génomique en Europe

[1] L'initiative *1+ Million Genomes* (1+MG) vise explicitement un accès sécurisé et fédéré aux données génomiques et cliniques à l'échelle européenne, avec des objectifs portant sur l'infrastructure, le cadre éthique et juridique, et l'intégration de la génomique dans les systèmes de soins. La feuille de route 2023-2027 confirme cette logique de montée en échelle et de durabilité car la génomique ne repose pas seulement sur le partage des résultats ; elle suppose aussi la construction de capacités locales de gouvernance, de calcul, d'analyse, de formation et de maîtrise des usages.

[2] Le projet *Genomic Data Infrastructure* (GDI) a débuté en novembre 2022, financé par le programme *EU4Health*[100] avec un budget total de 40 millions d'euros, avec l'objectif de créer une infrastructure transfrontalière de données génomiques opérationnelle d'ici octobre 2026. Il implique 70 instituts de 24 pays européens. C'est le passage du stade politique au stade opérationnel.

[3] A ces programmes techniques, il convient d'ajouter le plan européen de lutte contre le cancer (*Europe's Beating Cancer Plan*) lancé en 2021 qui intègre explicitement la génomique et la médecine de précision parmi ses outils prioritaires, avec un volet sur l'utilisation des données génomiques en oncologie, le programme PCM4EU (*Personalized Cancer Medicine for all EU citizens* et le programme d'ERDERA, piloté par l'Inserm, partenariat européen de recherche sur les maladies rares, doté de 56 millions d'euros, qui place la génomique fonctionnelle au cœur de sa mission diagnostique[101].

[4] Elle s'est également impliquée dans les grands projets européens structurants. Il convient de citer le *Genomic Data Infrastructure* (GDI), future infrastructure européenne de partage de données, dans la mesure où le CAD doit en être le nœud français, *Genome of Europe* qui vise à séquencer de 100 000 génomes européens, avec la participation de l'Inserm, du CAD et du CEA et les projets ERDERA (maladies rares) qui vise notamment à structurer les réanalyse des données génomiques *Can Heal /Joint Action Cancer*, qui vise à développer la médecine de précision en cancérologie.

1.2 L'entrée en vigueur de l'EHDS en mars 2026 impose dès à présent des ajustements en France

[5] Le Règlement (UE) 2025/327 relatif à l'**Espace européen des données de santé** (EHDS) établit les exigences relatives à l'utilisation primaire (soins) et à l'utilisation secondaire (recherche, innovation, élaboration de politiques) des données de santé électroniques, parmi lesquelles figurent les données génétiques, génomiques et protéomiques humaines.

[100] EU4Health (2021-2027) finance le déploiement de l'espace européen des données de santé et les initiatives de santé numérique incluant la génomique, avec un budget de plusieurs milliards d'euros

[101] Avec un budget global estimé à 380 millions d'euros jusqu'en 2031, ERDERA (European Rare Disease Research Alliance) vise à en soutenir la recherche pour développer de nouveaux traitements et voies diagnostiques, et en exploitant le potentiel des données de santé et de recherche, de l'intelligence artificielle (IA) et des technologies numériques.

[6] Dans ce contexte, certaines catégories minimales de données, dont les données génétiques, épigénomiques et génomiques, pourront être mises à disposition à partir du 26 mars 2031 pour les chercheurs habilités via des **Organismes Responsables de l'Accès aux Données** (ORAD) devront avoir été désignés par les différents Etats auprès de la Commission Européenne avant le 26 mars 2027.

[7] La gouvernance éthique et juridique des données transfrontalières : un enjeu de souveraineté. L'enjeu peut-être le plus complexe est celui de la gouvernance des flux transfrontaliers de données génomiques. L'EHDS crée un cadre général, mais sa déclinaison pour les données génomiques — les plus sensibles de toutes — soulève des questions spécifiques que la France doit trancher dans le cadre du prochain plan.

[8] Trois questions se posent concrètement. Quelles données génomiques peuvent être partagées au niveau européen, et selon quels mécanismes de consentement — un consentement initial recueilli pour le soin national est-il valide pour une réanalyse dans le cadre d'une étude européenne ? Comment garantir que le principe de souveraineté des données — stockage et traitement sur territoire de l'UE — est respecté dans les architectures fédérées du GDI ? Enfin, comment articuler la loi bioéthique française, plus protectrice que la moyenne européenne, avec les dispositions EHDS, sans créer de distorsion de concurrence avec les pays moins contraints ?

[9] Entre États membres de l'UE, le principe de minimisation des données peut être diversement interprété. Le projet *HealthData@EU Pilot* en a fait l'expérience, notamment lors d'un cas d'usage sur le risque cardiovasculaire où la Norvège avait soulevé des inquiétudes quant au risque de réidentification vu la quantité de variables demandées. La France, qui a une tradition de vigilance élevée sur la protection des données génétiques via la CNIL, devra définir une position claire sur ces arbitrages.

1.3 Les enjeux de souveraineté

[10] C'est à ce point que la question de la souveraineté devient centrale ; elle recouvre la capacité des États et des ensembles régionaux à disposer de cadres de gouvernance sûrs, interopérables et résilients, à soutenir une production et une propriété locales des données, et à éviter que la valeur scientifique, clinique ou économique tirée des génomes ne soit captée à l'extérieur de leur sphère de décision.

- La première est une souveraineté sur les données : pour l'Europe, cela signifie que la circulation des données ne peut être fondée sur une logique de simple extraction scientifique ; elle doit s'inscrire dans un cadre de confiance, avec des règles communes, des garanties opposables et des capacités d'audit.
- La deuxième est une souveraineté normative. L'Europe cherche à peser sur les standards mondiaux de la génomique à travers 1+MG, le GDI et les travaux de structuration des cadres éthiques, juridiques et techniques. La Commission européenne présente d'ailleurs 1+MG comme l'un des plus grands projets mondiaux sur la génomique et comme un vecteur de définition de standards globaux. Dans un environnement où les grands acteurs technologiques et certaines puissances extra-européennes disposent d'un avantage d'échelle, la capacité à imposer des règles communes de qualité, d'accès, d'interopérabilité et d'usage devient un attribut de puissance.
- La troisième est une souveraineté technologique et infrastructurelle. La génomique à grande échelle suppose des séquenceurs, des capacités de stockage massives, du calcul intensif, des bases de connaissances, des pipelines bio-informatiques harmonisés, des interfaces d'accès et, de plus en plus, des briques d'intelligence artificielle. Pour l'Europe, cela signifie que la dépendance à des outils, *clouds*, plateformes d'interprétation ou architectures d'IA non européens n'est pas un simple choix industriel ; c'est un facteur de vulnérabilité stratégique.

- La quatrième est une souveraineté scientifique et populationnelle. L'OMS insiste sur l'équité et sur l'inclusion des groupes sous-représentés dans la recherche génomique. Cette exigence rejoint une difficulté bien identifiée en Europe : la nécessité de disposer de références populationnelles représentatives de la diversité effective des populations résidant sur le continent. Le projet *Genome of Europe*, doté de financements européens et conçu pour établir une ressource de référence fondée sur 100 000 génomes de citoyens européens représentatifs, répond directement à cet enjeu. Il s'agit non seulement d'améliorer la recherche, mais aussi d'éviter que l'interprétation clinique des variants en Europe repose durablement sur des bases de références extérieures ou biaisées.

ANNEXE 8 : LE BILAN DES OBJECTIFS ET MESURES DU PFMG 2025

ANNEXE 8 : LE BILAN DES OBJECTIFS ET MESURES DU PFMG 2025 122

1 CADRE METHODOLOGIQUE 123

1.1 AVERTISSEMENT METHODOLOGIQUE 123

1.1.1 Le cadre d'évaluation 124

1.1.2 Principaux jalons par période et cotation de mise en œuvre au 31/12/2025 126

2 ÉVALUATION PAR OBJECTIF ET PAR MESURE 127

2.1 OBJECTIF N°1 : METTRE EN ŒUVRE LES INSTRUMENTS DU PARCOURS DE SOINS GENOMIQUE 127

2.1.1 Mesure 1 : LBM-FMG : capacités de séquençage très haut débit 127

2.1.2 Mesure 2 : CAD : collecte et exploitation des données 128

2.1.3 Mesure 3 : Parcours de soins : intégration des données patient 128

2.2 OBJECTIF N°2 : ASSURER LE DEPLOIEMENT OPERATIONNEL DANS UN CADRE TECHNIQUE ET ETHIQUE SECURISE 128

2.2.1 Mesure 4 : CRefIX : référence, innovation, expertise et transfert 128

2.2.2 Mesure 5 : Projets pilotes 128

2.2.3 Mesure 6 : Validation des indications et préindications 129

2.2.4 Mesure 7 : Formation 129

2.2.5 Mesures 8 et 13 — Dimensions éthiques, réglementaires et information de la société 129

2.3 OBJECTIF N°3 — OUTILS DE SUIVI, PILOTAGE ET ADHESION DU PUBLIC 129

2.3.1 Mesures 9 et 10 : Mobilisation des acteurs industriels et filière médecine génomique 129

2.3.2 Mesure 11 — Collaborations internationales 130

2.3.3 Mesure 12 : Évaluation médico-économique 130

2.3.4 Mesure 14 : Gouvernance du plan 130

3 TABLEAU DE BORD SYNTHETIQUE 130

1 Cadre méthodologique

1.1 Avertissement méthodologique

[1] La présente note repose sur les 3 objectifs et 14 mesures définies et présentées ci-dessous dans le cadre du « Plan France Médecine Génomique 2025 », les différents rapports d'activité du Plan France Médecine Génomique 2025 produits par l'équipe de coordination du PFMG2025 (Pr Christel Thauvin et Frédérique Nowak), les travaux de la mission et ceux des personnalités qualifiées.

[2] Elle vise à présenter de façon synthétique l'évaluation du Plan France Médecine Génomique 2025 dont les objectifs et actions sont rappelés dans le tableau ci-dessous, ainsi que la méthode d'évaluation retenue par la mission.

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 (LBM_FMG).
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).
Mesure 3 : Permettre l'intégration et l'exploitation des données du patient dans le parcours 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.
Mesure 5 : Lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires rencontrés sur le parcours dans le contexte des trois grands groupes de pathologies visés.
Mesure 6 : Mise en place d'un dispositif d'évaluation et de validation des nouvelles indications d'accès au diagnostic génomique.
Mesure 7 : Disposer des nouvelles compétences et des personnels capables de relever le défi de l'exploitation et de l'interprétation des données
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.
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 soin et favoriser l'émergence d'une filière « médecine génomique ».
Mesure 10 : Orienter les activités des acteurs de la filière en fonction des problématiques industrielles posées dans le parcours de soin génomique.
Mesure 11 : Assurer un suivi des évolutions à l'échelle internationale du champ de la médecine génomique.
Mesure 12 : Mettre en œuvre un programme de recherche dédié aux aspects médico-économiques liés à la mise en place du plan.
Mesure 13 : Organiser l'information, la consultation et l'implication des acteurs de la société concernés.
Mesure 14 : Définir la gouvernance du Plan Médecine Génomique.

Source : Le plan France Médecine Génomique 2025, juin 2026

[3] Trois limites méthodologiques doivent être posées d'emblée.

- Les indicateurs de réalisation seront fréquemment présentés en valeur absolue, sans dénominateur contractuel documenté. Les cibles initiales agrégées n'ont en effet jamais été revues au regard des décisions prises postérieurement à la publication du plan (par exemple 2 plateformes au lieu de 12 prévues). Seules les cibles par groupe de préindications (environ 18 000 patients/an pour les maladies rares et l'oncogénétique, 13 000 pour les cancers) permettent de calculer des taux d'atteinte partiels,
- Les encadrés Forces/Faiblesses/Opportunités/Menaces seront rédigés de façon qualitative, sans notation ni pondération. L'agrégation proposée dans cette note procède d'une reconstruction analytique, non d'une lecture directe des éléments du bilan du PFMG2025
- L'évaluation d'impact en santé reste structurellement impossible à la date des travaux de la mission : les résultats définitifs du projet Seqogen n'étant pas disponibles, le bénéfice médico-économique du PFMG 2025 ne peut être établi, ni pour les maladies rares, ni pour l'oncogénétique, ni pour l'oncologie. Dès lors, l'évaluation HAS des préindications n'a pas encore pu être engagée.

1.1.1 Le cadre d'évaluation

1.1.1.1 L'évaluation est conduite avec trois niveaux distincts et complémentaires

- **Niveau 1 — Mise en œuvre :** les infrastructures et dispositifs ont-ils été créés conformément aux 14 mesures ?
- **Niveau 2 — Activité :** le programme a-t-il produit les volumes d'activité attendus selon le calendrier prévu ?
- **Niveau 3 — Impact :** le programme a-t-il atteint ses finalités médicales, scientifiques et économiques ?

[4] Au vu des éléments qui précèdent, le bilan permet une évaluation robuste du niveau 1, partielle du niveau 2, et très lacunaire du niveau 3.

1.1.1.2 Chaque mesure est évaluée sur quatre axes indépendants

- **Axe A — Mise en œuvre :** le dispositif créé correspond-il aux spécifications initiales et est-il opérationnel ?
- **Axe B — Calendrier :** les jalons documentés ont-ils été atteints dans les délais prévus ?
- **Axe C — Cibles quantitatives :** les indicateurs de volume sont-ils conformes aux projections initiales ?
- **Axe D — Soutenabilité :** les dispositifs fonctionnent-ils de façon pérenne, avec des financements et des ressources sécurisés au-delà de 2025 ?

1.1.1.3 Une grille de cotation permet de définir un score global pondéré

[5] Chaque axe est coté sur une échelle de **0 à 4**, avec cinq niveaux symboliques distincts et des critères explicites par axe. Un **score global pondéré** est calculé pour chaque mesure selon les pondérations suivantes : Axe A (mise en œuvre) = 30 %, Axe B (calendrier) = 20 %, Axe C (cibles quantitatives) = 30 %, Axe D (soutenabilité) = 20 %.

Score	Symbole	A — Mise en œuvre	B — Calendrier	C — Cibles quantitatives	D — Soutenabilité
4/4	☑☑	Dispositif créé dans le périmètre prévu, opérationnel et conforme aux spécifications initiales.	Tous les jalons principaux atteints à la date prévue (retard résiduel < 6 mois).	L'indicateur principal de volume atteint plus de 90 % de la cible initiale.	Financement sécurisé au-delà de 2026, compétences disponibles, aucune dépendance critique non couverte.
3/4	☑	Dispositif opérationnel, mais avec des lacunes mineures de périmètre ou des ajustements non prévus initialement.	Jalons principaux atteints avec un retard de 6 à 18 mois, sans effet cumulatif documenté sur les livrables.	L'indicateur principal atteint entre 75 % et 90 % de la cible.	Financement probable mais non formalisé, ou risque limité identifié et en cours de traitement.
2/4	⚠	Dispositif créé mais opérationnel sur une partie seulement du périmètre prévu, ou avec des écarts substantiels aux spécifications.	Retard de 18 mois à 3 ans sur les jalons principaux, avec effets partiels sur la performance du programme.	L'indicateur principal atteint entre 50 % et 75 % de la cible.	Financement incertain au-delà de 2026, ou dépendance critique (ressources humaines, décision externe) non couverte.
1/4	✖	Dispositif initié mais non opérationnel à la date du bilan ; la majorité des livrables attendus n'est pas produite.	Retard supérieur à 3 ans sur les jalons principaux, avec effets cumulatifs documentés sur d'autres mesures.	L'indicateur principal atteint entre 25 % et 50 % de la cible.	Financement échu ou non renouvelé, ou dépendance critique bloquante documentée, menaçant la pérennité du dispositif.
0/4	⛔	Aucun dispositif créé ou dispositif abandonné en cours de mise en œuvre.	Un ou plusieurs jalons structurants ont été abandonnés sans solution de remplacement validée.	L'indicateur principal atteint moins de 25 % de la cible, ou aucune cible quantitative n'a été produite.	Dispositif arrêté ou en voie d'arrêt faute de ressources ou de décision institutionnelle.

Score global : ≥ 3,5 : Très satisfaisant 2,5–3,4 : Satisfaisant 1,5–2,4 : Insuffisant 0,5–1,4 : Préoccupant < 0,5 : Critique

1.1.2 Principaux jalons par période et cotation de mise en œuvre au 31/12/2025

Mesure	2016–2018	2019–2020	2021–2022	2023–2024	2025	Mise en œuvre
M1 LBM-FMG	Appel à candidatures ; création GCS AURAGEN et SeqOIA	Autorisations ARS ; premiers prélèvements (2019) ; fermeture COVID (mars–juin 2020)	Convention biologistes extérieurs GCS (avr. 2021)	Validation DGOS achat NovaSeqX+ (2023) ; installation (2024) ; accréditation ISO 15189 AURAGEN (2024)	386 biologistes habilités ; délai SeqOIA 115 j / AURAGEN 198 j	✅✅ **4/4** Pleinement réalisée
M2 CAD	Groupe projet ; livre blanc	Cahier des charges fonctionnel ; dossier SGPI (2019) ; approbation SGPI (2020)	Validation financement ; GIP-CAD créé (déc. 2022) ; CSE créé ; conventions transfert AURAGEN/SeqOIA	AG (mars 2023) ; conformité HDS (2024) ; DG recruté (déc. 2023)	Infra. HDS opérationnelle (juin 2025) ; 2 bulles sécurisées ; 17 projets validés ; volet soin non opérationnel	⚠ **2/4** Partiellement réalisée
M3 Parcours soins	—	24 postes chargés de parcours (PNMR3, 2020) ; premières recommandations (2019)	51 postes chargés de parcours (3 ans, 2022) ; 24 RCP-FMG locales transversales MR	Déploiement FFPE (2023) ; interopérabilité BaMaRa opérationnelle (2024)	1 690 prescripteurs ; >120 établissements ; 58 211 prescriptions cumulées ; 74 % cible MR / 26 % cancers	✅✅ **4/4** Pleinement réalisée
M4 CRefIX	Groupe projet ; création UMS Inserm-CEA-Inria (2018)	Financement ANR (2019) ; recommandations harmonisation LBM-FMG	Évaluation technologies longs fragments, ADNtc, FFPE (2021–2022)	Cartographie Bpifrance (2023) ; évaluation et installation NovaSeqX+ (2024)	Veille technologique active ; financement ANR échu fin 2025 sans relais documenté	✅ **3/4** Réalisée avec réserves
M5 Projets pilotes	4 groupes projets constitués	Autorisations DEFIDIAG + MULTISARC ; 1ers patients inclus (2019–2020) ; autorisations + inclusions POPGEN (2021)	Fin inclusions DEFIDIAG (nov. 2022) ; fin recrutement POPGEN	Fin inclusions MULTISARC (oct. 2023) ; autorisations GLUCOGEN (juil. 2024) ; WGS POPGEN 4 000 génomes achevé	Manuscrit DEFIDIAG publié (oct. 2025) ; résultats MULTISARC ESMO 2024 ; GLUCOGEN 288 patients inclus	✅ **3/4** Réalisée avec réserves
M6 Préindications	—	14 préindications validées (2019) ; 47 nouvelles + 3 extensions (2020)	9 nouvelles + 2 extensions (2022)	7 nouvelles + 3 extensions (2024)	5 nouvelles + 3 extensions (2025) ; 82 préindications total ; nomenclature HAS non engagée	✅✅ **4/4** Pleinement réalisée
M7 Formation	GT Formation ; cartographie >600 formations	Publication plan de formation (2019)	Nouveau GT Formation ; médecine génomique aux ECN (item 46, 2022)	23 formations référencées sur le site PFMG2025 (2023–2024)	1ère journée chargés de parcours (nov. 2025) ; aucun financement PFMG dédié à la formation	⚠ **2/4** Partiellement réalisée

Mesure	2016–2018	2019–2020	2021–2022	2023–2024	2025	Mise en œuvre
M8/13 Éthique / Société	GT Éthique-Régl.-Société (2016) ; GT consentements (2017)	Consentements publiés (2019) ; 2 notices d'info ; site PFMG2025 en ligne (2019) ; traductions (2020)	Lettre d'info et page LinkedIn (2021) ; 1ères Rencontres SHS (Paris, 2022)	7 versions notices adaptées (2023) ; Rencontres SHS Dijon (2023) et Toulouse (2024)	4èmes Rencontres SHS (Marseille, 2025) ; publication Lancet REH ; portail RGPD individuel absent	✅ **3/4** Réalisée avec réserves
M9/10 Filière industrielle	GT filière ; premières réunions (jusqu'en 2019)	—	—	Cartographie Bpifrance / CRefIX (2023)	Aucun consortium public-privé ; aucun brevet ou start-up attribuable ; réunions régulières abandonnées	⛔ **0/4** Non réalisée
M11 International	MoU Genomics England (2018) ; observateur 1+MG	MoU GMS (2021) ; adhésion 1+MG (2022) ; lancement GDI et CanHeal (2022)	MoU Danish NGC (2023) ; sélection Genome of Europe + ERDERA (2024)	Lancement WG7 1+MG co-piloté FR-PT (2024) ; sélection JA Cancer Personalised Medicine	MoU Hartwig (2025) ; JA CPM démarré nov. 2025 ; interactions extra-européennes ponctuelles	✅✅ **4/4** Pleinement réalisée
M12 Éval. médico-éco.	Financement 2 projets d'évaluation (appel LBM-FMG)	Fusion en projet Seqogen ; définition livrables et tranches de financement	Validation jalon tranche 2 (2023) ; cohortes SAMARI et SONCO constituées	Validation jalon tranche 3 (2024) ; protocole ESCAPE soumis CNIL	Protocole ESMETA en relecture HDH ; résultats coûts en finalisation ; CNAMTS absente	⚠️ **2/4** Partiellement réalisée
M14 Gouvernance	COMOP + COSUIV ; pilotage Aviesan	Réunions bimensuelles DGOS / équipe coordination (depuis 2019)	Réunions trimestrielles avec LBM-FMG ; articulation PNMR3 et Stratégie cancers	Rénovation COSUIV (2024) ; dissolution Aviesan (2024)	Gouvernance opérationnelle maintenue ; CNAMTS absente ; représentation patients insuffisante	⚠️ **2/4** Partiellement réalisée

Source : Rapport d'activité PFMG2025 au 31 décembre 2025 (Thauvin & Nowak, 4 février 2026) et travaux de la mission

2 Évaluation par objectif et par mesure

2.1 Objectif n°1 : Mettre en œuvre les instruments du parcours de soins génomique

2.1.1 Mesure 1 : LBM-FMG : capacités de séquençage très haut débit

Cotation : A = 4/4 | B = 3/4 | C = 2/4 | D = 2/4 | Score global = **2,9/4 — Satisfaisant**

Indicateurs clés : 386 biologistes habilités au 31/12/2025 (277 maladies rares/oncogénétique, 113 cancérologie) ; délai médian maladies rares : 115 jours SeqOIA et 198 jours AURAGEN (cible : 90–120 jours) ; délai médian cancers : 32–35 jours (dans la cible) ; accréditation ISO 15189 AURAGEN obtenue en 2024.

Appréciation : La mise en œuvre est pleinement réalisée.

2.1.2 Mesure 2 : CAD : collecte et exploitation des données

Cotation : A = 2/4 | B = 1/4 | C = 0/4 | D = 2/4 | Score global = **1,4/4 — Préoccupant**

Indicateurs clés : GIP-CAD créé fin 2022 (retard de 6 ans) ; 27 ETP en poste ; infrastructure HDS opérationnelle depuis juin 2025 pour la recherche (5 Po) ; 17 projets de recherche validés ; 2 bulles sécurisées ouvertes ; volet soin non opérationnel.

Appréciation : Le retard du CAD est le défaut de mise en œuvre le plus grave du programme. Ses conséquences sont cumulatives : circuits parallèles non validés, démobilisation de partenaires, double séquençage sur crédits de recherche. L'entrée en phase opérationnelle pour la recherche en 2025 est une avancée, mais le volet soin central pour la réanalyse et l'aide à l'interprétation reste à construire.

2.1.3 Mesure 3 : Parcours de soins : intégration des données patient

Cotation : A = 4/4 | B = 3/4 | C = 2/4 | D = 2/4 | Score global = **2,9/4 — Satisfaisant**

Indicateurs clés : 58 211 prescriptions cumulées ; 16 998 en 2025 (+16 % vs 2024) ; 44 165 comptes-rendus remis (+46 % vs 2024) ; 1 690 prescripteurs dans plus de 120 établissements ; taux de prescription : 74 % de la cible pour les maladies rares/oncogénétique, 26 % pour les cancers.

Appréciation : Le parcours est structuré et la dynamique de prescription est régulière depuis mi-2020. Le gap cancérologie (26 % de la cible, soit un score C de 1/4) est structurel, il tient à la complexité intrinsèque du circuit et non réductible à un simple déficit de déploiement. L'absence de suivi des RCP-FMG d'aval dans les indicateurs du programme est une lacune importante.

2.2 Objectif n°2 : Assurer le déploiement opérationnel dans un cadre technique et éthique sécurisé

2.2.1 Mesure 4 : CRefIX : référence, innovation, expertise et transfert

Cotation : A = 3/4 | B = 3/4 | C = 2/4 | D = 1/4 | Score global = **2,4/4 — Insuffisant**

Indicateurs clés : UMS Inserm-CEA-Inria créée en 2018 ; financement ANR de 9 M€ sur 2019–2022 ; technologies évaluées : longs fragments ADN, ADN tumoral circulant, FFPE, NovaSeqX+ ; protocoles LBM-FMG toujours non complètement harmonisés ; financement échu fin 2025.

Appréciation : Le CRefIX remplit sa mission de veille technologique. L'extinction du financement ANR sans relais documenté fait basculer la soutenabilité en score D = 1/4 , situation critique qui compromet directement la capacité du PFMG2 à maintenir une harmonisation nationale des protocoles.

2.2.2 Mesure 5 : Projets pilotes

Cotation : A = 3/4 | B = 2/4 | C = 2/4 | D = 2/4 | Score global = **2,5/4 — Satisfaisant**

Indicateurs clés : DEFIDIAG : 1 275 trios, manuscrit publié 2025 ; MULTISARC : 439 patients, résultats ESMO 2024 ; GLUCOGEN : 288 patients inclus (démarrage oct. 2024) ; POPGEN : 10 250 participants, WGS 4 000 génomes achevé.

Appréciation : Les projets pilotes sont globalement réalisés. Le retard de 2 à 3 ans (score B = 2/4) est principalement imputable aux délais CNIL/RGPD, non anticipables en 2016. Les résultats GLUCOGEN ne seront pas disponibles dans les délais utiles pour l'évaluation HAS. Le rôle de levée des verrous en amont des LBM-FMG a été contrarié par le calendrier de démarrage décalé.

2.2.3 Mesure 6 : Validation des indications et préindications

Cotation : A = 4/4 | B = 3/4 | C = 2/4 | D = 1/4 | Score global = **2,6/4 — Satisfaisant**

Indicateurs clés : 82 préindications priorisées en cinq vagues ; taux d'atteinte maladies rares : 74 % (score C = 2/4) ; taux d'atteinte cancers : 26 % (score C = 1/4) ; évaluation HAS pour inscription à la nomenclature non engagée.

Appréciation : La priorisation est réalisée et régulièrement mise à jour. Le verrou majeur est l'absence d'inscription à la nomenclature, conditionnée au calendrier HAS d'évaluation des panels de gènes. Ce blocage entraîne en cascade une impossibilité de faire évoluer la tarification des LBM-FMG d'où une soutenabilité cotée D = 1/4.

2.2.4 Mesure 7 : Formation

Cotation : A = 2/4 | B = 2/4 | C = 0/4 | D = 1/4 | Score global = **1,3/4 — Préoccupant**

Indicateurs clés : Plus de 600 formations recensées (2019) ; 23 référencées sur le site PFMG2025 ; médecine génomique aux ECN (item 46) ; aucun financement PFMG dédié ; première journée chargés de parcours (nov. 2025).

Appréciation : La mesure la moins avancée en termes d'impact opérationnel. Le recensement a été réalisé mais aucune évaluation des besoins en compétences n'a été demandé au GT Formation de 2022 et aucun plan de formation structuré n'a été déployé. Aucune cible quantitative n'est disponible d'où un score C = 0/4 par défaut. L'absence de formation qualifiante pour les chargés de parcours génomique est une lacune structurelle.

2.2.5 Mesures 8 et 13 — Dimensions éthiques, réglementaires et information de la société

Cotation : A = 3/4 | B = 3/4 | C = 2/4 | D = 2/4 | Score global = **2,7/4 — Satisfaisant**

Indicateurs clés : Consentements publiés (2019) ; notices déclinées en 7 versions, traduites en 4 langues ; Rencontres SHS annuelles depuis 2022 ; publication *Lancet Regional Health – Europe* (2025) ; portail individuel RGPD non développé.

Appréciation : Communication professionnelle bien réalisée, dispositif de consentement solide. L'absence de portail RGPD individuel (score A restreint à 3/4) deviendra critique avec le rendu des découvertes incidentes. La sensibilisation du grand public reste insuffisante.

2.3 Objectif n°3 — Outils de suivi, pilotage et adhésion du public

2.3.1 Mesures 9 et 10 : Mobilisation des acteurs industriels et filière médecine génomique

Cotation : A = 0/4 | B = 0/4 | C = 0/4 | D = 0/4 | Score global = **0,0/4 — Critique**

Indicateurs clés : Plus de 100 entreprises aux réunions de filière jusqu'en 2019 ; cartographie Bpifrance/CRefIX (2023) ; aucun consortium public-privé constitué ; aucun brevet ou start-up attribuable au PFMG2025 ; réunions régulières abandonnées.

Appréciation : Les conclusions du bilan du PFMG2025 et les travaux des personnalités qualifiéesénoncent un échec structurel. Le CRefIX n'a pas été en mesure de promouvoir une filière industrielle, ni même d'exister dans le paysage industriel. C'est la seule mesure à score 0/4 sur tous les axes. Les obstacles sont documentés (complexité réglementaire, risques de conflits d'intérêt) mais leur persistance constitue un facteur de perte de compétitivité durable pour la France dans le secteur de la médecine génomique.

2.3.2 Mesure 11 — Collaborations internationales

Cotation : A = 4/4 | B = 3/4 | C = 3/4 | D = 2/4 | Score global = **3,2/4 — Satisfaisant**

Indicateurs clés : 4 MoU signés (Genomics England 2018, GMS 2021/2024, Danish NGC 2023, Hartwig 2025) ; membre 1+MG depuis 2022 ; participation GDI, Genome of Europe (51 partenaires), ERDERA, CanHeal, JA CPM ; co-pilotage WG7 1+MG (France-Portugal) depuis 2024.

Appréciation : Positionnement européen progressivement renforcé et très solide. Les interactions extra-européennes demeurent ponctuelles et constituent une marge de progression pour le PFMG2.

2.3.3 Mesure 12 : Évaluation médico-économique

Cotation : A = 2/4 | B = 2/4 | C = 0/4 | D = 2/4 | Score global = **1,6/4 — Insuffisant**

Indicateurs clés : Projet Seqogen actif (6 équipes) ; cohortes SAMARI et SONCO constituées ; protocole ESCAPE soumis CNIL ; protocole ESMETA en relecture au *Health Data Hub* ; résultats coûts en finalisation ;

Appréciation : Les premières études de coûts sont disponibles mais les résultats médico-économiques ne seront pas disponibles à moyen terme pour alimenter les travaux d'évaluation de la HAS d'où un score C = 0/4. Ce retard fragilise directement la capacité à négocier un modèle de financement pérenne pour le PFMG2.

2.3.4 Mesure 14 : Gouvernance du plan

Cotation : A = 2/4 | B = 3/4 | C = 2/4 | D = 1/4 | Score global = **2,1/4 — Insuffisant**

Indicateurs clés : COMOP et COSUIV actifs ; réunions bimensuelles DGOS/coordination et trimestrielles avec LBM-FMG ; Comité de suivi rénové en 2024 ; dissolution d'Aviesan en 2024 ; CNAMTS absente ; représentation des patients insuffisante.

Appréciation : La gouvernance opérationnelle est fonctionnelle (score B = 3/4). Elle est fragilisée par l'absence de reprise formelle du pilotage stratégique après la dissolution d'Aviesan qui fait basculer la soutenabilité à D = 1/4.

3 Tableau de bord synthétique

Le tableau ci-dessous synthétise la cotation sur les quatre axes et le score global pondéré pour chacune des 14 mesures.

N°	Dispositif	A Mise en œuvre	B Calendrier	C Cibles quantit.	D Soutenabilité	Score global
M1	**LBM-FMG**	✅✅ **4/4** Pleinement réalisée	✅ **3/4** Retard limité	⚠️ **2/4** Partielle (50–75 %)	⚠️ **2/4** À risque	**2.8/4** Satisfaisant
M2	**CAD**	⚠️ **2/4**	❌ **1/4** Retard majeur	⛔ **0/4**	⚠️ **2/4** À risque	**1.2/4** Préoccupant

N°	Dispositif	A Mise en œuvre	B Calendrier	C Cibles quantit.	D Soutenabilité	Score global
		Partiellement réalisée		Non atteinte (< 25 %)		
M3	**Parcours soins**	✅✅ **4/4** Pleinement réalisée	✅ **3/4** Retard limité	⚠️ **2/4** Partielle (50–75 %)	⚠️ **2/4** À risque	**2.8/4** Satisfaisant
M4	**CRefIX**	✅ **3/4** Réalisée avec réserves	✅ **3/4** Retard limité	⚠️ **2/4** Partielle (50–75 %)	❌ **1/4** Critique	**2.3/4** Insuffisant
M5	**Projets pilotes**	✅ **3/4** Réalisée avec réserves	⚠️ **2/4** Retard modéré	⚠️ **2/4** Partielle (50–75 %)	⚠️ **2/4** À risque	**2.3/4** Insuffisant
M6	**Préindications**	✅✅ **4/4** Pleinement réalisée	✅ **3/4** Retard limité	⚠️ **2/4** Partielle (50–75 %)	❌ **1/4** Critique	**2.6/4** Satisfaisant
M7	**Formation**	⚠️ **2/4** Partiellement réalisée	⚠️ **2/4** Retard modéré	⛔ **0/4** Non atteinte (< 25 %)	❌ **1/4** Critique	**1.2/4** Préoccupant
M8/13	**Éthique / Société**	✅ **3/4** Réalisée avec réserves	✅ **3/4** Retard limité	⚠️ **2/4** Partielle (50–75 %)	⚠️ **2/4** À risque	**2.5/4** Satisfaisant
M9/10	**Filière industrielle**	⛔ **0/4** Non réalisée	⛔ **0/4** Jalon abandonné	⛔ **0/4** Non atteinte (< 25 %)	⛔ **0/4** Non soutenable	**0/4** Critique
M11	**International**	✅✅ **4/4**	✅ **3/4** Retard limité	✅ **3/4**	⚠️ **2/4** À risque	**3.1/4** Satisfaisant

N°	Dispositif	A Mise en œuvre	B Calendrier	C Cibles quantit.	D Soutenabilité	Score global
		Pleinement réalisée		Quasi-atteinte (75–90 %)		
M12	**Éval. Médico-éco.**	⚠️ **2/4** Partiellement réalisée	⚠️ **2/4** Retard modéré	⛔ **0/4** Non atteinte (< 25 %)	⚠️ **2/4** À risque	**1.4/4** Préoccupant
M14	**Gouvernance**	⚠️ **2/4** Partiellement réalisée	✅ **3/4** Retard limité	⚠️ **2/4** Partielle (50–75 %)	❌ **1/4** Critique	**2/4** Insuffisant

Pondération du score global : Axe A (mise en œuvre) = 30 % | Axe B (calendrier) = 20 % | Axe C (cibles quantitatives) = 30 % | Axe D (soutenabilité) = 20 %

ANNEXE 9 : LES PREMIERS ELEMENTS DE COUTS DES LBM-FMG

[1] **Contexte et cadre d'analyse :**

[2] Le projet SEQOGEN, financé par la DGOS, accompagne le déploiement des deux laboratoires de biologie médicale-filière médecine génomique (LBM-FMG) du PFMG 2025, SeqOIA (Île-de-France) et Auragen (Auvergne-Rhône-Alpes). Le volet WP1, conduit par des équipes de l'Institut Gustave Roussy et des Hospices Civils de Lyon, vise à estimer les coûts de production des techniques de séquençage à très haut débit selon une méthode mixte (micro-costing pour les consommables, gross-costing pour le personnel et les charges indirectes).

[3] Une note de synthèse adressée à la mission le 17 avril 2026 livre les premiers résultats consolidés pour les années 2021, 2024 et 2025. Elle constitue à ce jour la source la plus détaillée et la plus récente disponible sur les coûts de production du séquençage clinique à grande échelle en France. À ce titre, elle est susceptible d'alimenter directement les travaux de tarification (RIHN, évolution vers une nomenclature dédiée) ainsi que les projections budgétaires du PFMG2. A ce titre, en dehors des comparaisons internationales l'ensemble des données présentées ci-dessous sont issues des données de la note de synthèse

[4] **Périmètre et limites méthodologiques**

[5] Les coûts estimés couvrent cinq étapes du circuit de production : extraction et qualification des échantillons, préparation des librairies, séquençage, bio-informatique et interprétation clinico-biologique. Le prélèvement et les chargés de parcours génomique sont exclus du périmètre principal (ces derniers représentant 47–59 €/échantillon selon le laboratoire et l'année en 2025).

[6] Deux limites méthodologiques doivent être gardées à l'esprit dans l'interprétation des résultats :

[7] L'hétérogénéité des systèmes d'information des deux laboratoires impose des clés de ventilation différentes pour certains postes (bio-informatique, charges indirectes), ce qui conduit les auteurs à recommander une marge d'erreur d'environ 5 % dans toute comparaison inter-laboratoires.

[8] L'année 2024 est marquée par d'importants changements organisationnels (internalisation chez SeqOIA, investissement dans les NovaSeq X+ dans les deux laboratoires), ce qui en fait une année de transition atypique, moins représentative de la trajectoire tendancielle que l'année 2025.

[9] **Evolution des coûts de production : Principaux résultats**

[10] **Maladies rares : une réduction de moitié en quatre ans**

[11] Entre 2021 et 2025, le coût d'un Trio a diminué de 51 % chez SeqOIA (5 089 € → 2 501 €) et de 44 % chez Auragen (4 689 € → 2 643 €, filière rapide incluse, ou 2 568 € hors rapide). La trajectoire est convergente : à l'exception de l'année 2024, marquée par des investissements structurants, les estimations des deux laboratoires sont comparables à ±5 % de marge d'erreur.

[12] La décomposition par étape révèle deux tendances de fond. D'une part, la part de l'étape de séquençage reste prépondérante mais diminue légèrement en valeur absolue grâce à l'adoption des puces NovaSeq X+ (10B et 25B), qui permettent de traiter davantage d'échantillons simultanément. D'autre part, la part de l'interprétation clinico-biologique (forfait fixe de 460 € par dossier) croît mécaniquement, passant de 9–10 % en 2021 à 17–18 % en 2025 pour un Trio.

[13] Un point de vigilance doit être signalé concernant la filière « Rapide » d'Auragen, créée en 2024 : son coût unitaire (8 405 €/Trio en 2025) est trois fois supérieur à la filière classique, en raison du recours

à des puces à plus faible capacité (sequençage au fil de l'eau pour réduire les délais). Ce différentiel constitue une donnée importante pour toute réflexion sur la tarification différenciée.

Tableau 1: Evolution 2021-2024 des coûts d'analyse en trio pour Seqoia et Auragen pour les maladies rares

Dossier WGS Trio — Coût par patient (€)	Extraction	Préparation librairies	Séquençage	Bio-info	Interprétation	TOTAL
SeqOIA — 2021	229 (5 %)	793 (16 %)	2 860 (56 %)	432 (8 %)	460 (9 %)	5 089 €
SeqOIA — 2024	117 (4 %)	386 (11 %)	1 976 (58 %)	184 (5 %)	460 (14 %)	3 399 €
SeqOIA — 2025	91 (4 %)	176 (7 %)	1 433 (57 %)	143 (6 %)	460 (18 %)	2 501 €
Auragen — 2021	256 (5 %)	448 (10 %)	2 705 (58 %)	734 (16 %)	460 (10 %)	4 689 €
Auragen — 2024	150 (4 %)	264 (8 %)	2 126 (62 %)	366 (11 %)	460 (13 %)	3 415 €
Auragen — 2025 (filière rapide incluse)	137 (5 %)	214 (8 %)	1 448 (55 %)	327 (12 %)	460 (17 %)	2 643 €
Auragen — 2025 (hors filière rapide)	138 (5 %)	215 (8 %)	1 369 (53 %)	328 (13 %)	460 (18 %)	2 568 €

Source : SEQOGEN WP1, note de synthèse du 17/04/2026.Entre 2021 et 2025, le coût d'un Trio a diminué de 51 % chez SeqOIA (5 089 € → 2 501 €) et de 44 % chez Auragen (4 689 € → 2 643 €, filière rapide incluse, ou 2 568 € hors rapide). La trajectoire est convergente : à l'exception de l'année 2024, marquée par des investissements structurants, les estimations des deux laboratoires sont comparables à ±5 % de marge d'erreur.

[14] *La décomposition par étape révèle deux tendances de fond. D'une part, la part de l'étape de séquençage reste prépondérante mais diminue légèrement en valeur absolue grâce à l'adoption des puces NovaSeq X+ (10B et 25B), qui permettent de traiter davantage d'échantillons simultanément. D'autre part, la part de l'interprétation clinico-biologique (forfait fixe de 460 € par dossier) croît mécaniquement, passant de 9–10 % en 2021 à 17–18 % en 2025 pour un Trio.*

[15] **Cancérologie : baisse sensible malgré un contexte technique complexe**

[16] En cancérologie, la combinaison cible du PFMG associe quatre techniques sur deux types d'échantillons (tumeur et sang) : WGS constitutionnel (WGS-C), WGS tumoral (WGS-T), exome tumoral (WES-T) et transcriptome (WTS/RNASeq). C'est la configuration qui génère le coût par dossier le plus élevé, et la plus difficile à optimiser du fait de la multiplicité des plateformes impliquées

Tableau 2: Evolution 2021-2025 des coûts de production en cancérologie

Dossier Cancer complet (WGS-C+T+WES+WTS) — Coût (€)	Extraction	Préparation librairies	Séquençage	Bio-info	Interprétation	TOTAL
SeqOIA — 2021	1 037 (14 %)	1 187 (17 %)	3 860 (54 %)	537 (7 %)	545 (8 %)	7 166 €
SeqOIA — 2024	288 (6 %)	709 (14 %)	3 079 (63 %)	245 (5 %)	568 (12 %)	4 889 €
SeqOIA — 2025	232 (5 %)	470 (10 %)	3 067 (69 %)	192 (4 %)	544 (12 %)	4 505 €
Auragen — 2021	673 (9 %)	1 135 (16 %)	4 145 (57 %)	736 (10 %)	533 (7 %)	7 221 €
Auragen — 2024	348 (6 %)	614 (11 %)	3 992 (69 %)	346 (6 %)	498 (9 %)	5 798 €
Auragen — 2025	302 (6 %)	487 (10 %)	3 241 (67 %)	276 (6 %)	500 (10 %)	4 807 €

Source : SEQOGEN WP1, note de synthèse du 17/04/2026.

[17] La baisse est significative entre 2021 et 2025 (–37 % chez SeqOIA, –33 % chez Auragen), quoique moins marquée qu'en maladies rares. Une spécificité notable concerne SeqOIA en 2025 : le coût du séquençage WGS-T et WGS-C en cancérologie est légèrement supérieur à 2024 en raison d'un taux de remplissage des puces S4 inférieur au maximum théorique (11 échantillons sur 12 pour le WGS-T, 22 sur 24 pour le WGS-C) et d'une hausse du prix des puces S4. Ce constat illustre la sensibilité du coût final à des paramètres organisationnels fins.

[18] À l'échelle de l'échantillon, les baisses les plus prononcées concernent l'extraction/qualification (–78 % chez SeqOIA en WGS-T entre 2021 et 2025) et la préparation des librairies (–66 %), reflet de l'internalisation des prestations Integragen (antérieurement externalisation à un prestataire tiers).

[19] L'analyse conduite par SEQOGEN WP1 identifie 3 facteurs principaux de formation des coûts :

[20] Le type de puces de séquençage utilisées. Les prix des puces varient fortement selon leur capacité et leur type (S1 : 6 090 € en 2025, S4 : 14 436 €, 25B NovaSeq X+ : 19 103 €), mais le coût ramené à l'échantillon peut être significativement plus bas avec les puces de grande capacité à fort taux de remplissage.

[21] Le taux de remplissage des puces, conditionné à la fois par des choix techniques (nombre maximum d'échantillons déposés, qui diffère entre les deux laboratoires) et organisationnels (séquençage « au fil de l'eau » chez Auragen versus attente d'un lot complet chez SeqOIA). Un arbitrage explicite est réalisé entre coûts et délais de rendu des résultats.

[22] Le volume d'activité total, qui détermine l'absorption des charges fixes (équipement, charges indirectes). Les deux laboratoires ont réalisé respectivement 9 444 et 7 202 dossiers en 2025, soit un volume plus de quatre fois supérieur à 2021 (2 068 et 1 644 dossiers).

[23] L'analyse de la structure des coûts par poste fait apparaître plusieurs caractéristiques structurantes :

- **Le séquençage constitue le poste dominant** (49 à 62 % du total selon l'année et le laboratoire). Il est le principal levier d'économie, via le meilleur remplissage des puces, l'utilisation de puces de plus grande capacité et, pour SeqOIA, l'internalisation de 2024. L'installation des nouveaux séquenceurs NovaSeqX+ validée par la DGOS en 2023 a produit ses premiers effets en 2024 ; les gains complets seront visibles dans les estimations 2025 annoncées.
- **L'interprétation biologique constitue un coût forfaitaire rigide** à 460 €/dossier dans toutes les configurations. Ce forfait, qui représente 7 à 13 % du coût total selon les l'indication, ne repose sur aucune étude médico-économique, mais sur un arbitrage ministériel qui, compte tenu des délais d'interprétation observés, visait principalement à être incitatif pour les biologistes
- **La bio-informatique présente une dynamique divergente entre les deux plateformes :** forte baisse chez SeqOIA (432 € en 2021 → 184 € en 2024 pour les MR) liée à l'internalisation et à la montée en volume ; maintien à un niveau plus élevé chez Auragen (~330 €) sans doute du fait de la contractualisation prestataire persistante.
- **Les charges indirectes progressent en proportion chez Auragen en 2024** (16 % du coût MR contre 10 % en 2021), sous l'effet des ajustements organisationnels liés à l'accréditation ISO 15189

[24] **Une comparaison européenne place les coûts français dans une fourchette haute, mais se heurte à des limites méthodologiques**

[25] La comparaison internationale des coûts de séquençage génomique en contexte clinique se heurte à trois obstacles méthodologiques majeurs : l'hétérogénéité des périmètres d'analyse retenus (séquençage brut versus coût complet incluant interprétation) ; les différences de structures salariales entre systèmes de santé ; et l'absence de standards harmonisés pour le reporting des coûts de production dans ce domaine. Si les comparaisons présentées ci-après s'appuient sur des sources publiées, elles doivent être interprétées comme des ordres de grandeur et non comme des équivalences strictes.

Royaume-Uni — Genomics England

[26] Le programme *Genomics England* (100 000 Genomes Project), lancé en 2012 et pleinement opérationnel à partir de 2018, constitue le comparateur le plus avancé.

[27] La collaboration initiale avec Illumina a permis, à partir de volumes massifs (plus de 300 000 génomes séquencés à fin 2023), d'atteindre des coûts de séquençage brut inférieurs à 1 000 £ par génome pour le seul WGS[102]. Le NHS Genomic Medicine Service, opérationnel depuis 2021, a publié ses coûts de référencement : le WGS constitutionnel dans le cadre clinique est remboursé à environ 2 000–2 200 £ (environ 2 400–2 600 €) en incluant l'extraction, la bio-informatique et une partie de l'interprétation[103].

[102] NHS England. Genomic Medicine Service — Whole Genome Sequencing clinical service specification. Version 2.0, octobre 2022. Disponible sur : england.nhs.uk/publication/genomic-medicine-service-wgs-specification. Les coûts de séquençage brut sont issus des contrats-cadres NHS/Illumina tels que rapportés dans : Turnbull C. et al. (2018). The 100 000 Genomes Project: bringing whole genome sequencing to the NHS. BMJ, 361, k1687

[103] NHS England. National Genomic Test Directory — Pricing and tariff schedule 2023/24. Publié par NHS England Genomics Unit. Disponible sur : england.nhs.uk/genomics/genomic-test-directory. Les tarifs de remboursement NHS pour le WGS constitutionnel clinique (R codes) s'établissaient à 1 991–2 215 £ selon l'indication en 2023/24, soit environ 2 390–2 660 € au taux de change moyen 2024.

[28] Ce niveau est inférieur aux coûts français 2024 (3 544–3 628 € pour le WGSc trio, en incluant l'interprétation bio-médicale et les charges indirectes françaises).

[29] L'écart s'explique par plusieurs facteurs structurels : le modèle anglais s'appuie sur des « *clinical scientists in genomics* », dont le statut non-médical induit des coûts salariaux inférieurs aux biologistes médicaux français ; les volumes traités sont supérieurs d'un ordre de grandeur, réduisant les coûts fixes unitaires ; le périmètre réglementaire (accréditation UKAS) est estimé par la mission moins contraignant que la démarche COFRAC ISO 15189 imposée aux LBM-FMG.

Suède — Genomic Medicine Sweden

[30] Genomic Medicine Sweden (GMS), structuré depuis 2018 autour de sept centres académiques régionaux, a publié en 2022 une évaluation de ses coûts de séquençage clinique[104].

[31] Le coût médian d'un WGS constitutionnel en contexte de maladies rares se situe entre 2 500 et 3 200 € selon les centres, hors consultation et interprétation avancée. Un accord cadre renouvelé avec le PFMG2025 en 2024 (MoU initial 2021, renouvellement 2024) facilite les échanges de données et de méthodes entre les deux programmes.

[32] Le modèle suédois présente une organisation distribuée entre hôpitaux universitaires qui induit des économies d'échelle moindres au niveau national, mais des coûts de coordination plus faibles. Les structures salariales scandinaves génèrent des coûts de personnel d'interprétation comparables au niveau global, bien que différemment répartis entre profils de poste.

Pays-Bas — Hartwig Medical Foundation

[33] La Hartwig Medical Foundation, partenaire du PFMG2025 depuis la signature d'un MoU en 2025, a développé un modèle de séquençage tumoral à grande échelle, avec des coûts publiés autour de 1 200–1 800 € par WGS tumoral seul[105]. Ce niveau, inférieur aux coûts français pour la composante tumorale, s'explique par la spécialisation exclusive de la fondation sur l'oncologie, l'absence de contraintes de biologie médicale au sens français (pas d'accréditation équivalente au COFRAC), et un modèle de valorisation commerciale partielle des données qui contribue au financement de l'infrastructure.

[34] La comparaison directe avec le panier cancer français est cependant délicate : le modèle Hartwig ne couvre pas le séquençage constitutionnel associé, ni le WES et le WTS qui complètent le panier WGSc+WGSt du PFMG2025.**Éléments de synthèse comparative**

[104] Genomic Medicine Sweden. Annual Report 2022. GMS, Stockholm, 2023. Disponible sur : genomicmedicine.se/en/publications. Les coûts médians par WGS clinique cités (2 500–3 200 €) sont issus de la section « Health economic analysis » du rapport, p. 34–37. La variabilité entre centres reflète les différences de volume et d'organisation des sept nœuds régionaux du programme.

[105] Hartwig Medical Foundation. Annual Report 2023. Amsterdam, 2024. Disponible sur : hartwigmedicalfoundation.nl/en/publications. Les coûts de WGS tumoral (1 200–1 800 €) correspondent aux tarifs publiés pour l'accès aux services de séquençage clinique de la fondation. La fondation précise que ces tarifs intègrent un mécanisme de subventionnement croisé partiel via la valorisation des données pour la recherche

Programme / Laboratoire	Indication	Coût par dossier (€)	Année réf.	Volume ann.	Plateforme
SeqOIA (PFMG)	MR — WGS Trio	2 501 €	2025	7 257 dossiers	NovaSeq 6000 + X+
Auragen (PFMG)	MR — WGS Trio (hors rapide)	2 568 €	2025	5 889 dossiers	NovaSeq 6000 + X+
SeqOIA (PFMG)	Cancer — 4 techniques	4 505 €	2025	2 187 dossiers	NovaSeq 6000 + X+
Auragen (PFMG)	Cancer — 4 techniques	4 807 €	2025	1 313 dossiers	NovaSeq 6000 + X+
Hartwig Medical Foundation (Pays-Bas)	Cancer solide — WGS-T+N (OncoAct)	2 500–3 000 €	2022	~3 000–5 000/an	NovaSeq 6000
GMS-Sweden (leucémies aiguës)	Hémato — WGS tumoral	2 671–3 472 €	2024	2 500–7 500/an	Illumina (non précisé)
NHS / Oxford OMDC (Angleterre)	MR — WGS Trio	~ 8 100 € (£ 7 050)	2019 (données 2016)	224 cas/an	HiSeq 4000
NHS / Oxford OMDC (Angleterre)	Cancer — WGS tumeur+germline	~ 7 900 € (£ 6 841)	2019 (données 2016)	224 cas/an	HiSeq 4000

Sources: SEQOGEN WP1 (2026) ; GenomeWeb/Cuppen AGBT (2022) ; Thangavelu et al. J Med Econ (2024) ; Gordon et al. Genetics in Medicine (2019). Les conversions £ → € ont été effectuées au taux de 1,15 La comparaison directe est limitée par l'hétérogénéité des périmètres, volumes et années de référence.

[35] **Analyse critique et enjeux pour le PFMG2 : La trajectoire de coûts est favorable mais conditionnelle**

[36] La réduction de moitié des coûts de production entre 2021 et 2025 est un résultat remarquable au regard des standards internationaux. Elle s'explique par la conjonction de trois facteurs : la baisse des prix des consommables Illumina (réorganisation tarifaire de fin 2022), l'augmentation du volume d'activité qui améliore l'absorption des coûts fixes, et l'internalisation de certaines prestations chez SeqOIA.

[37] Cette trajectoire est cependant conditionnelle à plusieurs égards :

[38] Elle repose sur la disponibilité continue de flowcells à prix décroissants. Les données de l'annexe 1 du rapport WP1 montrent une volatilité significative : le prix d'une puce S4 est passé de 5 461 € en 2021 à 14 015 € en 2024 (soit +157 %) avant de se stabiliser à 14 436 € en 2025, reflet d'une restructuration tarifaire d'Illumina fin 2022. Les analyses de sensibilité sur le prix unitaire des puces sont identifiées par les auteurs comme un paramètre clé.

[39] Elle dépend du maintien d'un taux de remplissage élevé des puces, lui-même conditionné par la croissance soutenue des prescriptions. Toute stagnation ou baisse du volume adressé aux LBM-FMG se traduirait par une hausse mécanique du coût unitaire.

[40] Elle ne prend pas en compte la montée en charge progressive de nouvelles indications susceptibles d'être inscrites dans le cadre du PFMG2 (multi-omics, transcriptomique systématique, séquençage de l'ARN en maladies rares), dont les profils de coûts sont encore peu documentés.

[41] **L'interprétation clinico-biologique : un coût forfaitisé à réévaluer**

[42] Le forfait d'interprétation fixé par la DGOS (460 €/dossier en maladies rares, 460–545 € en cancérologie en 2025) représente désormais 17 à 21 % du coût total d'un dossier Trio contre 9 à 10 % en 2021. Cette évolution mécanique, liée à la baisse des autres postes, ne doit pas masquer une

problématique structurelle : la capacité d'interprétation humaine (biologistes interprétateurs) constitue un goulot d'étranglement croissant.

[43] Les comparaisons internationales disponibles montrent que les systèmes qui ont réussi à contenir les coûts d'interprétation ont généralement recouru à une automatisation partielle du rendu de rapport (Hartwig Medical Foundation, pipeline PURPLE/SAGE automatisé ; NHS GMS, pipelines bioinformatiques standardisés). Le PFMG2 devra trancher la question de savoir dans quelle mesure l'IA et l'automatisation du filtrage des variants peuvent réduire le temps biologiste par dossier sans dégrader la qualité clinique.

[44] **Implications pour la tarification et le financement du PFMG2 à moyen terme**

[45] Les données SEQOGEN WP1 fournissent pour la première fois une base robuste, longitudinale et comparable entre les deux LBM-FMG pour calibrer une tarification pérenne. Trois enjeux méritent d'être soulignés :

[46] La nécessité d'une tarification différenciée. L'écart de coût entre la filière classique et la filière rapide (2 568 € vs 8 405 € pour un Trio chez Auragen en 2025) est d'une ampleur qui justifie un tarif spécifique plutôt qu'un tarif unique mutualisé. De même, la tarification en cancérologie devra distinguer la combinaison cible complète (WGS-C+T+WES+WTS) des combinaisons partielles.

[47] La vigilance sur les coûts bioinformatiques : Les auteurs signalent explicitement que les coûts de bio-informatique doivent être « considérés avec prudence » en raison des différences de périmètre entre les deux laboratoires (internalisation chez SeqOIA, externalisation partielle chez Auragen). Une harmonisation des périmètres comptables entre laboratoires est une condition préalable à toute convergence tarifaire.

[48] L'intégration des trajectoires d'optimisation : Le passage massif aux puces 25B du NovaSeq X+ (19 103 €, mais permettant 64 échantillons contre 24 pour une 10B ou 21 pour une S4) pourrait abaisser sensiblement le coût par échantillon en maladies rares si le volume le justifie. Cette perspective doit être modélisée dans les futures projections financières du PFMG2.

[49] **Conclusion**

[50] L'évaluation SEQOGEN WP1 constitue une contribution majeure à la connaissance des coûts de production du séquençage clinique à très haut débit en France. Elle documente une trajectoire de convergence vers des niveaux comparables aux programmes internationaux de référence, sur un rythme de réduction conforme aux dynamiques observées en Suède et aux Pays-Bas.

[51] Cette convergence ne doit pas occulter les fragilités du modèle : dépendance aux prix des réactifs Illumina, sensibilité au taux de remplissage des puces, poids croissant de l'interprétation clinico-biologique dans le coût total. Ces fragilités sont précisément celles que le PFMG2 devra s'attacher à corriger par une architecture industrielle plus robuste, diversification des fournisseurs de séquençage, déploiement de l'automatisation de l'interprétation, harmonisation des périmètres comptables, pour sécuriser la soutenabilité financière à l'horizon 2036.

[52] La note SEQOGEN WP1 recommande par ailleurs des analyses de sensibilité complémentaires sur les paramètres clés (taux de remplissage des puces, prix unitaires, durée d'amortissement). Ces analyses apparaissent indispensables avant toute décision de tarification pérenne dans le cadre du PFMG2.

[53] **Références**

[54] Bayle A., Bonastre J., Erdogan F. et al. (SEQOGEN WP1). Évaluation des coûts de production des techniques de séquençage à très haut débit sur les laboratoires de médecine génomique SeqOIA et Auragen. Note de synthèse, 17 avril 2026.

[55] **Références internationales**

[56] Thangavelu T. et al. Micro-costing of genetic diagnostics in acute leukemia in Sweden: from standard-of-care to whole-genome sequencing. Journal of Medical Economics, 2024, 27(1):1053–1060. DOI: 10.1080/13696998.2024.2387515

[57] Gordon L.G. et al. The complete costs of genome sequencing: a microcosting study in cancer and rare diseases from a single center in the United Kingdom. Genetics in Medicine, 2019. DOI: 10.1038/s41436-019-0618-7 [Étude Oxford Molecular Diagnostics Centre, données 2016, HiSeq 4000, 224 cas/an.]

[58] Cuppen E. (Hartwig Medical Foundation). Presentation at AGBT Annual Meeting 2022. Coût OncoAct : 2 500–3 000 €/dossier (4 génomes 30X, NovaSeq 6000). Données rapportées par GenomeWeb (juin 2022).

[59] Hartwig Medical Foundation. OncoAct WGS — price reduction as of January 1, 2026. Press release, janvier 2026. URL : hartwigmedicalfoundation.nl

[60] Hartwig Medical Foundation. WGS in cancer diagnostics: Affordably Better. White paper, 2023. URL : hartwigmedicalfoundation.nl/wp-content/uploads/2023/02/…

[61] Genomic Medicine Sweden. Cost of whole-genome sequencing approaching current routine genetic testing in blood cancer. News release, 3 septembre 2024. URL : genomicmedicine.se

[62] **Sur les coûts Illumina et la dynamique des prix de séquençage**

[63] NHGRI (National Human Genome Research Institute). DNA Sequencing Costs: Data. URL : genome.gov/sequencingcosts

[64] Complete Genomics. Next-Generation Sequencing Costs: The Sub $100 Genome. Mise à jour février 2026. URL : completegenomics.com

ANNEXE 10 : L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE AU SERVICE DE LA MEDECINE GENOMIQUE

1 La nécessité de définir une stratégie globale de l'IA appliquée à la médecine génomique

[1] Le bilan du Plan France Médecine Génomique montre que si la France a réussi à installer une capacité nationale de séquençage et d'interprétation de haut niveau, l'efficacité du dispositif reste bridée par des fragilités situées en amont et en aval de la production : complexité et absence de standardisation de la prescription [106], hétérogénéité des pratiques entre plateformes et acteurs territoriaux, absence de standardisation des chaines de traitement, des outils d'interprétation et des comptes rendus, faible industrialisation de la réanalyse, accès encore imparfait aux données et absence d'outils transversaux à grande échelle pour orienter les prescripteurs et soutenir les biologistes.

[2] Le maintien de cette situation impose une étape supplémentaire d'harmonisation des données au niveau du CAD, retardant leur exploitabilité pour la recherche et rend difficile l'établissement d'un référentiel national opposable pour la classification des variants, notamment les variants de signification incertaine (VSI).

[3] Le CRefIX, créé précisément pour établir ces référentiels, n'a pas pu jouer ce rôle de manière pleinement opérationnelle, en partie parce qu'il a été "mis en place en même temps que les LBM-FMG" sans disposer d'une autorité normative préalable sur leurs protocoles. La mission sur la stratégie génomique de l'APHP (septembre 2024)[107] confirme ce diagnostic en soulignant que certains acteurs des LBM-FMG "préfèrent s'affranchir du CRefIX pour développer de nouveaux outils", au risque d'une fragmentation technologique croissante.

[4] En outre, le Collecteur Analyseur de Données (CAD) est entré partiellement dans sa phase opérationnelle pour la seule recherche en 2025, avec un retard de 5 ans par rapport au calendrier initial du PFMG.

[5] Son versant soin, qui conditionne la réanalyse périodique des variants, l'alimentation de CADmos (base nationale de connaissances) et l'accès des biologistes aux variants déjà classifiés, n'est pas encore opérationnel à la date du rapport. Ce retard prive les LBM-FMG d'un outil essentiel à la productivité interprétative : un biologiste qui ne peut pas consulter la classification préalable des variants similaires par ses pairs doit, en théorie, reconstruire l'analyse de zéro.

[6] Le rapport des personnes qualifiées souligne à plusieurs reprises le besoin d'un système d'information harmonisé ou communicant, couvrant la prescription, l'interprétation, la réanalyse et le partage sécurisé des données, ainsi que la création d'une base nationale unifiée de variants. En oncologie comme en maladies rares, l'un des messages récurrents du rapport est que les délais et les

[106] AURAGEN et SeqOIA ont développé chacun leur propre outil, en l'absence du système national initialement prévu en 2019.

[107] Mission sur la stratégie génomique de l'APHP : Vers un Plan Médecine Génomique APHP 2030. Pr Xavier JEUNEMAITRE, Florence BAGUE

coûts ne peuvent être durablement maîtrisés par le seul accroissement de la capacité de séquençage. Sans amélioration de la qualité des données cliniques d'entrée, sans harmonisation des outils d'analyse et sans ré exploitation systématique des données déjà produites, la dépense supplémentaire risque de générer des rendements décroissants.

[7] Afin de remédier à cette situation, le rapport des personnes qualifiées souligne la nécessité d'une politique nationale dans le domaine de l'IA et propose à ce titre plusieurs briques convergentes : e-prescription unique, base nationale de variants, renforcement de la bio-informatique et de la réanalyse, CAD2 souverain et création d'une structure dédiée à l'IA en lien avec le PEPR Santé numérique, l'Inserm et Inria, e-consentement dynamique, et des outils capables d'éviter les prescriptions aberrantes ou redondantes.

[8] Ces éléments convergent fortement pour définir une stratégie globale où l'IA jouerait un rôle d'orchestrateur et d'accélérateur plutôt que de simple outil ponctuel pour remédier aux 3 principaux goulets d'étranglement recensés au niveau des prescripteurs, des LBM et du CAD

[9] L'intelligence artificielle n'a pas vocation, dans le champ du PFMG, à se substituer au jugement clinique, biologique ou éthique. Elle doit être conçue comme un levier de normalisation, de priorisation, de réduction de charge cognitive et de valorisation des données. Le rapport des personnes qualifiées exprime cette logique lorsqu'il évoque l'extraction automatique des HPO à partir des dossiers, le développement d'outils souverains d'analyse, de priorisation, d'interprétation et de rédaction de comptes rendus, ainsi que des interfaces agentiques entre les différentes bases et cohortes.

[10] Plusieurs exemples externes montrent ce que peut apporter une telle approche lorsqu'elle est correctement encadrée. L'infrastructure « DRAGEN » d'Illumina illustre l'intérêt de pipelines robustes et industrialisables pour la *secondary analysis*. Les travaux récents sur « DeepRare » montrent qu'il devient possible de combiner des sources hétérogènes, texte libre, HPO, résultats de tests génétiques, littérature et outils spécialisés dans un système de soutien au diagnostic à raisonnement traçable.

[11] En France, des initiatives comme « AIDY » ou « accelRare » montrent l'intérêt opérationnel d'outils d'aide à l'orientation en amont du diagnostic, même si ces outils n'ont ni le même niveau de maturité ni le même périmètre d'usage et ne doivent pas être encore transposés tels quels au sein du PFMG.

[12] La justification d'un axe IA national est ainsi triple. Elle est d'abord organisationnelle : fluidifier le parcours et réduire les délais. Elle est ensuite scientifique et clinique : améliorer la priorisation et la réanalyse. Elle est enfin stratégique : préserver la souveraineté sur les données, les modèles et les standards d'interopérabilité, tout en évitant une dépendance excessive à des solutions propriétaires étrangères.

1.1 Une approche globale du prescripteur au chercheur

[13] La mission propose ainsi une architecture en trois couches fonctionnelles articulées, couvrant l'ensemble du parcours génomique de la prescription au stockage et à la valorisation des données.

[14] Cette architecture est conçue pour être duale soin/recherche, c'est-à-dire pour que chaque brique technologique développée pour améliorer la prise en charge clinique produise simultanément des données structurées exploitables pour la recherche, et réciproquement

1.1.1 Niveau 1 : du prescripteur à la prescription structurée :

[15] Le 1er niveau intervient entre le prescripteur et le LBM-FMG. Son objectif est de transformer la prescription en un objet structuré, phénotypiquement riche, acheminé dans les délais les plus courts possibles. Il se décompose en :

- E-prescription harmonisée et saisie phénotypique assistée

[16] L'absence de système de prescription national unifié a été identifiée comme une défaillance structurelle du PFMG2025 dès 2019.

[17] Le PFMG2 doit mettre en œuvre une plateforme d'e-prescription nationale unique, compatible avec les DPI des établissements et interopérable avec les deux LBM-FMG.

[18] Cette plateforme intégrera un module d'aide à la saisie phénotypique exploitant les LLM spécialisés sur données médicales françaises (dans la continuité du projet HUGO-RD) pour extraire automatiquement les termes HPO pertinents depuis les comptes-rendus médicaux existants. La qualité du phénotypage HPO a en effet un impact majeur sur la priorisation des variants causaux.

- Aide à la décision RCP-FMG amont

[19] Les RCP-FMG amont (validation des prescriptions) mobilisent un temps médical significatif sur des dossiers dont une part importante ne répondent pas aux critères d'éligibilité. Un outil d'aide à la vérification de l'éligibilité, fondé sur les règles métier des préindications et les données cliniques structurées de la prescription, permettrait de filtrer en amont les dossiers non conformes, de réduire la charge des RCP et d'accélérer l'accès au séquençage pour les dossiers éligibles. Ce type d'outil, analogue aux systèmes de triage développés pour les urgences, est techniquement disponible et ne nécessite pas de développement fondamental.

[20] Tableau de bord prescripteur :

[21] Un tableau de bord temps réel du parcours patient, accessible aux chargés de parcours génomique (CPG) et aux cliniciens prescripteurs, permettrait de suivre l'avancement du dossier depuis la prescription jusqu'au rendu du compte-rendu. Ce tableau de bord, alimenté par les données des LBM-FMG et du CAD, contribuerait à réduire les relances non nécessaires et à anticiper les blocages administratifs (pré-analytiques manquants, délai de réception des prélèvements).

1.1.2 Niveau 2 : dans les LBM-FMG

[22] La deuxième couche intervient au cœur du processus d'interprétation biologiste. C'est là que le gain de productivité est le plus direct et le plus nécessaire. Elle vise à homogénéiser les traitements analytiques et post-analytiques des LBM.

[23] Le rapport des personnalités qualifiée évoque explicitement l'objectif d'un système unique de prescription, d'un pipeline unique et d'une seule façon de produire et déposer les génomes dans le CAD.

[24] Sans aller jusqu'à nier la diversité des organisations territoriales, cette orientation justifie la mise en place de composants communs : appel de variants, annotation, priorisation, aide à l'interprétation, modèle de compte rendu et gestion des files de réanalyse.

[25] L'IA intervient ici à quatre niveaux. D'abord, dans la priorisation des variants, en intégrant le phénotype, les antécédents, les connaissances de la littérature et les classifications antérieures.

Ensuite, dans la standardisation des comptes rendus : pré-rédaction structurée, mention explicite des niveaux de preuve, insertion des recommandations de suivi et distinction claire entre résultats établis, hypothèses et limites. Elle intervient également dans la surveillance des VSI, par la détection des dossiers susceptibles d'évoluer au regard de nouvelles connaissances ou de nouvelles données multi-omiques.

[26] Enfin, elle peut soutenir l'harmonisation des métriques, du pilotage de la qualité et du suivi des délais.

[27] Cette couche doit être conçue de manière modulaire. Le PFMG ne doit pas s'enfermer dans un fournisseur unique ; il doit définir des standards, des jeux de tests, des critères de validation et une capacité permanente de benchmark.

[28] L'infrastructure peut intégrer ou comparer des briques issues du marché, mais la gouvernance publique doit garder la maîtrise des règles d'usage, des données d'évaluation et des choix d'architecture.

1.1.3 Niveau 3 CAD, CADmos et réanalyse

[29] Le troisième niveau est le plus stratégique à moyen terme. Il transforme le CAD d'un rôle d'entrepôt et d'accès aux données en un rôle de moteur d'apprentissage du système en transformant les données de soin en données de recherche exploitables, et retourne les connaissances produites par la recherche vers les outils de soin.

- CADmos, la base nationale de connaissances génomiques du PFMG, est le pivot du niveau 3.

[30] Son alimentation en continu depuis les données interprétées dans les LBM-FMG, depuis les campagnes de réanalyse périodique et depuis les projets pilotes, constitue le principal actif de données du PFMG pour l'entraînement des modèles IA.

[31] Un pipeline d'alimentation automatisé, conformant les données au standard GA4GH et les indexant dans un schéma interopérable avec Genome of Europe (GDI), est une priorité technique.

[32] L'accès sécurisé à CADmos par les agents IA des LBM-FMG, via un standard de type Model Context Protocol (MCP) tel qu'identifié par le rapport des personnalités qualifiées, est la condition technique d'une réanalyse dynamique et d'une mise à jour en temps réel des classifications.

- Réanalyse périodique automatisée

[33] L'expérience d'Australian Genomics (projet Shariant) démontre qu'une réanalyse automatisée périodique des dossiers en impasse diagnostique, déclenchée par la mise à jour des bases de connaissances, génère un surplus diagnostique de l'ordre de 23 % sur les cohortes initialement sans résultat.

[34] Le PFMG dispose d'un stock de plusieurs milliers de dossiers en impasse (maladies rares et oncogénétique) représentant un potentiel diagnostique inexploité et une source privilégiée d'entraînement des modèles. La mise en œuvre d'un service de réanalyse automatisée, piloté par le CAD et déclenché par CADmos, est l'une des mesures à plus fort retour sur investissement diagnostique du PFMG2.

- Interface soin/recherche : bulles sécurisées et SNDS

[35] La connexion des données PFMG au Système National de Données de Santé (SNDS) et aux Entrepôts de Données de Santé (EDS) hospitaliers, dans le cadre réglementaire du RGPD et de l'EHDS, ouvre la voie à une médecine de précision populationnelle.

[36] Des agents IA accessibles depuis des bulles de recherche sécurisées dans le CAD — dont l'infrastructure est prévue par le rapport PERSONNALITÉS QUALIFIÉES— permettraient aux équipes de recherche d'interroger les données génomiques et cliniques du PFMG de manière structurée, sans extraire les données brutes, et de croiser ces données avec les informations SNDS (parcours de soins, comorbidités, traitements, survie).

Niveau	Finalité	Principales briques	Effets attendus
Prescripteur	Structurer l'entrée dans le parcours	Phénotypage assisté, e-consentement, e-prescription, aide pré-RCP, tableau de bord	Moins de délais amont, meilleure pertinence des prescriptions, réduction des inégalités territoriales
LBM	Industrialiser la qualité et harmoniser l'interprétation	Pipeline commun, priorisation des variants, rédaction structurée, suivi des VSI	Moins d'hétérogénéité, meilleure comparabilité, gain de temps biologiste
CAD / réanalyse	Valoriser durablement les données	Base nationale de variants, relances automatiques, appariement, retour au soin	Plus de rendement diagnostique dans le temps, meilleure articulation soin-recherche, pilotage national

2 Un pilotage spécifique via une *task force* IA Génomique

[37] La mise en place d'un axe IA de cette ampleur suppose une gouvernance explicite, lisible et interministérielle dans son inspiration, même si elle reste centrée sur les opérateurs sanitaires et scientifiques. Le rapport plaide pour une structure d'innovation, de recherche et de transfert travaillant en lien avec l'Inserm et Inria, dans la continuité du PEPR Santé numérique, avec un guichet unique national d'accès facilité aux données publiques de la littérature ainsi qu'aux données du PFMG et des structures partenaires.

[38] A ce titre, la mission propose la création d'une structure nationale transversale dédiée à l'IA pour la médecine génomique, adossée à l'écosystème académique existant (Inria/Inserm/PEPR) et dotée d'un mandat clair vis-à-vis des LBM-FMG et du CA.

[39] Len effet, es LBM-FMG n'ont ni la taille ni la vocation à développer individuellement des outils IA, le CAD n'a pas les moyens humains d'assumer seul ce rôle ; et la dispersion des développements entre acteurs privés conduirait à une dépendance technologique et à une hétérogénéité incompatible avec les exigences réglementaires d'un dispositif médical (MDR).

[40] Dans ce contexte, ces missions seraient les suivantes

- **Stratégie et feuille de route :** définition des priorités de développement IA, coordination avec PEPR Santé Numérique, ABM PNMR4, INCa et plan Cancer 5.

- **Développement et maintenance :** conception, entraînement, validation et mise à jour des outils IA souverains (priorisation variants, extraction HPO, aide VSI, aide rédaction CR).
- **Standardisation :** définition et maintenance des interfaces MCP entre les briques du PFMG (LBM-FMG, CAD, BNDMR), garantissant l'interopérabilité et la pérennité des outils.
- **Évaluation et certification :** mise en œuvre des protocoles de validation clinique requis par le règlement européen sur les dispositifs médicaux (MDR 2017/745) et le règlement sur l'IA (RIA, EU 2024/1689).
- **Transfert :** diffusion des outils validés aux LBM-FMG, formation des biologistes et des bioinformaticiens, production de référentiels opposables en lien avec le CRefIX.
- **Interface recherche :** accès facilité pour les équipes académiques aux données structurées du CAD, en lien avec l'infrastructure PEPR Santé Numérique et les initiatives européennes (1+MG, GDI).

[41] La taskforce pourrait être positionnée institutionnellement comme une unité mixte de service (UMS) co-portée par le GIP-CAD, l'Inserm et Inria, suivant le modèle du CRefIX (UMS Inserm/CEA/Inria). Cette structuration lui confèrerait une identité académique, une gouvernance collégiale, et devrait avoir un accès aux ressources de calcul souveraines (Jean Zay/CINES/Genci) ainsi qu'à une infrastructure cloud française HDS (Scaleway ou équivalent). Elle disposerait de ses propres crédits et n'est pas subordonnée à un seul LBM-FMG.

[42] Dans ce cadre, la taskforce ne serait pas positionnée comme un prestataire de services mais comme un acteur de gouvernance technique.

[43] Ses relations avec les autres composantes du PFMG2 devraient obéir à des principes clairs :

Acteur	Nature de la relation
CRefIX	Articulation formelle : le CRefIX définit les standards bioinformatiques ; la taskforce développe les outils IA s'appuyant sur ces standards. Tout outil IA nécessitant des données LBM-FMG doit passer par un pipeline conforme aux référentiels CRefIX.
CAD (GIP)	La taskforce est hébergée dans la gouvernance du GIP-CAD. Elle utilise l'infrastructure de calcul du CAD pour l'entraînement des modèles et le CAD est le dépositaire des données d'entraînement. Réciproquement, les agents IA développés accèdent aux services du CAD via MCP.
LBM-FMG (AURAGEN, SeqOIA)	Relation de co-développement : les biologistes des LBM-FMG participent aux groupes de validation clinique des outils ; les LBM-FMG déploient les outils validés dans leurs systèmes d'information. Un comité utilisateurs LBM-FMG se réunit trimestriellement.
Inserm / Inria / PEPR	Partenariat de recherche : la taskforce bénéficie de l'accès aux équipes de recherche du PEPR Santé Numérique et aux ressources de calcul souveraines (Jean Zay/CINES). Les chercheurs PEPR accèdent aux données structurées du CAD via la taskforce.
PNMR4 / INCa	Coordination programmatique : les priorités de développement IA intègrent les besoins du Programme National Maladies Rares 4 et du plan Cancer 5, notamment les outils spécifiques à l'oncogénétique et au prénatal.
BNDMR	Interface de données : l'extraction HPO automatique et l'enrichissement de la BNDMR depuis les données PFMG sont des objectifs communs. La taskforce développe les modules d'interfaçage BNDMR–CAD.

3 La nécessité de piloter les calendriers réglementaires MDR et RIA

[44] L'axe IA du PFMG2 opère dans un environnement réglementaire doublement contraint : les outils d'aide à l'interprétation génomique sont qualifiables de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) au sens du règlement IVDR (UE) 2017/746, et sont simultanément soumis au règlement européen sur l'intelligence artificielle (RIA, UE 2024/1689).

[45] Ces deux textes sont complémentaires mais non superposables, imposant des démarches de conformité partiellement distinctes. L'absence d'une stratégie réglementaire intégrée dès la phase de conception constitue le principal risque calendaire du déploiement IA, susceptible de décaler de 12 à 18 mois les mises en production prévues en Phase 2 (2028–2029).

3.1 La classification réglementaire des outils IA du PFMG2

[46] La classification réglementaire dépend de la destination d'usage déclarée par le fabricant. Elle détermine la voie de conformité, l'intervention d'un organisme notifié et les obligations post-commercialisation. Le tableau ci-dessous présente la classification applicable à chaque brique IA de l'architecture proposée :

Brique IA	Qualification IVDR	Classe IVDR	Qualification RIA	Organisme notifié	Norme clé
Priorisation de variants (ranking)	DMDIV-logiciel (SaMD)	**C**	SIA haut risque (Annexe I RIA)	Oui	IEC 62304 IEC 82304
Classification/reclassification VSI	DMDIV-logiciel (SaMD)	**C ou D**	SIA haut risque (Annexe I RIA)	Oui	IEC 62304 MDCG 2019-11
Extraction HPO automatique	*Selon destination : DMDIV si diagnostic, outil de gestion si documentaire uniquement*	**B ou C**	SIA haut risque (si DMDIV) ou risque limité (si documentaire)	Probable	MDCG 2019-11
Aide à la rédaction des CR	*Outil d'assistance documentaire (non DMDIV si pas d'usage diagnostique direct)*	Non DMDIV	Risque limité (transparence obligatoire : information utilisateur)	Non	ISO 42001
Réanalyse automatisée CAD	*DMDIV si résultats cliniquement actionnables ; outil de recherche sinon*	**C**	SIA haut risque (Annexe I RIA si DMDIV)	Oui (si soin)	IEC 62304 ISO 14971
Agent IA agentique (VSI, biblio)	*DMDIV selon destination ; LLM à usage général si isolé*	**C ou D**	SIA haut risque (si DMDIV) + obligations modèle général (si LLM)	Oui	ISO 42001 IEC 62304

Note : la classe D (risque maximal IVDR) s'applique aux DMDIV dont la défaillance pourrait entraîner un risque vital direct. Pour les outils de classification VSI, la classe C ou D dépend de la destination : si l'outil est utilisé pour la décision de réaliser une IMGP (interruption médicale de grossesse) ou d'engager un traitement oncologique ciblé, la classe D est probable. La destination d'usage doit être définie précisément avant toute qualification.

3.2 Le calendrier de conformité RIA : fenêtre critique 2026–2027

[47] Le RIA (UE 2024/1689) est entré en vigueur le 2 août 2024. Son application est progressive :

Date	Échéance
2 février 2025	Application des interdictions absolues (manipulation subliminale, scoring social des patients).
2 août 2025	Obligations pour les modèles d'IA à usage général (LLM). Désignation des autorités compétentes nationales. En France : ANSM pour les DM-IA, DGCCRF pour les autres usages.
2 août 2026	Application complète pour les SIA à haut risque listés en Annexe III (biométrie, infrastructures critiques, éducation, emploi…). Les DM-IA bénéficient d'un délai supplémentaire de 12 mois (Annexe I).
2 août 2027	Application des exigences pour les SIA à haut risque intégrés dans des DM/DMDIV (Annexe I RIA). Date cible pour la mise en conformité des outils IA PFMG2 destinés à un usage clinique en routine. Un report à août 2028 est discuté dans le cadre du paquet omnibus numérique (Commission, nov. 2025), mais non acté à la date de la présente note.
2 août 2029	Date cible de mise en conformité pour les SIA à haut risque déployés par les autorités publiques avant le 2 août 2026 (période de transition étendue, Art. 111 RIA).

[48] **Conséquence directe pour le PFMG2 :** les outils IA déployés en routine dans les LBM-FMG à compter de 2028 seront soumis aux exigences du RIA Annexe I, dès lors qu'ils sont intégrés dans un DMDIV.

[49] Cela implique que les dossiers de qualification MDR/IVDR doivent être initiés **au plus tard en 2026**, pour permettre un audit par un organisme notifié avant la mise en production de Phase 2 (2028–2029).

[50] Ce délai est incompressible : l'obtention du marquage CE pour un DMDIV de classe C nécessite typiquement 18 à 24 mois de procédure après dépôt du dossier technique.

3.3 Exigences spécifiques pour les SIA à haut risque DM/DMDIV

[51] Un SIA à haut risque intégré dans un DM/DMDIV doit satisfaire simultanément aux exigences du MDR/IVDR et du RIA. Les deux textes sont complémentaires mais imposent des obligations partiellement redondantes et partiellement distinctes :

Exigence	MDR/IVDR 2017/745-746	RIA 2024/1689
Système de management de la qualité	ISO 13485 obligatoire (Art. 10 MDR). Audit par organisme notifié pour classe C/D.	SMQ incluant une composante IA (ISO 42001 recommandée). Gouvernance des données d'entraînement.
Documentation technique	Dossier technique MDR (Annexe II) incluant évaluation des performances cliniques, gestion des risques (ISO 14971).	Documentation spécifique IA : description du modèle, données d'entraînement, métriques de performance, tests adversariaux.
Explicabilité et transparence	Obligation d'instructions d'utilisation claires (Art. 10 MDR). Garantie humaine pour les DM numériques (Code de la Santé Publique, Art. L. 1111-4-1).	Obligation d'explicabilité des décisions (Art. 13 RIA). Information de l'utilisateur sur l'interaction avec une IA (Art. 50). Contrôle humain systématique (Art. 14).

Surveillance post-commercialisation	PSUR (Periodic Safety Update Report) annuel pour classe C ; surveillance continue pour classe D. Rapport de vigilance en cas d'incident.	Surveillance post-marché spécifique IA (Art. 72 RIA). Obligation de signalement des incidents à l'ANSM et au Bureau de l'IA (UE).
Gestion des modifications	Toute modification substantielle impose une nouvelle évaluation de conformité.	Notion de « modification substantielle » du modèle IA (réentraînement, changement de données). Adaptation post-marché admise sous conditions (Art. 83 RIA).

[52] **Point d'attention spécifique aux modèles IA mis à jour en continu :** les outils de priorisation de variants et de classification VSI seront entraînés en continu sur les nouvelles données de CADmos. Chaque réentraînement significatif peut constituer une « modification substantielle » au sens du RIA, déclenchant une nouvelle évaluation.

[53] La taskforce devra définir, dès la phase de conception, les critères de matérialité d'une modification (seuil de variation des métriques, changement de périmètre d'usage) et mettre en place une procédure de validation continue (MLOps). Le guide MDCG 2025-6 (IA dans les DM, en cours de finalisation à la date de la présente note) est attendu pour préciser ces critères.

3.4 Stratégie de conformité recommandée pour la taskforce

[54] La stratégie recommandée distingue trois horizons temporels, articulés sur la trajectoire de déploiement en trois phases :

Horizon	Période	Actions de conformité	Livrables
Fondations réglementaires	2026–2027	① Cartographie de qualification : définition précise de la destination d'usage de chaque brique IA et de sa classification IVDR/MDR. ② Constitution du système de management de la qualité (ISO 13485 + ISO 42001). ③ Sélection d'un organisme notifié pour les briques classe C/D. ④ Initiation de la procédure de marquage CE pour le module de priorisation de variants (priorité : brique à plus fort impact clinique et à plus haute maturité technologique).	Dossier de qualification ; Cahier des charges SMQ ; Convention avec organisme notifié
Validation clinique	2027–2028	⑤ Conduite des études de validation clinique en conditions réelles sur AURAGEN et SeqOIA (cohortes PFMG). Les autorités européennes exigent désormais une validation sur patients réels, en environnement clinique réel, avec protocole de comparaison avec les pratiques existantes. ⑥ Dépôt du dossier technique auprès de l'organisme notifié pour les briques classe C. ⑦ Mise en place de l'infrastructure MLOps de surveillance continue.	Rapport d'étude clinique ; dossier technique déposé ; infrastructure monitoring
Mise en conformité complète	2028–2029	⑧ Obtention du marquage CE pour les briques classe C (priorisation variants, réanalyse). ⑨ Déploiement en routine sur les LBM-FMG dans un cadre réglementaire pleinement conforme. ⑩ Mise en place du PSUR annuel et du système de vigilance. ⑪ Initiation des dossiers pour les briques classe D (agents VSI à usage diagnostique direct) si applicable.	Marquage CE ; PSUR opérationnel ; déploiement conforme LBM-FMG

[55] **Observation sur le paquet omnibus numérique (Commission, novembre 2025) :** la Commission européenne a proposé un report de 12 mois de l'application de l'Annexe I du RIA pour les DM/DMDIV (d'août 2027 à août 2028).

[56] Ce report, s'il est adopté, offrirait une marge supplémentaire pour les briques classe C. Il ne constitue pas pour autant une raison de retarder les démarches : les procédures d'obtention du marquage CE pour un DMDIV de classe C nécessitent 18 à 24 mois irréductibles, et une stratégie de conformité initiée en 2026 reste nécessaire quelle que soit la date d'application finale du RIA.

3.5 Cas particulier de l'IA agentique et des LLM

[57] Les agents IA « agentiques » (capables d'effectuer des actions, d'interroger des bases de données, de produire des résultats cliniquement exploitables) occupent une position réglementaire complexe. Ils peuvent relever simultanément de plusieurs cadres :

- **DMDIV logiciel (SaMD[108]) :** si leur résultat est utilisé pour prendre une décision diagnostique ou thérapeutique (classification d'un variant, proposition d'un diagnostic différentiel), ils sont qualifiables de DMDIV, probablement de classe C.
- **Modèle d'IA à usage général (GPAI) :** si la brique LLM sous-jacente (de type Mistral ou équivalent) est utilisée comme composant d'un système plus large, elle est soumise aux obligations des modèles d'IA à usage général applicables depuis août 2025 (Art. 50–55 RIA).
- **Double obligation de transparence :** l'utilisateur (biologiste) doit être informé qu'il interagit avec une IA (Art. 50 RIA), et la garantie humaine doit être opérationnellement assurée — le biologiste doit pouvoir outrepasser la recommandation algorithmique avec traçabilité (Code de la Santé Publique, Art. L. 1111-4-1 pour les DM numériques).

[58] La définition contractuelle du rôle du fournisseur de LLM (Inria, Mistral ou autre) est ici critique : s'il fournit un modèle préentraîné intégré dans un SaMD développé par la taskforce, il est « fournisseur de modèle d'IA à usage général » au sens du RIA, avec ses propres obligations.

[59] La taskforce est alors « intégrateur » et assume la responsabilité de la qualification DMDIV. Ce schéma de responsabilité doit être explicitement défini dans les accords de partenariat avec les fournisseurs de modèles.

SYNTHÈSE RÉGLEMENTAIRE — POINTS DE VIGILANCE

- **Fenêtre critique 2026 :** les dossiers de qualification MDR/IVDR des briques classe C doivent être initiés dès 2026 pour permettre un déploiement conforme en 2028–2029. Tout retard conditionne directement le calendrier de Phase 2.
- **Gestion des mises à jour :** chaque réentraînement significatif des modèles peut déclencher une nouvelle évaluation de conformité. La procédure de gestion des modifications doit être conçue dès le SMQ initial.
- **Responsabilité en chaîne :** le schéma taskforce–LBM-FMG–fournisseur LLM doit être formalisé contractuellement pour clarifier les rôles de « fabricant », « mandataire » et « déployeur » au sens du RIA.
- **Recours aux bacs à sable réglementaires :** l'article 58 du RIA prévoit la mise en place de bacs à sable réglementaires par les États membres, permettant de tester des SIA à haut risque avant mise sur le marché dans un cadre assoupli. L'ANSM devrait en principe opérer un tel dispositif pour les DM-IA en France. La taskforce devrait anticiper une candidature dès 2026.
- **Outil public, non commercial :** la taskforce développe des outils à usage non commercial dans le cadre d'un programme de santé publique national. Ce statut particulier — distinct d'un fabricant de DM commercialisant un produit — doit être clarifié auprès de l'ANSM, certaines exigences du RIA pouvant être modulées pour les systèmes utilisés en interne par des institutions publiques de santé.

[108] SaMD : software as Medical Device. Les SaMD sont donc une sous-catégorie des logiciels de DM.

4 Évaluation financière sur cinq ans

[60] Le chiffrage proposé ci-dessous ne prétend pas à la précision d'un budget d'exécution ; il constitue un cadrage de politique publique destiné à apprécier l'ordre de grandeur de l'investissement nécessaire. Il a été construit à partir de quatre sources : les besoins explicitement formulés dans les documents transmis (e-prescription, CAD2, task force IA, réanalyse, souveraineté numérique, standardisation) ; les ordres de grandeur déjà présents dans certaines mesures du rapport ; le coût de programmes publics comparables, notamment le PEPR Santé numérique ; et un raisonnement prudent sur les besoins de conduite du changement, de cybersécurité, d'ingénierie, d'évaluation et de maintenance.

[61] Le scénario retenu repose sur un investissement moyen de 50 M€ sur 5 ans, réparti entre les trois niveaux et un socle transverse de gouvernance, d'évaluation, de sécurité et de formation. Ce scénario ne cherche pas à tout internaliser dès l'origine ; il finance d'abord une capacité nationale robuste, modulaire et réplicable.

4.1 Budget annuel cible en régime de croisière

Bloc	Contenu principal	Coût 5 ans estimatif
Niveau 1 : Prescripteur	Phénotypage assisté, e-prescription, intégrations SI, tableau de bord, accompagnement des usages	9,0 M€
Niveau 2 : LBM	Harmonisation des pipelines, priorisation des variants, standardisation des comptes rendus, outillage VSI	15,0 M€
Niveau 3 : CAD et réanalyse	CADmos, relances de réanalyse, services de données, appariement, hébergement et calcul souverains	19,0 M€
Transverse	Gouvernance nationale, ABM/HAS/INCa/SeqOgen, cybersécurité, évaluation, formation, support juridique	7 M€
Total	—	50 M€

ANNEXE 11 : COMPETENCES ET FORMATION

ANNEXE 11 : COMPETENCES ET FORMATION 152

1 LA DIFFICILE GENESE DU VOLET FORMATION DU PFMG 153

1.1 OBJECTIFS INITIAUX DU PLAN 153

1.1.1 Les actions menées depuis la création du plan 153

1.2 DES INITIATIVES TOUT A FAIT INTERESSANTES DANS UN CONTEXTE DE MEDECINE PERSONNALISEE EN PLEIN ESSOR 154

2 LES ENJEUX DE COMPETENCES ET DU NOMBRE DE PROFESSIONNELS 155

2.1 LA MEDECINE GENOMIQUE EST PRESENTE POUR L'ACCES AU 3IEME CYCLE MAIS AUSSI DANS LA FORMATION DES INTERNES EN MEDECINE ET EN PHARMACIE 155

2.2 LES RESSOURCES EN BIOLOGISTES MEDICAUX EN FRANCE SONT INSUFFISANTES, D'AUTANT QU'IL Y A UNE BAISSE D'ATTRACTIVITE DE LA DISCIPLINE 156

3 COMMENT OBTENIR L'AUTORISATION D'EXERCICE EN BIOLOGIE MEDICALE 157

4 LA CREATION D'UN STATUT D'INTERPRETATEUR SCIENTIFIQUE EN GENOMIQUE HUMAINE (ISGH) 158

5 LES PATHOLOGISTES SE SENTENT ECARTES DU PFMG 2025 159

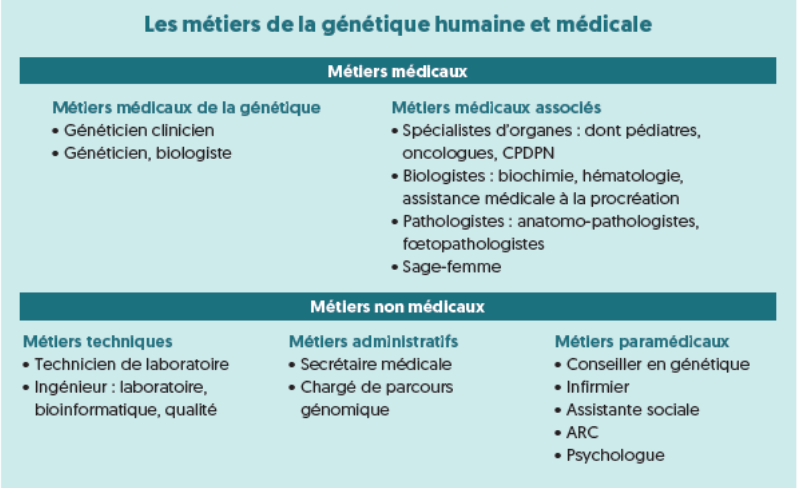
6 RENDRE LA MEDECINE GENOMIQUE ATTRACTIVE AUPRES DES JEUNES ETUDIANTS DE SANTE 160

7 LA FORMATION POUR LES METIERS NON MEDICAUX DE LA GENETIQUE 160

7.1 LA FORMATION DES CONSEILLERS EN GENETIQUE (CG) S'APPUIE SUR TROIS MASTERS 160

7.2 LA FORMATION DES CHARGES DE PARCOURS GENOMIQUES EST FAITE PAR LES LBM-FMG 161

7.3 LA FORMATION EN BIO-INFORMATIQUE, DISPARATE, EST FAITE EN SITUATION DE TRAVAIL 161



Source : Livre blanc de la génétique médicale, Fédération française de génétique humaine 02-2025

1 La difficile genèse du volet formation du PFMG

1.1 Objectifs initiaux du plan

[1] Dans la mesure 7 « Disposer des nouvelles compétences et des personnels capables de relever le défi de l'exploitation et de l'interprétation des données », le plan postule que de nouvelles compétences sont nécessaires, principalement par l'entrée dans l'ère du Big Data, et concerne toutes les étapes du parcours de soin du PFMG, moults métiers, mais aussi les champs de l'information, du consentement, du conseil et de l'éthique.

1.1.1 Les actions menées depuis la création du plan

1.1.1.1 Une cartographie des formations établie en 2018

[2] Sur la base des données 2019, un rapport[109], sous l'égide de la Conférence des Présidents d'Université, établit la cartographie de 701 formations identifiées en lien avec la génomique.

[3] Toutefois, ses recommandations ambitieuses, par exemple de créer un institut «hors les murs » dédié à la formation en médecine génomique et la mise en place d'un comité de formation FMG2025 n'ont pas été concrétisées. A noter que les internes suivant le DES de génétique médicale bénéficiaient, déjà avant le plan, d'une journée de formation organisée par le directeur du CRefIX.

[4] La labellisation des formations et la création de contenus pédagogiques adaptés aux besoins émergents du PFMG. Ces formations s'adressent à des publics variés : biologistes, bio-informaticiens, cliniciens, techniciens, conseillers en génétique, ainsi qu'à des professionnels impliqués dans le parcours de soins génomique.

[5] Cela sera sans suites, pas plus que la labélisation de formation et la création de contenus, sans accompagnement budgétaire est-il utile de le préciser.

[109] *Préparer la France au déploiement de la médecine génomique par la formation et l'éducation*, Conférence des Présidents d'Université, Université d'Evry-Paris Saclay, mars 2019

1.1.1.2 Un nouvel élan avec le Groupe de travail Formation en 2022, avec la mise en avant d'une trentaine de formations

[6] Sous l'impulsion d'un groupe de travail *formation* reconstitué en 2022, , à partir des 701 recensées dans le rapport précédent, un répertoire de 25 formations est mis en ligne en 2023 sur le site du PFMG2025. Ce répertoire comprend notamment deux MOOC, plusieurs diplômes universitaires (DU), une dizaine de Master (diplômes nationaux) et ne parait pas mis à jour. Ces formations couvrent des domaines aussi variés que le séquençage haut débit, l'interprétation clinico-biologique, la bio-informatique, ou encore le conseil génétique.

[7] Le groupe de travail a également mis en place une formation, fin 2025, pour les chargés de parcours génomique, métier créé dans la cadre du plan.

[8] Le GT fait le constat que plusieurs initiatives existent, mais il n'y a pas de financement au niveau du plan pour permettre au GT *Formation* actuel de faire le lien entre ces initiatives.

[9] Il existe en effet des formations initiales, continues, des formations développées par les universités, les LBM-PFMG (AURAGEN et SeqOIA organisent des formations internes pour les biologistes effectuant l'interprétation clinico-biologique, ce même que des formations pour les chargés de parcours génomique), les filières et des projets de formation proposés par les sociétés savantes.

[10] Le GT souligne, alors que certaines formations initiales pourraient être modifiées, l'importance de la formation continue, compte tenu du fait des connaissances qui évoluent rapidement.

1.2 Des initiatives tout à fait intéressantes dans un contexte de médecine personnalisée en plein essor

[11] La médecine génomique et la médecine de précision transforment profondément les pratiques médicales, soulevant des questions éthiques complexes (consentement, confidentialité, équité d'accès, interprétation des résultats, etc.). Parallèlement, l'évolution rapide des connaissances et des technologies impose une mise à jour permanente des compétences des professionnels.

[12] La mission souligne l'ampleur et la diversité de compétences requises face à la montée en puissance des technologies génomiques et de l'IA, dans un contexte d'augmentation attendue du nombre des examens de génomique. La complexité croissante de l'interprétation des variants de signification inconnue, le développement de l'utilisation secondaire des données de santé, où l'implication de la recherche en génomique fonctionnelle ou spatiale notamment est devenue inévitable.

[13] La mission a pu ainsi noter les initiatives suivantes :

- Au niveau national, depuis 2012, l'« école de bio-informatique[110] » de *l'Institut français de Bio-informatique* mise en place de pair avec la structuration de l'écosystème de recherche en *génomique (cf annexe Genome-MG*, préciser*),* s'adresse à des biologistes déjà impliqués dans des projets au cœur des nouveaux enjeux du séquençage à haut débit et de long fragments. Ces formations sont assurées par des scientifiques des organismes nationaux de recherche, d'universités et grands instituts de recherche (Curie, Pasteur, Gustave Roussy,…). L'école

[110] Ecole de bioinformatique de l'IFB, sous l'égide de l'Inserm et du CNRS, s'adresse à des chercheurs biologistes porteurs de projets "Next Generation Sequencing" (NGS). Sont abordés les nouveaux enjeux technologiques (bulk RNA-seq, ChIP-seq/ATAC-seq, variants génomiques/génotypage et single-cell RNA-Seq), et une introduction aux technologies "long reads".

universitaire de recherche G.E.N.E.[111] portée depuis 2017 par Paris-Cité, forme des masterants et des doctorants au sein d'un réseau académique inscrit à l'international. D'autres masters dans ces domaines préexistaient au plan.

- La mission note que dans le cadre du grand défi Médicament puis du Plan France 2030 de nombreux masters et d'autres types de formations ont pu être développés dans le champ de la médecine personnalisée, de la génomique, et de la bio-informatique[112] ces dernières années.
- Les clusters IA soutenus par la stratégie nationale d'accélération en intelligence artificielle (SNIA) ont pour plusieurs d'entre eux ambition de former de nouvelles générations de professionnels et d'experts en IA (par exemple PostGenAI@Paris[113] en lien le CNAM) et notamment dans le domaine de la santé. Le Cluster MIAI[114] basé en région AuRA a soutenu dès 2019 une chaire[115] de recherche s'appuyant sur les données du programme pilote Défidiag du PFMG2025.

2 Les enjeux de compétences et du nombre de professionnels

2.1 La médecine génomique est présente pour l'accès au 3ième cycle mais aussi dans la formation des internes en médecine et en pharmacie

[14] Pour **les études de médecine**, les EDN (Épreuves Dématérialisées Nationales) représentent l'évaluation théorique que passent les étudiants en sixième année de médecine pour accéder à l'internat et donc au choix du Diplôme d'études spécialisées (DES).

[15] La réforme des EDN a permis l'apparition d'items spécifiques à la Génétique Médicale et l'enrichissement d'items déjà présents dans le précédent programme.
Les items spécifiques à la Génétique Médicale sont : Item 22 – Maladies rares ; Item 45 Spécificités des maladies génétiques : Trisomie 21, Mucoviscidose et Syndrome de l'X fragile ; Item 46 Médecine Génomique.

[16] On retrouve aussi des notions de Génétique Médicales dans des items partagés avec d'autres spécialités, tel l'item 291 Cancer : cancérogenèse, oncogénétique.

[17] La dernière année d'internat doit se faire dans la spécialité du DES avec objectif d'autonomisation (phase de consolidation). Et dans le cadre de son projet professionnel, un interne peut candidater à plusieurs options dans son DES mais encore aux *Formations Spécialisées Transversales* (FST), et la FST correspond à 2 semestres et rajoute 1 an d'internat avant l'année de docteur junior. Les FST peuvent être communes à plusieurs DES. Elles sont théoriquement accessibles à tous ; dans la pratique, certaines FST sont dites "d'intérêt pour une spécialité". Les places au sein des FST sont limitées[116], en fonction du projet professionnel de l'interne et des besoins en santé de la population.

---

[111]. La *Graduate School* Génétique et Epigénétique Nouvelle Ecole (G.E.N.E.) rassemble différentes entités : le magistère européen de génétique, deux écoles doctorales, des instituts de recherche reconnus pour leurs contributions à la science et à la santé.

[112] La formation aux métiers de demain : Catalogue France 2030 Projets Formation CMA-saisons 1&2 -4eme édition, Décembre 2024

[113] Le projet PostGenAI@Paris porté par Sorbonne Université, incluant l'AP-HP entre autres partenaires, vise à positionner la France en leader mondial dans le domaine de l'intelligence artificielle post-générative.

[114] Le cluster MIAI (*Institut multidisciplinaire en intelligence artificielle*) a pour objectif de mener des recherches au plus haut niveau en IA, de proposer des formations attrayantes aux étudiants et aux professionnels de tous niveaux.

[115] *Intelligence artificielle pour les investigations biomédicales à haut débit* – T. Burger & J. Thévenon – 09/2019 – 12/2024

[116] A titre d'exemple, une FST "génétique et médecine moléculaire bioclinique", ne sera pas "d'intérêt pour la médecine générale" ; elle n'est pas fermée à la médecine générale, mais sera exceptionnellement accessible.

[18] Dans le cadre de son projet professionnel, un interne du DES de Génétique Médicale (DES GM) peut candidater aux FST suivantes : Bio-informatique médicale (aussi accessible aux internes de Santé Publique, Biologie Médicale, Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hématologie, Médecine Interne et Oncologie) ; Fœtopathologie (aussi accessible aux internes de Biologie Médicale, Anatomie et Cytologie Pathologiques, Gynécologie-Obstétrique, Pédiatrie et Radiologie ; Génétique et médecine moléculaire bioclinique (aussi accessible aux internes de Biologie Médicale).

[19] La plupart des stages sont à réaliser dans un service agréé pour la génétique que ce soit un service clinique ou un laboratoire. Le choix de stage se fait au classement du 2ème cycle et au nombre de semestres validés selon le nombre de postes disponibles. Pendant les 3 ans du DES, le stage s'opère pour moitié en laboratoire de biologie moléculaire.

[20] Pour **les études de pharmacie**, le concours national d'internat de pharmacie (PHA) comporte 3 épreuves où composent les étudiants ayant validé les quatre premières années des études pharmaceutiques en France.

[21] Les candidats reçus au concours de l'Internat en pharmacie ont la possibilité, en fonction de leur rang de classement, de suivre, parmi trois filières[117], le D.E.S. de biologie médicale, commun avec les médecins.

[22] Ce parcours permet notamment aux futurs biologistes de s'impliquer dans les plateformes de séquençage, l'analyse des données génomiques et la prise en charge des patients, en lien avec les enjeux du PFMG.

[23] Si la génétique est aujourd'hui introduite tôt dans les cursus, la médecine génomique, en tant que discipline intégrée (données massives, interprétation, éthique, consentement, prévention), reste peu enseignée avant le troisième cycle.

2.2 Les ressources en biologistes médicaux en France sont insuffisantes, d'autant qu'il y a une baisse d'attractivité de la discipline

[24] Dans un contexte marqué par l'émergence de nouvelles approches de diagnostic, la médecine de précision, le développement de traitements innovants, des thérapies cellulaires et géniques, et l'accélération du numérique et de l'IA en santé, la biologie médicale est particulièrement impactée par l'ensemble de ces évolutions.

[25] Pour l'illustrer, depuis des années, en médecine, l'attractivité du DES BM ne fait que décroître, comme on peut le mesurer à l'aune du classement aux ECN des étudiants choisissant ce DES[118]. Cette tendance s'observe aussi sur les autres critères des choix, que ce soit le rang médian de choix ou le rang du premier classé. Chaque année des postes ne sont pas pourvus, 25 postes sur 107 en 2022 (source DREES, CNG).

[117] Arrêté du 31 octobre 2008 réglementant les diplômes d'études spécialisées de pharmacie

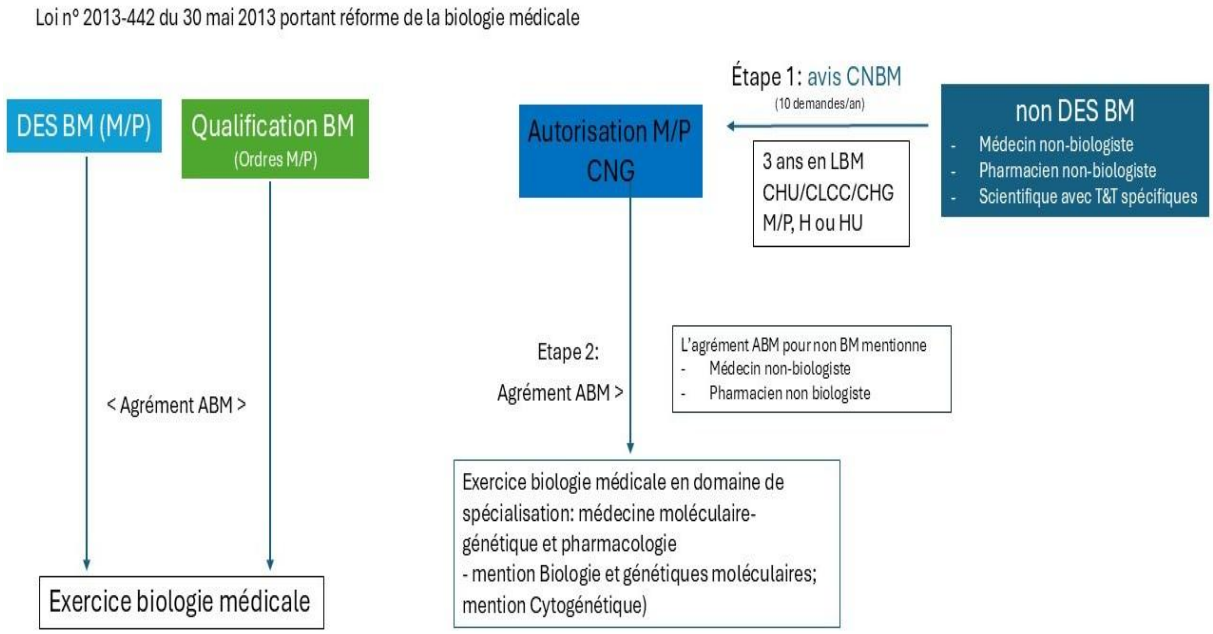
[118] Jusqu'en 2008, il n'était pas possible de se spécialiser en biologie médicale pour un interne de la deuxième moitié du classement à l'ECN. Jusqu'en 2010, il fallait être dans les 70 premiers pourcents du classement pour espérer accéder au DES BM. Entre 2014 et 2022 (à l'exception de l'année 2017), entre 8 % et 16 % des postes de biologie médicale disponibles pour les étudiants en médecine restent vacants chaque année.

[26] En revanche, ce n'est pas le cas pour la pharmacie, puisque tous les postes sont pourvus, la filière récupérant même une partie des postes de médecine, avec 26 postes supplémentaires ouverts pour l'année 2024-2025[119].

[27] Depuis plusieurs années, il existe une nette prédominance des biologistes médicaux pharmaciens, comme en attestent les données démographiques de la profession : en 2021, 69,8 % (n = 6 964) étaient pharmaciens et 30,2 % (n = 3 008) étaient médecins. Parmi l'ensemble des biologistes médicaux, 39,0 % des pharmaciens biologistes (n = 2 719) et 51,7 % (n = 1 557) des médecins biologistes exerçaient en établissements publics hospitaliers (données de l'Ordre National des Pharmaciens, et de l'Ordre National des Médecins, disponibles en juillet 2023).

[28] Globalement, l'effectif des pharmaciens et médecins biologistes est, depuis plusieurs années, en baisse, avec 6 673 pharmaciens biologistes recensés au 31 décembre 2022 et 3 184 médecins actifs selon les données transmises par le Conseil national de l'Ordre des médecins, ce qui porte à 9 857 le nombre de biologistes médicaux en exercice (68 % de pharmaciens contre 32 % de médecins). Depuis 2009, l'effectif de pharmaciens biologiste a ainsi baissé de 16,4 %, ce qui représente une perte de 1314 pharmaciens biologistes. En 2022, 539 postes de biologistes médicaux en centre hospitalier sont vacants.

3 Comment obtenir l'autorisation d'exercice en biologie médicale



Source : mission

[119] Le nombre de postes d'interne en biologie médicale augmente constamment depuis dix ans pour les étudiants en pharmacie, passant de 140 en 2013-2014 à 202 en 2022-2023. Chaque année, la totalité de ces postes sont pourvus, contrairement à ceux proposés aux étudiants en médecine. Sur les 107 proposés en médecine cette année, seuls 77 % ont trouvé preneur, ce qui est le chiffre le plus bas depuis 2013. Au total, le nombre de postes ouverts pour l'internat de pharmacie de biologie médicale est de 228 la rentrée 2023-2024, du fait du transfert des postes non pourvus par les étudiants en médecine. Les principales régions d'affectation sont l'Ile-de-France (12 %), l'Auvergne-Rhône-Alpes (12 %) et la Nouvelle-Aquitaine (10 %).

4 La création d'un statut d'interprétateur scientifique en génomique humaine (ISGH)

[29] Le PPFMG2025 se heurte à un verrou législatif central qui menace la soutenabilité de son développement à moyen terme : seuls les médecins et pharmaciens biologistes (et les praticiens pouvant exercer les fonctions de biologiste médical[120] selon l'article L.6213-2 du CSP) peuvent, en droit français, interpréter et signer un compte-rendu de biologie médicale.

[30] Cette règle, issue de la loi n° 2013-442 du 30 mai 2013[121] portant réforme de la biologie médicale et codifiée aux articles L.6211-1 et suivants du code de la santé publique, a été conçue pour la biologie médicale, publique et privée, avant l'essor de la médecine génomique pour le soin. Elle s'avère profondément inadaptée aux enjeux de la biologie génomique pangénomique, discipline hybride entre la médecine, la bio-informatique et la génétique fondamentale, qui mobilise des compétences scientifiques de haut niveau étrangères au cursus médical classique.

[31] Les délais actuels de rendu ne peuvent être résolues par le seul recrutement de biologistes médicaux, ou les généticiens pouvant exercer la biologie médicale, dont la formation de 10 ans minimum ne correspond pas aux besoins spécifiques de l'analyse pangénomique.

[32] Le processus de dérogation prévu aujourd'hui pour les scientifiques — biologistes, bio-informaticiens, généticiens fondamentaux — qui pourraient constituer pourtant un vivier de recrutement pour l'analyse pangénomique est très lourd et peu opérant. Ces professionnels, qui peuvent occuper des fonctions d'analyse et d'annotation des variants au sein des LBM-FMG sous la supervision d'un praticien, sont exclus du droit à la signature et à la validation finale des comptes-rendus. L'interprétation demeure, en droit, un acte exclusivement médical ou pharmaceutique.

[33] Ainsi, toutes les personnalités scientifiques investies dans le diagnostic (PhD, intervention dans un laboratoire depuis un certain nombre d'années…) non-médecins et non pharmaciens ayant débuté leur exercice après le 13 janvier 2010 sont dans l'impossibilité de demander les agréments délivrés par l'ABM, afin de pouvoir, de nouveau, signer les examens de génétique.

[34] Or, si, notamment, la biologie médicale, la biochimie, l'hématologie, la microbiologie ou encore l'immunologie reposent sur l'application de normes de référence à des paramètres mesurables, activité pour laquelle la formation médicale apporte une valeur ajoutée directe au regard de la clinique, la génomique pangénomique relève d'une autre logique : l'interprétation d'un exome ou d'un génome complet nécessite la maîtrise de la bio-informatique, de la génétique des populations, de la biologie moléculaire, de l'ontologie phénotypique (HPO) et des bases de données de variants (ClinVar, gnomAD, OMIM). Ces compétences sont précisément celles enseignées dans les cursus universitaires en génétique, biologie ou bio-informatique et non seulement dans le DES de biologie médicale.

[35] Le bilan du PFMG2025 au 31 décembre 2025 révèle par ailleurs que moins de 20 % des internes en génétique médicale souhaitent exercer une activité mixte clinico-biologique.

[120] Arrêté du 14 février 2017 fixant la composition du dossier à fournir à la CNBM prévue à l'article L. 6213-12 du code de la santé publique et définissant les domaines de spécialisation mentionnés à l'article R. 6213-1 du même code

[121] La loi du 30 mai 2013 a posé le principe d'une biologie médicale exclusive : seuls peuvent diriger un laboratoire de biologie médicale et signer les comptes-rendus les praticiens titulaires d'un diplôme de médecin ou de pharmacien, complété par un diplôme d'études spécialisées (DES) en biologie médicale (article L.6213-1 du CSP). Ce DES, d'une durée de quatre ans après l'internat, est lui-même accessible uniquement aux médecins et pharmaciens, soit un parcours de formation de dix années minimum après le baccalauréat. Le texte de 2013 n'a pas envisagé le cas de la génomique pangénomique, technologie qui n'était pas encore déployée en routine clinique à cette date.

[36] Le vivier de médecins biologistes susceptibles d'absorber la montée en charge, prévisible au regard de l'extension des indications (DPN, dépistage, maladies communes, pharmacogénétique…) est donc structurellement insuffisant, indépendamment de tout effort de formation. La contrainte est donc juridique, non budgétaire ou pédagogique.

[37] Le Royaume-Uni a résolu ce problème en ouvrant l'interprétation génomique à des scientifiques non-médecins — les *clinical scientists* enregistrés auprès du *Health and Care Professions Council* (HCPC) au Royaume-Uni,[122]. Le NHS en Angleterre dispose ainsi de quelque 2 000 personnels dédiés au *Genomic Medicine Service* pour 810 000 tests génomiques en 2024.

	Modèle britannique (STP)	Modèle français actuel
Prérequis	Licence (Bac+3) en sciences (biologie, génétique, bioinformatique…)	Médecin ou pharmacien (Bac+10 minimum avec DES biologie médicale)
Formation dédiée	3 ans STP rémunéré (Bac+3 → Bac+6) + MSc Clinical Science	DES biologie médicale (4 ans post-internat) — voie médicale exclusive
Diplôme requis	MSc niveau EQF 7, min. 90 sem. pratique clinique intégrée	DES biologie médicale (arrêté du 12 avr. 2017)
Titre protégé	« Clinical Scientist » — enregistrement HCPC obligatoire	Aucun titre non-médical n'est habilité à interpréter
Non-médecins autorisés	Oui — biologistes, bioinformaticiens, généticiens	Non — exclusion réglementaire totale
Nombre (Angleterre)	~2 000 personnels NHS GMS, dont plusieurs centaines de CS	386 biologistes habilités AURAGEN/SeqOIA
Volume tests/an	810 000 (2024)	17 000 (2025)

5 Les pathologistes n'ont pas été réellement associés au PFMG 2025

[38] Les pathologistes ont été sollicités dès la conception du PFMG 2025, notamment lors des réflexions sur l'arrêt progressif de la fixation au formol (FFPE) au profit de la cryopréservation des prélèvements.

[39] Pourtant, malgré leur expertise et leur rôle central dans la gestion des échantillons, ils ne sont pas informés des résultats des examens de pangénomique, alors qu'ils en sont les premiers dépositaires du prélèvement[123], et que la question FFPE *vs* congélation reste d'actualité.

[40] A noter que le DES d'Anatomie et cytologie pathologiques comporte trois ans en laboratoire d'anatomopathologie et que, dans sa phase d'approfondissement, il y a un stage de pathologie moléculaire ou de génétique constitutionnelle ou de génétique somatique des tumeurs. Cette formation atteste d'une compétence reconnue en biologie moléculaire et en génétique, renforçant la légitimité des pathologistes à être pleinement intégrés dans le PFMG 2025, notamment dans l'interprétation pour la génomique tumorale.

[122] Pour les pays-bas, les *klinisch moleculair biologen* aux Pays-Bas sont titulaires d'un master spécialisé et formés en milieu clinique

[123] Une difficulté supplémentaire pour l'examen pangénomique : les prélèvements de plus en plus petits, à l'aiguille, vs exérèse

6 Rendre la médecine génomique attractive auprès des jeunes étudiants de santé

[41] Il convient donc d'engager une réflexion en vue de rendre la médecine génomique attractive, « de pousser les jeunes » vers ces métiers, de valoriser les parcours (visibilité, stages, immersion, communication).

[42] Pour répondre à ces défis, il est essentiel :

- d'intégrer l'éthique et la médecine de précision dès le premier cycle de la formation initiale,
- de développer des dispositifs de formation continue adaptés et partagés entre tous les acteurs (médecins, conseillers en génétique, bio-informaticiens, etc.) ; DPC (Développement Professionnel Continu), avec des modules certifiants, adaptés aux spécificités de chaque profession ; DIU[1] (Diplômes Inter-Universitaires), formations approfondies en génomique, éthique, bio-informatique ; MOOC : formations en ligne, accessibles à tous, avec possibilité de certification[1] ; Ateliers et séminaires : échanges de pratiques, retours d'expérience, mises à jour scientifiques. De façon plus générale les actions de formation continue, pourraient intégrer un volet spécifique "IA en génomique médicale",
- de former les formateurs : sensibiliser les enseignants aux enjeux de la génomique et de l'éthique.

7 La formation pour les métiers non médicaux de la génétique

7.1 La formation des conseillers en génétique (CG) s'appuie sur trois masters

[43] La complexité des interprétations et des informations à délivrer, et par conséquent les besoins en conseil génétique (résultats génétiques incidents, variants de signification inconnue, parcours préventifs…), mais aussi dans un contexte de plus en plus varié (oncologie, neurologie, médecine fœtale, dépistage, prévention…), font que l'analyse pangénomique va demander plus de CG mais aussi de CPG.

[44] En France**,** les premières formations en conseil génétique ont vu le jour à partir de la fin des années 1990 et la profession de conseiller en génétique (CG) a été créée en France en 2004[124] par la loi de santé publique.

[45] La formation initiale des conseillers en génétique est structurée autour de trois masters, mais nécessite une meilleure coordination nationale :

- Master 2 professionnel : sciences de la santé, mention pathologie humaine, spécialité conseil génétique et médecine prédictive (Aix-Marseille Université)
- Master Mention Biologie moléculaire et cellulaire, parcours M2 Conseiller en génétique et médecine prédictive (CGMP) (Université Lyon 1)
- Master Ethique, parcours : Conseil en génétique (Université Paris Cité)

[124] Décret n° 2007-1429 du 3 octobre 2007 relatif à la profession de conseiller en génétique, l'arrêté du 10 avril 2008 relatif à l'autorisation d'exercice de la profession de conseiller en génétique, l'arrêté du 24 mars 2010 fixant les modalités d'exercice de la profession de conseiller en génétique en France pour des ressortissants des états membres de l'Union Européenne. Ces textes, associés à l'arrêté du 23 février 2023, mentionnent le fait que seuls les conseillers en génétique diplômés d'un master français peuvent exercer en France

[46] Après l'obtention du master, il faut, en tant que profession de santé, un décret pour exercer (consultation, prescription…).

[47] Le CG peut par ailleurs s'inscrire dans une quinzaine de DU et DIU (dont l'un est en alternance DIU Maladies cardiaques héréditaires, Nantes, Lyon, Paris).

7.2 La formation des chargés de parcours génomiques est faite par les LBM-FMG

[48] En 2020, la DGOS a financé 24 postes d'*assistants de prescription pour les préindications* dans le champ des maladies rares au travers de financements du Plan National Maladies Rares. En 2022, la DGOS a déployé 51 postes, pour toutes les préindications du PFMG2025 et pour une durée de trois ans. En 2024, la DGOS a décidé de prolonger le financement des postes arrivant au terme des trois ans de contrat pour une durée de 12 mois renouvelable.

[49] Les financements des CPG transitent par les LBM-FMG et le nombre de répartition de postes est relativement similaire sur les périmètres de SeqOIA et d'AURAGEN. SeqOIA distingue les CPG dans des établissements en dehors du GCS (715k€) et ceux dans des établissements au sein des GCS (705k€). Pour AURAGEN, le montant est de 1,375 M€. Ce sont des budgets pour leur recrutement, sans budgets de formation.

[50] Leur mission principale est de faciliter le parcours des examens pangénomiques pour les préindications du PFMG :

- Préparation des dossiers-patients pour la présentation aux RCP-PFMG d'amont, participation aux RCP, rédaction des comptes rendus,
- Convocations des patients et de leurs familles pour la consultation et le prélèvement,
- Consultation en génétique et signature du consentement (pour les profils CG),
- Saisie des données des dossiers des données-patients dans les outils de e-prescription,
- Suivi des données-patients de la première consultation jusqu'au compte-rendu de biologie médicale,
- Suivi des indicateurs pour l'évaluation médico-économiques des préindications.

[51] La formation des CPG est aujourd'hui effectuée par les LBM-FMG, à l'utilisation des outils de prescription et aux différents circuits. Nonobstant une attestation d'études universitaires (AEU) de 50 heures de cours dispensés à AURAGEN, il n'existe pas de formation académique pour les chargés de parcours génomique, ou les personnes souhaitant le devenir, leur permettant d'élargir leurs compétences dans le champ de la génétique et de la génomique.

7.3 La formation en bio-informatique, disparate, est faite en situation de travail

[52] La mission a eu connaissance du MOOC Big, bio-informatique pour la génétique médicale, l'interprétation clinico-biologique et les bases de données génotype/génotype.

[53] Il s'agit d'une formation non certifiante, hébergée par France Universités Numérique (FUN), libre accès (même si le MOOC fait partie d'une UE de master de bio-informatique à l'Université Grenoble Alpes).

[54] Un diplôme universitaire de l'Université de Bourgogne, forme 20 personnes par an en bio-informatique appliquée au génome[125].

[55] Enfin la mission constate l'hétérogénéité des formations : l'absence de formation standardisée et certifiante à grande échelle complique la reconnaissance des compétences et la mobilité professionnelle.

[125] Public cible : Professionnels en reconversion, étudiants en biologie ou informatique, et personnels des LBM-PFMG. Atout : Permet une montée en compétence ciblée, mais reste d'une capacité limitée face aux besoins nationaux.

ANNEXE 12 : GOUVERNANCE DU PFMG-V2

ANNEXE 12 : GOUVERNANCE DU PFMG-V2 163
1 LE CONSEIL STRATEGIQUE INTERMINISTERIEL 164
2 LE COMITE SCIENTIFIQUE NATIONAL-FMG (CSN-FMG) 164
3 L' INTERNATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD (ISAB) 165
4 REFORME DU COMOP ET CONTRACTUALISATION DES PERFORMANCES 165
5 LE COMITE DE PILOTAGE DES DONNEES (CPD) 166
6 LE SECRETARIAT GENERAL DU PFMG (SG-PFMG) : INCARNER LA COORDINATION 167
7 GARANTIES D'INDEPENDANCE AU SEIN DE LA DNIRS ET LE FINANCEMENT 169

1 Le conseil stratégique interministériel

[1] La composition du Conseil stratégique interministériel serait issue de trois collèges avec des invités permanents :

- Collège 1 — Administrations centrales (7) : DNIRS (co-tutelle principale, héberge le SG-PFMG), DGOS (dotations LBM-FMG, contrats d'objectifs), DGS (éthique, bioéthique, autorisations), DGRI (lien recherche), DSS (trajectoire nomenclature, architecture tarifaire), DGE (filière industrielle, souveraineté technologique)
- Collège 2 — Opérateurs et agences (4) : Inserm (promoteur projets pilotes, co-tuteur CAD, 1+MG), ABM (données d'activité laboratoires régionaux, encadrement éthique), INCa (oncologie génomique, Stratégie décennale, MULTISARC), CNAM (soutenabilité financière, nomenclature,)
- Collège 3 — Fédérations hospitalières (5) : FHF (CHU, prescripteurs majoritaires, LBM-FMG), FHP, FEHAP, Unicancer (CLCC, préindications cancers, MULTISARC)
- Invités permanents : SG-PFMG, Président CSN, Président CPD/ORAD, représentant associations de patients ; HAS et CNIL

[2] Fréquence : réunion annuelle ordinaire (co-présidée par les ministres de la Santé et de la Recherche) avec possibilité de session extraordinaire. Le SG-PFMG assure le secrétariat

2 Le Comité Scientifique National-FMG (CSN-FMG)

Composition et recrutement

[3] Le CSN-FMG serait composé de 15 à 20 membres titulaires, nommés par arrêté conjoint des ministres chargés de la Santé et de la Recherche pour un mandat de quatre ans, renouvelable une fois. Sa composition équilibrerait :

- Cliniciens spécialistes des préindications prioritaires (génétique médicale, oncologie, neurologie, pédiatrie) : 6 membres
- Biologistes médicaux et bio-informaticiens : 4 membres
- Experts en données de santé, IA médicale et sciences omiques : 3 membres
- Représentants de patients (associations agréées) : 2 membres
- Économiste de la santé et juriste en droit de la santé : 2 membres

[4] Les membres ne pourraient exercer simultanément de responsabilité opérationnelle au sein des LBM-FMG, du CAD ou du CRefIX, afin de garantir leur indépendance. Les règles de déclaration des conflits d'intérêts s'aligneraient sur celles de la HAS.

Missions et attributions

[5] Le CSN-FMG exercerait trois fonctions principales distinctes de celles de la HAS :

- Fonction d'orientation scientifique prospective : élaboration d'un avis annuel sur les technologies émergentes susceptibles d'être intégrées au PFMG (séquençage long-read, épigénomique, pharmacogénomique, dépistage néonatal génomique) ; définition d'une feuille de route technologique quinquennale soumise au Conseil stratégique.
- Fonction de validation des préindications en amont : le CSN instruirait les dossiers de nouvelles préindications avant leur transmission à la HAS pour évaluation médico-économique, permettant ainsi de séparer la validation de la pertinence clinique de l'évaluation de l'efficience économique.
- Fonction de surveillance de la qualité scientifique : revue annuelle des indicateurs de qualité des LBM-FMG (délais de rendu, taux de variants de signification incertaine, taux d'échec FFPE, harmonisation inter-LBM des pipelines bioinformatiques) ; émission de recommandations opposables sur l'accréditation ISO 15189.

[6] Les avis du CSN seraient rendus publics dans un délai de trois mois suivant leur adoption, assortis de la position minoritaire des membres dissidents le cas échéant.

3 L' International Scientific Advisory Board (ISAB)

Nature et positionnement

[7] ISAB constituerait une instance d'évaluation externe indépendante, sans pouvoir de décision mais à fort pouvoir de signal. Son rapport quinquennal serait transmis au Conseil stratégique et aux instances de gouvernance et rendu public intégralement. Il ne serait pas subordonné à la DGOS ou à la DGRI : son secrétariat serait assuré par une entité tierce (HCERES ou équivalent).

Composition

[8] Le ISAB réunirait 8 à 10 experts internationaux, choisis pour leur expertise dans la mise en œuvre de programmes nationaux de médecine génomique comparables, et ne pouvant entretenir de liens contractuels avec les structures du PFMG au cours des trois années précédant leur nomination :

- Deux représentants de programmes nationaux de référence (Genomics England, GMS ou GenomDE)
- Un expert en gouvernance des données de santé à l'échelle européenne (1+MG, GDI)
- Un économiste de la santé spécialisé en évaluation des technologies génomiques
- Un bioéthicien
- Un représentant des organisations de patients au niveau européen
- Deux cliniciens-chercheurs reconnus en génomique médicale, hors système français

Calendrier et méthodologie d'évaluation quinquennale

[9] La revue quinquennale s'articulerait en trois phases sur une durée de douze mois :

- Phase 1 (mois 1-4) : collecte documentaire exhaustive (rapports d'activité, données financières consolidées, indicateurs de performance des LBM-FMG, données Seqogen, résultats des projets pilotes), auditions des parties prenantes (DGOS, DGRI, LBM-FMG, CAD, CRefIX, équipe de coordination, associations de patients, CNAMTS, HAS)
- Phase 2 (mois 5-9) : analyse comparative internationale, rédaction du rapport préliminaire, consultation contradictoire des acteurs auditionnés
- Phase 3 (mois 10-12) : finalisation du rapport, présentation en séance publique, transmission aux destinataires institutionnels et publication intégrale

[10] Le rapport quinquennal se prononcerait obligatoirement sur : (i) le degré d'atteinte des objectifs du PFMG, (ii) la soutenabilité du modèle de financement, (iii) les adaptations nécessaires du périmètre clinique, (iv) le positionnement de la France dans l'écosystème européen 1+MG, et (v) les recommandations pour la période quinquennale suivante, assorties d'indicateurs de suivi.

4 Réforme du COMOP et contractualisation des performances

[11] Le COMOP réformé se concentrerait exclusivement sur le pilotage opérationnel, à partir d'un tableau de bord trimestriel consolidé transmis au Conseil stratégique. Sa composition serait resserrée aux responsables des infrastructures et aux représentants DGOS/DGRI, à l'exclusion des pilotes de groupes de travail thématiques (qui relèveraient du CSN pour les questions scientifiques.

[12] Des contrats d'objectifs et de moyens quadriennaux seraient conclus entre l'État et chacune des infrastructures (AURAGEN, SeqOIA, GIP-CAD, CRefIX), définissant des cibles de performance avec

mécanismes de modulation des dotations. Ces contrats seraient évalués annuellement par le COMOP et quinquennalement par le SAB.

5 Le Comité de Pilotage des Données (CPD)

[13] La gouvernance actuelle du PFMG2025 traite les données génomiques comme relevant exclusivement du périmètre du GIP-CAD, laissant les LBM-FMG dans un rôle de simples producteurs de séquences sans responsabilité formelle dans la chaîne de gouvernance des données. Cette conception est doublement erronée.

[14] D'une part, AURAGEN et SeqOIA sont les détenteurs primaires des données brutes (fichiers BAM, VCF, comptes-rendus biologiques) et des métadonnées de prescription : toute politique de gouvernance des données qui ne les engage pas contractuellement est vouée à rester lettre morte, comme l'illustrent les circuits parallèles de transfert non validés par la gouvernance du PFMG.

[15] D'autre part, les LBM-FMG sont directement exposés aux obligations du RGPD, du futur Règlement européen sur l'espace européen des données de santé (EHDS) et du règlement IVDR pour leurs analyses en biologie médicale : leur marginalisation dans les instances de gouvernance des données crée un angle mort réglementaire majeur.

Composition

[16] Le CPD serait une instance mixte, pilotée par un représentant du futur Organisme Responsables de l'Accès aux Données (ORAD), réunissant :

- Le Directeur général du GIP-CAD (co-président)
- Un représentant de direction de chacun des deux LBM-FMG (AURAGEN et SeqOIA), co-présidents
- Un délégué à la protection des données (DPO) désigné conjointement pour le périmètre PFMG
- Un représentant du CRefIX (normes et référentiels bioinformatiques)
- Un juriste expert en droit des données de santé (RGPD, EHDS, IVDR)
- Un représentant du nœud français GDI (Genomic Data Infrastructure), pour assurer l'articulation avec l'infrastructure fédérée 1+MG
- Deux représentants du CSE du CAD (experts éthique et sécurité informatique) en qualité d'observateurs permanents
- Le directeur technique de la taskforce IA du PFMG2, chargé des missions 5 et 6 (gouvernance algorithmique et données d'entraînement), avec voix consultative sur les missions 1 à 4

Missions

[17] Le CPD exercerait six missions distinctes de celles du CSE du CAD, lequel conserve sa fonction de validation des projets de recherche :

- Définir et tenir à jour le schéma directeur des flux de données entre les LBM-FMG et le CAD (formats, protocoles de transfert sécurisé, fréquence, conditions de pseudonymisation), en distinguant les flux soin et les flux recherche. Ce schéma constituerait un document opposable intégré aux conventions de transfert.
- Arbitrer les conflits de souveraineté des données entre les LBM-FMG et le CAD (notamment les questions relatives à la conservation des données brutes de séquençage, aux droits de réanalyse et aux conditions d'accès différencié par type d'acteur) et émettre des décisions contraignantes transmises au COMOP.
- Assurer la veille réglementaire RGPD/EHDS/IVDR applicable à l'ensemble du dispositif, y compris aux traitements réalisés au niveau des LBM-FMG (interprétation biologique assistée par IA, base de connaissances CADmos), et produire un rapport annuel de conformité soumis au COMOP.

- Coordonner le positionnement du CAD comme nœud national de l'infrastructure GDI dans le cadre de l'initiative 1+MG, en s'assurant que les protocoles d'échange de données entre les LBM-FMG et le niveau européen respectent les conditions d'accès définies par la gouvernance française, notamment pour les données de maladies rares susceptibles d'être partagées dans le cadre d'ERDERA.
- Exercer la gouvernance des algorithmes IA déployés dans le pipeline génomique du PFMG : en lien avec la taskforce IA et le CRefIX, le CPD tiendrait un registre des briques algorithmiques en production dans les LBM-FMG (DRAGEN/Illumina pour le variant calling, SeqOne DiagAI pour la priorisation tertiaire, outils d'extraction HPO type HUGO-RD…) et veillerait à leur qualification au regard du Règlement sur les Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (IVDR) et du Règlement sur l'Intelligence Artificielle (RIA). Il définirait une politique de diversification fournisseurs (maintien de pipelines open source BWA/GATK via CRefIX en parallèle de DRAGEN pour prévenir le risque de lock-in fournisseur unique), instruirait les dossiers de qualification MDR/IVDR de classe C/D soumis par la taskforce, et piloterait les éventuelles candidatures au bac à sable réglementaire ANSM-DM-IA prévu à l'article 58 du RIA. Ce rôle de gouvernance algorithmique constitue une fonction essentielle, absente de toute instance existante du PFMG.
- Définir les conditions d'accès aux données d'entraînement et d'évaluation des modèles IA du PFMG : les projets nécessitent un accès aux données génomiques et médico-administratives agrégées dans des conditions distinctes des projets de recherche classiques, il s'agit de données utilisées pour entraîner ou évaluer des modèles opérationnels, et non pour répondre à une question de recherche ponctuelle. Le CPD définirait un régime d'accès spécifique pour les données d'entraînement IA souverain, incluant les conditions de pseudonymisation renforcée, les modalités de partage dans des bulles sécurisées conformes RGPD/EHDS, et les critères d'ouverture aux acteurs privés partenaires (SeqOne et homologues) dans le cadre de marchés publics PFMG2, en articulation avec la politique d'achats innovants dans ce domaine

[18] Le CPD se réunirait mensuellement en formation restreinte (directeurs des trois institutions co-pilotes + DPO) et trimestriellement en formation plénière. Ses décisions relatives aux flux de données seraient publiées dans un registre accessible aux équipes de recherche via le portail du CAD, afin de garantir la prévisibilité des conditions d'accès.

[19] Par ailleurs, il conviendrait de créer un comité de liaison avec les industriels pour définir les services attendus concernant les données et leur valorisation, capitaliser sur les investissements publics et structurer une offre lisible, dans un environnement dynamique de soutien à l'innovation.

6 Le Secrétariat général du PFMG (SG-PFMG) : incarner la coordination

[20] Aucune des cinq instances décrites aux sections 3.1 à 3.5 n'a vocation à "tenir le fil" du PFMG au quotidien. Le Conseil stratégique fixe le cap politique semestriellement ; le CSN oriente la science ; le ISAB évalue à intervalles quinquennaux ; le CPD gouverne les données ; le COMOP suit les performances contractuelles. Mais la conduite opérationnelle du plan est nécessaire pour assurer la coordination inter-instances, représenter le PFMG à l'international, assurer la mémoire institutionnelle, préparer les arbitrages à soumettre au Conseil stratégique, et répondre quand une question urgente se pose.

[21] Aujourd'hui, cette fonction incombe à l'équipe de coordination, qui l'exerce sans ancrage juridique propre depuis la dissolution d'Aviesan en 2024, sous convention informelle avec l'Inserm qui en assure l'hébergement administratif. Cette situation de prestation de fait, sans contrat de performance ni budget propre identifiable, est à la fois fragile pour les agents concernés et illisible pour les partenaires nationaux et internationaux qui cherchent un interlocuteur unique du PFMG.

[22] Dans ce contexte, la mission relève que la ministre de la Santé Stéphanie Rist a annoncé la création d'une direction d'administration centrale unique rassemblant recherche, innovation et

numérique en santé Cette future direction que l'on désignera ici DNIRS (Direction du Numérique, de l'Innovation et de la Recherche en Santé) est appelée à fusionner le pôle recherche et innovation de la DGOS, la Délégation au Numérique en Santé (DNS), l'activité usage secondaire des données de la DREES, et à intégrer l'Agence de l'Innovation en Santé (AIS).

[23] Cette recomposition institutionnelle constitue précisément un cadre d'accueil naturel du SG-PFMG et à ce titre il est proposé de rattacher le Secrétariat général du PFMG à la DNIRS comme entité fonctionnelle dédiée, dotée d'une ligne budgétaire propre et d'un mandat explicitement délimité.

[24] Ce choix présente cinq avantages structurels :

- Cohérence avec la réforme en cours : Le périmètre de la future direction recherche, innovation, numérique en santé, usage secondaire des données recouvre précisément les fonctions transversales du PFMG. Rattacher le SG-PFMG à la DNIRS revient à inscrire la coordination du PFMG dans la trajectoire institutionnelle déjà engagée,
- Tutelle directe sur les dossiers critiques du PFMG. La DNIRS absorbera le bureau RI1 de la DGOS, qui est aujourd'hui l'interlocuteur ministériel des LBM-FMG, du CAD et du CRefIX, et pilotera les conventions de dotation. En logeant le SG-PFMG au sein de cette direction, on évite la dualité actuelle entre une équipe de coordination sans pouvoir budgétaire et des bureaux ministériels sans capacité d'animation scientifique : la DNIRS portera les deux.
- Mutualisation des fonctions support. Le SG-PFMG bénéficierait d'emblée des capacités juridiques, budgétaires, RH et informatiques mutualisées de la DNIRS.
- Synergies avec l'usage secondaire des données. Au regard des compétences dans le domaine des données de santé transférées à la nouvelle direction la proximité institutionnelle entre le SG-PFMG, permettrait de mieux articuler en temps réel la politique de données génomiques avec la politique nationale d'accès aux données de santé (Health Data Hub, SNDS).
- Crédibilité budgétaire. La DNIRS sera une direction d'administration centrale identifiée dans la nomenclature budgétaire. L'inscription du budget du SG-PFMG au sein de son enveloppe[126] bénéficiera de la légitimité ministérielle que n'offrait pas le rattachement Aviesan, dont la dissolution a précisément illustré la fragilité institutionnelle de ce type d'hébergement informel.

Les missions

[25] Le mandat du SG-PFMG serait relatif à l'animation, la synthèse, la représentation et à la coordination du PFMG :

- Secrétariat du Conseil stratégique et du CSN : préparation des ordres du jour, relevés de décisions, suivi de l'exécution des mandats, publication des avis.
- Représentation internationale unique : interlocuteur désigné auprès des partenaires MoU (Genomics England, GMS, Danish National Genome Center, Hartwig Medical Foundation) et des instances européennes (groupes de travail 1+MG, projets GDI, ERDERA, JA-PCM, Commission européenne).
- Rapport d'activité annuel public du PFMG, consolidé depuis les contributions du COMOP, du CPD et du CSN.
- Animation du réseau des chargés de parcours génomique et des groupes de travail transversaux (formation, éthique/SHS, communication), sans en détenir le pilotage scientifique.
- Constitution du dossier de renouvellement quinquennal soumis au SAB, coordination des consultations contradictoires et synthèse des recommandations à l'attention du Conseil stratégique.
- Articulation avec les plans ministériels ou stratégies en lien avec le PFMG (en particulier PNMR4, la stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021-2030 et le plan ministériel 2022-2026 pour la

[126] Sur une ligne dédiée au sein du programme 204

procréation, l'embryologie et la génétique humaines) et les agences en charge de ces sujets l'INCa, l'ABM.

7 Garanties d'indépendance au sein de la DNIRS et le financement

[26] Le rattachement à la DNIRS ne doit pas se traduire par une subordination hiérarchique du secrétaire général au directeur de la DNIRS pour les actes relevant du mandat du PFMG, il y aurait sinon un risque de recréer la tutelle de fait que la mesure 14 a tenté, sans succès, de contenir via Aviesan.

[27] Pour prévenir ce risque, le secrétaire général du PFMG serait nommé par arrêté conjoint des ministres de la Santé et de la Recherche, sur proposition du Conseil stratégique, pour un mandat de cinq ans, renouvelable une fois ; il rendrait compte au Conseil stratégique et non au seul directeur de la DNIRS.

[28] Il ne pourrait être membre du CSN, du SAB, du CPD ni du COMOP, et ne pourrait avoir exercé de responsabilité exécutive dans un LBM-FMG, au GIP-CAD ou au CRefIX au cours des trois années précédant sa nomination.

ANNEXE 13 : RECONSTITUTION BUDGETAIRE DES PROPOSITIONS DES PERSONNALITES QUALIFIEES ET ANALYSE DE LEUR SOUTENABILITE

[1] La présente annexe vise à reconstituer les enveloppes budgétaires PFMG2 proposées par les personnalités qualifiées par destination et analyser leur soutenabilité opérationnelle au regard du déficit structurel en biologistes interprétateurs

[2] **Enveloppes budgétaires proposées par les personnalités qualifiées**

[3] Avertissement méthodologique : Le Tableau 1 du Tome 3 projette la trajectoire de volumes et de coûts de séquençage (maladies rares, cancérologie et oncogénétique confondues) sur 2022–2031. Elle intègre la baisse des coûts observée dans le cadre de Seqogen en la prolongeant sur la période 2025-2031. Les volumes sont exprimés en trios, mais le coût est calculé sur la base du génome solo cas index uniquement, conformément à l'intitulé explicite du tableau (« coût des génomes « solo » cas index »).

[4] Le mix d'indications retenu est identique à celui observé dans le cadre du PFMG 2025 : 80 % maladies rares/anomalies du développement (2 571,5 €/trio Seqogen 2025) et 20 % cancérologie (4 656 €/trio), soit un coût moyen pondéré de 2 988 €/trio en 2025.

Tableau 3: Enveloppes budgétaires 2027-2031 par destination proposées par les personnalités qualifiées

Destination	2027	2028	2029	2030	2031	Total 5 ans	Nature
Séquençage cas index LBM-FMG (÷3)	55,1	55,2	54,5	53,2	51,4	269,3	Fonctionnement.
Achats machines LBM-FMG	0	2,0	0	0	2,0	4,0	Investissement
Génome prénatal (DPN — trajectoire centrale)	11,1	12,2	13,0	13,2	NC	~49,5	Fonctionnement
Chargés de parcours génomiques	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	17,5	Fonctionnement
Numérisation parcours	1,5	1,5	—	—	—	3,0	Investissement
VSI — séquençage complémentaire	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	5,0	Fonctionnement
VSI — achat machines long read	2,4	—	—	—	—	2,4	Investissement
Double interprétation pharmacogénétique.	0,2–0,9	0,2–1,0	0,2–1,1	0,2–1,2	0,3–1,3	~1–5	Conditionnel
Dépistage néonatal (DNNg .)	10,0	24,0	24,0	—	—	63,0*	Conditionnel

Destination	2027	2028	2029	2030	2031	Total 5 ans	Nature
CAD 2.0	17,3	18,1	18,6	9,0	20,0	93,0	Invest. /Fonct.
IA (5 ans / 10 ans : 32 M€)	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	16,0	Fonctionnement
Structures transversales (Dir., BI, CRefIX, ANR)	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	23,0	Fonctionnement
Cotisation EDIC / 1+MG	0,4	0,6	1,0	1,2	1,6	4,8	Fonctionnement
Évaluation (Seqogen)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,7	Fonctionnement
TOTAL HORS DNNg	**~100**	**~102**	**~99**	**~89**	**~87**	**~519**	
TOTAL AVEC DNNg	**~110**	**~126**	**~123**	**~89**	**~87**	**~582**	

Source : Tome 3 du rapport

[5] **Analyse critique de soutenabilité : le facteur limitant de l'interprétation biologique**

[6] Il n'appartenait pas aux inspections générales, qui n'en avaient pas la compétence, d'évaluer la pertinence des propositions scientifiques et médicales des personnalités qualifiées, mais la présente analyse croise les données du bilan avec les enveloppes budgétaires du Tome 3 pour évaluer la soutenabilité de chaque destination de financement.

[7] En effet, le Bilan PFMG2025 identifie sans équivoque la contrainte en biologistes interprétateurs comme le facteur limitant structurel du plan. Cette contrainte, présente dès le démarrage en 2019, s'est aggravée avec la montée en charge et risque de devenir rédhibitoire pour PFMG2 si les hypothèses de volume proposées sont maintenues sans traitement préalable.

[8] Pour rappel, au 31 décembre 2025, 386 biologistes sont habilités sur AURAGEN et/ou SeqOIA :

[9] 277 pour les maladies rares et l'oncogénétique (126 AURAGEN, 171 SeqOIA, dont 20 sur les deux LBM-FMG)

[10] 113 pour la cancérologie (40 AURAGEN, 76 SeqOIA, dont 3 sur les deux LBM-FMG)

[11] Progression marginale depuis novembre 2024 : +20 biologistes en 14 mois (366 → 386), soit un rythme d'accroissement de ~1,4/mois

[12] Point de vigilance. La majorité des interprétateurs sont des biologistes médicaux exerçant à titre principal dans des CHU ou établissements de santé et contribuant au PFMG à temps partiel. Le stock de 386 habilités ne reflète pas un stock d'ETP dédiés. L'absence de données sur les volumes d'actes par biologiste empêche d'établir une charge individuelle réelle.

[13] Il convient de rappeler les contraintes juridiques déterminantes suivantes :

- Monopole des praticiens biologistes médicaux (médecins ou pharmaciens avec spécialité biologie médicale) pour l'interprétation et la signature des comptes-rendus — à l'exclusion des scientifiques, pathologistes et conseillers en génétique.
- Mobilisation difficile des biologistes de laboratoire privé, non autorisée par les conventions actuelles.
- Moins de 20 % des internes du DES de génétique médicale se déclarent intéressés par une future activité mixte clinico-biologique, avec une tendance au recentrage sur l'activité clinique exclusive.

- Pour plusieurs préindications à faible file active, l'expertise repose sur un nombre très restreint de biologistes, concentrés sur le périmètre d'un seul LBM-FMG créant une vulnérabilité fonctionnelle majeure.

[14] Dès lors, les conséquences opérationnelles suivantes ont été documentées par la mission

- Délais de rendu jugés excessifs pour les maladies rares, reconnus comme frein à l'élargissement du périmètre du plan.
- En cancérologie, les prescriptions représentent seulement 26 % de la cible attendue, en partie imputable aux délais d'interprétation.
- Contournement du plan par les prescripteurs : recours aux grands panels et à l'exome hors PFMG2025, financés via le RIHN, avec risque de non-transfert des données au CAD.

[15] Au vu de ces éléments, la mission recommande précisément la création de postes d'interprétateurs scientifiques en génétique humaine (ISGH) pour maintenir une capacité de séquençage suffisante

[16] **Les personnalités qualifiées projettent une croissance des volumes de 73 554 trios en 2027 à 114 471 en 2031, soit une augmentation de +56 % en 5 ans. Cette trajectoire suppose implicitement une capacité d'interprétation proportionnelle, hypothèse que le bilan actuel invalide.**

[17] Incompatibilité structurelle. Au rythme constaté d'accroissement du vivier (+20 biologistes en 14 mois), le stock d'habilités atteindrait au mieux ~420–440 en 2027 et ~460–480 en 2031, soit une progression de +25 % environ. La demande d'interprétation croît quant à elle de +56 % sur la même période. Le déficit s'aggrave mécaniquement, indépendamment des investissements en séquençage.

[18] Cette confrontation produit des observations spécifiques par destination budgétaire :

- Séquençage diagnostique (~269 M€ sur 5 ans)

[19] L'enveloppe de séquençage est sous-déterminée sans résolution préalable du goulot d'interprétation. Augmenter les volumes de séquençage sans capacité d'interprétation correspondante allongera mécaniquement les délais de rendu et dégradera la qualité de service, renforçant l'incitation au contournement hors-plan.

[20] Point critique : le Tome 3 ne chiffre pas les besoins en ETP d'interprétation associés à la trajectoire projetée. Cette absence constitue une lacune analytique majeure.

[21] Estimation d'ordre de grandeur indicative : sur la base d'une hypothèse de ~300–350 ETP nécessaires à l'horizon 2031 (estimation issue de travaux IGAS/IGÉSR) contre ~115 ETP sur trajectoire actuelle, le déficit structurel serait de l'ordre de 200–235 ETP non financés et non formés.

- Génome prénatal (~49 M€ sur 4 ans)

[22] Cette nouvelle pré-indication génèrera une demande d'interprétation supplémentaire non quantifiée. Le génome prénatal requiert une expertise clinico-biologique spécifique (génétique fœtale, médecine fœto-maternelle, interface CPDPN). Les biologistes actuellement habilités ne sont pas nécessairement qualifiés pour cette indication.

[23] Risque : démarrage au 1er janvier 2027 incompatible avec le délai de formation et d'habilitation des biologistes dédiés au DPN, a fortiori dans le contexte de vivier insuffisant.

- Double interprétation pharmacogénétique (~1–5 M€ conditionnels)

[24] Chaque acte de double interprétation mobilisera un second biologiste sur un champ de compétence distinct (pharmacogénétique). Dans un contexte de pénurie globale, cette mesure aggrave la tension sur le vivier existant sans création de capacité nouvelle.

- Dépistage néonatal génomique (63 M€ conditionnels)

[25] Cette mesure est incompatible avec les capacités d'interprétation actuelles à l'horizon proposé (2028–2029). Séquencer 60 000 nouveau-nés impliquerait un volume d'interprétation sans commune mesure avec l'activité actuelle (~52 500 trios en 2025, toutes indications confondues). L'absence de plan de formation dédié et de statut professionnel adapté rend ce scénario irréaliste à court terme.

- Dépistage jeunes adultes (7,8 M€)

[26] Ce poste repose sur des individus dont le génome est séquencé dans un cadre mixte soin/recherche. La composante recherche (sans interprétation médicale pour les sujets sains CONSTANCES) allège partiellement la charge. Toutefois, la restitution des résultats aux sujets positifs mobilisera également des biologistes interprétateurs.

Tableau 4: Matrice de soutenabilité par destination

Destination (enveloppe 5 ans)	Niveau de risque	Facteur limitant principal	Condition de soutenabilité
Séquençage diagnostique (~269 M€)	ÉLEVÉ	Goulot d'interprétation : ~200–235 ETP manquants d'ici 2031	Résolution préalable de la contrainte RH (statut, formation, rémunération)
Génome prénatal (~50 M€)	ÉLEVÉ	Expertise DPN spécifique, biologistes non formés, délais CPDPN	Programme de formation dédié DPN ; délai de démarrage réaliste
Chargés de parcours (17,5 M€)	MODÉRÉ	Hétérogénéité des profils ; absence de formation dédiée	Création d'un cadre de formation et d'un référentiel métier
Double interprétation pharmacogénétique	ÉLEVÉ	Consomme du temps biologiste sans créer de capacité nouvelle	Subordonner à l'accroissement préalable du vivier
DNNg (63 M€ .)	TRÈS ÉLEVÉ	Volume incompatible avec le vivier actuel et projeté	Non soutenable à l'horizon 2028 sans réforme réglementaire majeure
CAD 2.0 (93 M€)	FAIBLE	Enjeu technique et financier ; indépendant du vivier biologistes	Calendrier de développement et gouvernance
IA — Axe 5 (32 M€/10 ans)	FAIBLE à MODÉRÉ	L'IA d'aide à l'interprétation peut réduire la charge biologiste	Conditionner le déploiement à une validation clinique et une intégration aux LBM-FMG
CRefIX, structures transversales (23 M€)	FAIBLE	Indépendant du goulot d'interprétation	Maintenir les missions d'évaluation technologique

[27] Au vu de ces éléments, la mission recommande donc de subordonner l'extension des indications proposée à l'élargissement du panel des interprétateurs.

LISTE DES PERSONNES RENCONTREES

Cabinets

Ministère du travail, de la santé, des solidarités et des familles

Sébastien Delecluse, conseiller santé

Ministère de la santé et de l'accès aux soins

Olivier Palombi

Marc Penaud, conseiller spécial

Emmanuel Touzé, conseiller Enseignement supérieur et recherche

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche

Emmanuel Touzé, conseiller spécial médical

Directions d'administration centrale

Direction générale de l'économie (DGE)

Romane Spinardi, chef de projet équipe santé

Damien Caillou, directeur de projet santé

Direction générale de l'offre de soins (DGOS)

Philippe Morlat

Vincent Vauchel

Julie Lagrave

Azalis Le Masne

Marc Bardou

Audrey Cormerois

Olivia Branco, bureau du financement

Direction générale de la recherche et de l'innovation (DGRI)

Laurent Crouzet

Catherine Le Chalony

Nacer Boubenna

Véronique Paquis

Direction générale de la santé (DGS)

Laurent Butor, adjoint à la sous-direction, politique des produits de santé et qualité des pratiques et des soins

Line Legrand, cheffe du bureau qualité des pratiques et recherche médicale

Ursula Nicolaï, cheffe du bureau bioéthique, éléments et produits du corps humain
Stéphanie Sahuc-Depeigne, bureau bioéthique, éléments et produits du corps humain

Délégation du numérique en santé (DNS)
Héla Ghariani, co-responsable du numérique en santé

Autorité administrative indépendante

Agence d'innovation en santé, SGPI
Charles-Edouard Escurat, directeur général
Anne Jouvenceau, coordinatrice des stratégies d'accélération « Biothérapies – bioproduction » et « Maladies infectieuses émergentes et risques NRBC »
Laetitia Gambotti– Responsable de l'accélération des process réglementaires et de l'accès au marché

Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH)
Pauline Renaud, directrice Data
Sandra Steunou, directrice adjointe Data
Delphine Hocquette, statisticienne
Joëlle Dubois, Directrice *Classifications, Information Médicale et Modèles de financement*

Haute Autorité de santé (HAS)
Lionel Collet, président
Alexandre Fonty, directeur de cabinet
Cédric Carboneil
Michèle Morin-Surocca, directrice de projet, responsable de la mission rapport d'analyse prospective

Opérateurs

Agence de la biomédecine (ABM)
Marine Jeantet, directrice générale
Michel Tsimaratos, PU-PH, directeur adjoint
Marc Destenay, directeur général adjoint chargé des ressources

Agence nationale de la recherche (ANR)
Daniela Fioriani, direction France 2030
Philippe Bouvet, responsable du département Biologie santé
Cécile Schou, directrice de cabinet

Banque publique d'investissement (BPI)
Rosalie Maurisse, responsable de la santé, direction de l'expertise
Thibault Ganancia, santé numérique et prévention

INCa
Norbert Ifra, président
Nicolas Scotté, directeur général
Bruno Quesnel, directeur du pôle recherche et innovation
Sophie Le Ricousse, responsable du département biologie/transfert/innovation, représentante INCa au PFMG
Jérôme Viguier, conseiller médical

Organismes nationaux de recherche

CEA
Vincent Lebon, directeur adjoint de la Direction de la Recherche Fondamentale
Reiner Veitia, directeur de l'institut JACOB

CNRS
André Le Bivic, directeur de l'institut des sciences biologiques

Inserm
Didier Samuel, président
Franck Lethimonnier, directeur ITMO Technologie pour la santé
Emmanuelle Génin, directrice de l'Institut Thématique Inserm de Génétique, Génomique et Bio-informatique, responsable scientifique du projet pilote POPGEN, représentante de l'Inserm au COSUI du PFMG
Christelle Delas, cheffe de projet, Pôle recherche clinique
Jean-Jacques Kiladjian, Pôle de recherche clinique

Agence des programmes de recherche en santé
Franck Mouthon, directeur exécutif

Inria
Bruno Sportisse, président directeur général
Philippe Gesnouin, responsable santé numérique

Etablissements de santé

Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP)
Antoine Vieillard Baron, directeur médical de la stratégie de transformation
Arnaud Pouillot, directeur référent sur les plateaux et projets de biologie (DST)

Hospices civils de Lyon
Raymond Le Moign, directeur général
Bergamote Dupaigne, directrice de la stratégie
Anne Mialon, cheffe du pôle Direction de la biologie et de l'anatomopathologie
Alexandre Belot, vice-président recherche PNMR4

Audrey Putoux, prescription maladies rares
François Ducray, prescription cancer
Gaëtan Lesca, biologiste maladies rares
Jonathan Lopez, biologiste cancer
Marc Barritault, parcours pré-analytique cancer
Damien Sanlaville, parcours maladies rares

Plans nationaux
Anne-Sophie Lapointe, cheffe de mission, Plan National Maladies Rares 4 (PNMR4)

Périmètre du PFMG 2025

Coordinatrices du PFMG 2025
Frédérique Novak
Christel Thauvin

LBM SeqOIA
Amaury Martin, administrateur du GCS
Alban Lhermine, directeur ITLaura Vinauger, directrice opérationnelle
Pierre Blanc, directeur médical

LBM AURAGEN
Florent Pouget, administrateur
Christine Vinciguerra, responsable médicale
Anne Miermont, secrétaire générale Centre Léon Bérar
Jean Yves Blay, coordinateur scientifique, directeur général Centre Léon Bérard
Julien Thevenon, bio-informatique maladies rares
Flore Matthieu, directrice opérationnelle de la plateforme
Anne Thomas, R&D manager
Alain Viari

Collecteur analyseur des données (CAD)
Philippe Jean Bousquet, directeur général
Aurélie Billac, directrice générale déléguée

CRefIX
Jean-Francois Deleuze

Projets pilotes

Hélène Dollfus, responsable du projet DEFIDIAG
Emmanuelle Génin, responsable du projet POPGEN
Antoine Italiano, responsable du projet MULTISARC

SEQOGEN
Flore Matthieu
Isabelle Durand Zaleski, responsable SONCo
Marius Huguet,
Daniel Benamouzig
Paul Cotton
Lionel Perrier

GT Formation PFMG
Sanlaville Damien
Gouy Evan
Pasmant Eric
De Pauw Antoine
Mercier Sandra
Odent Sylvie
Thoueiba Saandi

GT Ethique et SHS
Arnaud Deguerra, directeur adjoint IT Inserm santé publique, ancien membre du GT consentement
Catherine Bourgain, directrice de recherches Inserm et directrice du CERMES, Sociologie des sciences et de la santé

Conférences

Conférence des directeurs généraux de CHRU
Cécile Jaglin-Grimonprez, directrice générale, CHU d'Angers
Stéphanie Decoopman

Fédération de l'hospitalisation privée (FHP)
Christine Schibler, déléguée générale
Thierry Béchu, responsable de la branche MCO

France Universités
Patrick Vourc'h, PU-PH, vice-président Université de Tours

Conseils nationaux professionnel

CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire GCCM
Nicolas Sevenet, président

CNP d'Oncologie
Nadine Dohollou, présidente

Alexandre Perani
Laurence Venat-Bouvet
Elise Deluche
Pierre Saintigny

Fédérations et associations

Unicancer
Jean-Yves Blay, responsable scientifique Auragen, Pdt Unicancer
Sophie Beaupère, déléguée générale
Frédérique Penaud-Llorca, directrice…,
Muriel Dahan directrice recherche et développement
Anne-Laure Martin directrice data et partenariats
Sandrine Boucher directrice stratégie médicale et performance
Sophélia Picaud, directrice de cabinet de la déléguée générale

Associations de patients

Alliance maladies rares
Jean-Philippe Plançon, président

France Assos Santé
Yann Mazens, chargé de mission produits et technologies
Catherine Simonin, Ligue nationale contre le cancer
Jean-Pierre Thierry, conseiller médical

Sociétés savantes

Association des cytogénéticiens de langue française
Sylvie Jaillard, présidente

Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM)
Jean Muller, président

Syndicat national des médecins biologistes de CHU (SNMBCHU)
Jean-Paul Feugeas, président, médecin biologiste
Collège National de Biochimie-Biologie Moléculaire Médicale (CNMM)
Hervé Puy, past président

Société française de biologie clinique (SFBC)
Alain Carrié, past-président

Société française de pathologie
Arnaud Uguen, président
Sophie Prévot, chef de service anapath, Hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, past présidente
Jean Christophe Sabourin, chef du pôle Biologie, CHU de Rouen, président du CNP Pathologie
Janick Selves, Pr anatomie et cytologie pathologiques

Cohorte
Marie Zins, responsable scientifique cohorte Constance

Personnes *es qualité*

Cyril Amouroux, endocrinologie pédiatrique, CHU de Montpellier
Fabrice André, Président ESMO, Directeur scientifique de l'Institut Gustave Roussy
Philippe Charron, cardiogénétique
Boris Chaumette, psychiatre
Pierre-Antoine Gourrault, PU-PH Nantes
Xavier Jeunemaître, AP-HP
Stanislas Lyonnet, ancien directeur IHU Imagine
Laurent Mesnard, néphro
Pascale Richard, cardiogénétique
Kevin Yauy, CHU Montpellier, Association DOME

Entreprises et associations d'entreprises (en cours)

Alliance recherche innovation industrie santé (ARIIS)
Stéphanie Kervestin, déléguée générale

Biomérieux
Arnaud Favry, directeur des affaires publiques et gouvernementales

CERBA Health care
Aurélie Driss Corbin, présidente directrice générale laboratoire Cerba Spécialisé
Fernando Martin, innovation et partenariat
Stephen Lequet, directeur des affaires publiques
Jean-Marc Aubert, affaires publiques
Jean-Marc Costa
Guillaume Herbreteau, MCU-PH, Nantes
Dassault Systèmes
Claire Biot, vice-présidente en charge de l'Industrie de la Santé
Nicolas Pecuchet, *Director Life Sciences & Healthcare Research*, et responsable du projet MEDITWIN
William Saurin, PhD, *Technology Senior Director*
Paul Walter, direction de la stratégie du secteur de la santé

Eurofins-Biomnis
François Cornu
Benjamin Bayart
Laure Raymond

France Biotech
Frédéric Girard, président

Illumina France
Caroline Thureau, directrice générale
Julien Bellet, directeur des opérations commerciales
Myriam Livrozet, responsable de l'accès au marché
Stéphane Fessenaz, coordinateur pour le PFMG

Les entreprises du médicament (LEEM)
Nathalie Manaud, directrice innovation
Ariane Galaup, directrice recherche clinique et organisation des soins

Réseau Sociétés d'accélération du Transfert des Technologies
Maylis Chusseau, présidente du réseau SATT, CEO SATT Aquitaine Science Transfert- accélérateur d'Innovation

Roche France
Jean-François Brochard, directeur général Roche France
Cécile Poiroux, assistante marketing
Michael Lukasiewicz, directeur exécutif science chez Roche Pharma
Pierre Mezeray, chapter lead Diagnostics Solutions & Healthcare Transformation chez Roche Diagnostic

Syndicat de l'Industrie du Diagnostic in vitro (SIDIV)
Caroline Boulvin, directrice générale
Jean-Philippe Brunet, président du SIDIV *(Werfen)*
Pierre Mezeray, vice-président du SIDIV *(Roche Diagnostics)*
Julien Bellet, membre expert du Bureau du SIDIV *(Illumina)*

SeqOne Genomics
Nicolas Philippe, président et chef Produits et scientifique

Sofinnova Partners
Simon Turner

Contributions écrites Europe et international (9 pays, en cours)
Conseillers Scientifiques et Technique (IGESR)
Conseillers aux affaires sociales (IGAS)

LETTRE DE MISSION DES INSPECTIONS GENERALES

GOUVERNEMENT
Liberté
Égalité
Fraternité

La ministre du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles
Le ministre chargé de la Santé et de l'Accès aux Soins
Le ministre chargé de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

Paris, le 07 AVR. 2025

Nos réf : D-24-013689

À l'attention de Madame Dominique MARCHAND
Cheffe de l'inspection générale de l'éducation, du sport et de la recherche
et de Monsieur Thomas AUDIGÉ
Chef de l'inspection générale des affaires sociales

Objet : lettre de mission pour une inspection conjointe IGAS/IGESR concernant le plan France médecine génomique (PFMG)

Lancé en 2016, le plan France médecine génomique (« PFMG 2025 ») vise à favoriser l'émergence de la médecine personnalisée en France. Il a d'ores et déjà permis d'introduire le séquençage dans les parcours de soins, de mobiliser les prescripteurs et biologistes interprétateurs autour de ces nouveaux actes et de développer des outils informatiques dédiés.

Les deux plateformes de séquençage sélectionnées en 2017 dans le cadre du plan réalisent le séquençage génomique à haut débit pour l'ensemble du territoire. Le PFMG comprend également la création du collecteur analyseur de données (CAD) qui doit rassembler l'ensemble des données de séquençage produites à des fins de recherche et de soin.

Le développement actuel de la médecine fondée sur les analyses génomiques et la croissance de l'activité des laboratoires de biologie médicale du PFMG justifient que soient menés un bilan et une réflexion sur l'avenir du PFMG.

Nous souhaitons vous confier la mission de réaliser une évaluation conjointe de ce PFMG 2025 et de mener un travail prospectif pour un futur plan.

Cette mission se déroulera en deux temps. Dans un premier temps, l'objectif sera de réaliser une évaluation rétrospective complète du plan, à la fois sur son organisation, le service médical rendu et l'aspect médico-économique. Dans un second temps, nous souhaitons que vous formuliez des préconisations de grandes orientations prospectives d'un futur plan.

Afin de compléter vos travaux d'inspections, une ou plusieurs personnalités qualifiées seront nommées par les ministres. Leur mission sera d'établir une prospective sur le plan scientifique portant sur le périmètre d'activité (médecine génomique ou médecine personnalisée plus globale ; spectre des pathologies au-delà des maladies rares et des cancers), sur le lien avec l'accès aux traitements innovants, sur la prise en compte du diagnostic anténatal ou encore sur des algorithmes décisionnels des prescriptions génomiques.

Votre travail devra donc être réalisé en étroite collaboration avec ces personnalités qualifiées.

Vous pourrez notamment préconiser ensemble la constitution de groupes de travail (GT) sur des thématiques spécifiques. L'ensemble de ces GT travailleront de façon concertée afin d'aboutir à des pistes précises d'évolution du plan dans le cadre d'un rapport commun qui devra être rendu sous 6 mois.

Par ailleurs, il est demandé que vous puissiez ensemble rendre compte périodiquement de l'avancée de vos travaux au comité de suivi du plan.

Afin de disposer d'une base de travail, vous disposerez d'un rapport d'activité complet sur la durée du plan dressé par les coordinatrices actuelles du PFMG.

Pour réaliser votre mission, vous bénéficierez de l'appui des services de nos ministères, et vous vous assurerez de l'implication de l'ensemble des acteurs concernés par le PFMG ou qui pourraient l'être par la suite.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de notre considération distinguée.

Catherine VAUTRIN

Yannick NEUDER

Philippe BAPTISTE