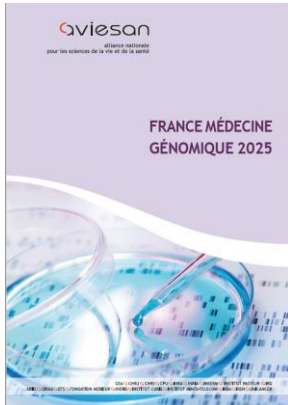


## FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025 (Note de lecture de Jean-Pierre Marcille, décembre 2017)

**Auteur :** Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé), 8 rue de la Croix Jarry, 75013 Paris



Il s'agit du rapport sur la mise en place de la MÉDECINE GÉNOMIQUE commandé à Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé) par le Premier ministre, Manuel Valls en avril 2015. Ce rapport remis en juin 2016 par le président d'Aviesan, Yves Levy, peut être consulté sur Internet : <http://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2016/06/Plan-France-me%CC%81decine-ge%CC%81nomique-2025.pdf>

Du point de vue actualité, c'est en juillet 2017 que le Premier ministre, Edouard Philippe, a annoncé la sélection de deux projets de plateformes génomiques, SeQOIA et AURAGEN, dont il sera question dans la partie « réalisation ».

Avant de parcourir ce rapport, nous commencerons par quelques informations concernant l'origine d'Aviesan.

### 1-CIRCONSTANCES DE LA CRÉATION D'AVIESAN

En France, les alliances thématiques de recherche (ou « alliances de coordination de la recherche », ou simplement « Alliances »), créées à partir de 2009 et dont Aviesan est un exemple, sont des groupes de concertation chargés de réunir les principales institutions de la recherche publique dans le but principal de coordonner, dans certains secteurs identifiés, les priorités de la recherche et du développement en lien avec les organes du ministère chargé de la recherche.

Pour comprendre le cheminement qui a abouti à la création d'Aviesan, il faut commencer par rappeler succinctement (selon une note d'Hélène Chambefort du 24 mai 2012) le rôle de l'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale), chef de file dans la création d'Aviesan.

L'INSERM est un établissement public national à caractère scientifique et technologique (EPST)<sup>1</sup> placé sous la tutelle conjointe du ministre chargé de la recherche et du ministre chargé de la santé (art. 2 du décret du 10 mai 1983).

La ministre chargée de la Recherche et la ministre chargée de la Santé, ont adressé le 16 novembre 2007, une lettre de mission à l'INSERM par laquelle elles le chargeaient d'animer la recherche française en Sciences de la Vie.

En avril 2008 est décidée la création de huit instituts thématiques « sans murs » au sein de l'INSERM et la mise en place d'un comité de coordination nationale impliquant les protagonistes de la recherche française en sciences de la vie et de la santé

Cette grande politique de coordination des établissements de recherche voulue par le gouvernement s'est traduite par l'élargissement des fonctions de la coordination nationale avec la signature, le 31 mars 2009, entre l'INSERM, le CNRS, le CEA, l'INRA, l'INRIA, l'IRD, l'Institut Pasteur et la Conférence des Présidents d'université (CPU) d'une convention pour la création d'une « **Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé** » (**Aviesan**).

Aviesan s'est organisée en Instituts Thématiques Multi-Organismes (ITMO), qui sont les organes fonctionnels de la coordination des recherches. Leur rôle consiste à assumer, au sein de leur propre communauté scientifique et de leur champ de recherche, la réflexion stratégique en associant les scientifiques quels que soit leur établissement ou organisme de rattachement.

Ces ITMO reprennent les domaines de recherche des huit Instituts thématiques de l'INSERM avec l'ajout (tant à l'INSERM que chez Aviesan) des Instituts « Biologie cellulaire, Développement et évolution » et « Bases moléculaires et structurales du vivant ». Ils organisent périodiquement des séminaires relatifs à leur domaine de recherche, séminaires qui figurent dans « La Lettre d'actualités d'Aviesan », publiée mensuellement sur Internet.

Au plan organisationnel, Aviesan est présidée depuis sa création par le président de l'INSERM. En 2014, c'est Yves Lévy qui cumule les fonctions de président de l'INSERM et de président d'Aviesan.

<sup>1</sup> Un établissement public à caractère scientifique et technologique (EPST) est une catégorie particulière d'établissements publics créée par la loi du 15 juillet 1982 d'orientation et de programmation pour la recherche et le développement technologique.  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89tablissement\\_public\\_%C3%A0\\_caract%C3%A8re\\_scientifique\\_et\\_technologique](https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89tablissement_public_%C3%A0_caract%C3%A8re_scientifique_et_technologique)

## 2-« FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025 ».

Le plan d'action proprement dit est assez court et ne comporte que 22 pages. Il est précédé d'un éditorial d'Yves Lévy qui en restitue le contexte.

À la base de cette demande du Premier ministre à Aviesan, est un constat : à l'instar de ce qui est déjà développé au Royaume Uni et aux USA, la France doit se doter d'une nouvelle filière médicale de précision, la médecine génomique.

Le premier chapitre est relatif à la nécessité d'un plan de grande ampleur pour assurer l'intégration du séquençage génomique dans le parcours de soin et ce, au bénéfice de trois grandes catégories de pathologies : les maladies rares, le cancer et les maladies communes.

Le deuxième chapitre introduit les 3 objectifs visés qui seront détaillés dans le plan d'action.

Ce rapport est complété en final par douze annexes particulières.

**Le premier objectif** est la mise en œuvre en 14 étapes des instruments pour un parcours de soins médecine génomique, lequel se décline en trois parties:

1- déploiement de douze plateformes de séquençage à très haut débit (ou encore plateformes NGS, Next-Generation Sequencing) couvrant l'ensemble du territoire à l'horizon 2020 : trois plateformes dès 2016 et neuf autres plateformes entre 2017 et 2020.

Il est précisé qu'à l'horizon 2020, la capacité de séquençage adossé à ces 12 plateformes doit permettre la prise en charge d'un volume de patients ciblés :

- pour les maladies rares, un minimum de 20 000 patients par an soit avec les familles 60 000 génomes (étude des trios parents-enfants).

- pour les cancers, où la priorité sera donnée aux patients métastatiques / réfractaires au traitement, environ 50 000 patients soit 175 000 équivalents génomes (les volumes de séquences d'exomes et de transcriptomes réalisés sont exprimés avec une unité volume représentée par un équivalent génome [note p.18]. Ce qui signifierait qu'il faut appliquer un coefficient de 3,5 au nombre de patients concernés par le cancer pour connaître le nombre d'équivalents-génomes.

Soit au total, 235 000 équivalents génomes par an à l'horizon 2020. Ce chiffre peut être considéré comme en phase avec celui donné à l'annexe 9, soit 300 000 à 500 000 équivalents génomes par an à l'horizon 2026.

2- mise en service fin 2017 d'un centre national de calcul intensif : le collecteur analyseur de données (CAD).

3- généralisation et standardisation du dossier médical personnel (DMP) du patient et du dossier communicant (DCC) utilisé en oncologie, afin de permettre l'interconnexion et l'appariement des données génomiques du CAD avec les données de soins.

**Le deuxième objectif** consiste à assurer le déploiement opérationnel et la montée en puissance du dispositif dans un cadre technique et éthique sécurisé.

D'où les cinq mesures suivantes :

4- création en 2016 d'un Centre de Référence d'Innovation d'Expertise et de transfert (CReFIX) à vocation nationale tournée vers les plateformes de séquençages, le CAD (en 2017) et les industriels.

5- mise en œuvre de quatre projets pilotes : deux dès 2016 concernant le cancer et les maladies rares et les deux autres en 2017 - 2018 concernant les maladies communes et une étude en population générale et ce, afin de détecter et / ou tester les verrous technologiques, cliniques et réglementaires identifiés ou non sur le parcours de soins.

6- mise en place d'un dispositif d'évaluation et de validation des nouvelles indications d'accès au diagnostic génomique.

7- déploiement, dès 2016 et 2017, des formations spécifiques au sein des universités et des écoles afin d'initier la construction d'une filière dédiée à la médecine génomique, et ce en lien avec les organismes ad hoc.

8- proposition d'un modèle de consentement éclairé adapté à la médecine génomique et à ce sujet, saisine du Comité consultatif national d'éthique (CCNE).

**Le troisième et dernier objectif** est la mise 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.

Les cinq mesures suivantes doivent venir concrétiser ce dernier objectif :

9- mobilisation des acteurs industriels autour du projet afin de répondre aux besoins technologiques et industriels des différentes étapes du parcours de soins et ce, afin de favoriser l'émergence d'une filière « médecine génomique ».

- 10- orientation des activités des acteurs de la filière en fonction des problématiques industrielles posées dans le parcours de soins génomique en s'appuyant sur une *task-force* public-privée déjà constituée et organisée en cinq groupes (cf. annexe 9).
- 11- mise en œuvre, dès le lancement du plan, d'un outil de veille et de suivi du champ de la médecine génomique à l'échelle internationale.
- 12- évaluation médico - économique de l'efficacité du dispositif mis en place en lien avec les professionnels de santé tout au long du programme de recherche.
- 13- mise en place des actions d'envergure sur l'ensemble du territoire national par l'utilisation des moyens de différents média, les méthodologies variées de concertation / consultation et en visant différents niveaux, du milieu scolaire, puisque la médecine génomique concerne aussi les enfants, aux populations générales dans les divers territoires.
- 14- proposition d'une gouvernance du Plan Médecine Génomique qui organisera le pilotage du Plan, le suivi de sa mise en œuvre et son évaluation notamment médico –économique, la concertation avec les acteurs et les usagers et l'information du public.

## ANNEXES

Douze annexes terminent ce plan et donnent des éclairages sur des points particuliers.

- **L'annexe 1 « lettre du Premier Ministre du 17 avril 2015 au Président d'Aviesan ».**

- **L'annexe 7, « Programmation synthétique 2016-2020 »** donne un calendrier précis pour les 13 premières mesures du plan Médecine génomique 2025. Ce calendrier est, comme toutes les prévisions, à réactualiser en fonction des réalisations.

- **L'annexe 10** donne opportunément l'état des lieux sur les maladies rares, le cancer et les maladies communes ainsi que sur la recherche génomique en France.

- **les maladies rares.** Elles concernent 3,5 millions de Français et 30 000 nouveaux patients par an. L'apport du séquençage de nouvelle génération (NGS,) est considérable : analyse ciblée d'un panel de gènes (targeted sequencing) et si ces analyses sont négatives, recherche de la mutation causale par l'analyse globale de l'exome (whole exome sequencing, 34 millions de paires de bases) voire d'un génome complet (whole genome sequencing, 3 milliards de paires de bases).
- **le cancer.** L'apport le plus important des nouvelles technologies de séquençage dans le cancer est d'avoir accès à la globalité des mécanismes moléculaires de l'oncogénèse.
- **les maladies communes.** De nombreuses études cas témoins ou GWAS (Genome wide association studies) ont été publiées mais les retombées médicales sont restées modestes. Aussi, est-il légitime de penser que les technologies du NGS vont apporter des avantages décisifs en la matière.
- **la recherche génomique en France.** Actuellement, les différentes plateformes françaises existantes ont une capacité globale de séquençage de 11000 exomes (c'est-à-dire l'ensemble des segments de gènes transcrits en ARN messagers, codant les protéines) et 10000 génomes par an à destination essentiellement de la recherche et accessoirement de la médecine. On mesurera tout le retard pris par la France quand on sait que pour combler ce retard, le volume annuel des génomes à séquencer devrait être en 2026 compris entre 300 000 et 500 000 (**annexe 9**) soit entre 30 et 50 fois plus. En effet, la France accuse depuis 2009 un retard dû à un investissement insuffisant dans les technologies du séquençage. Elle ne dispose pas, contrairement à d'autres pays comme les Etats-Unis, le Royaume Uni, les Pays-Bas et la Chine, d'infrastructures nationales de NGS de très haut-débit capables de réaliser des dizaines de milliers d'analyses exomiques ou génomiques par an (sauf à l'Institut Gustave Roussy, p. 155, à l'Institut Pasteur, p. 155 et au Centre National de Génotypage CNG, p. 157)

Il peut être rappelé que, conscient de l'impact scientifique et économique de la médecine génomique, le gouvernement britannique a lancé en 2014 le projet "100 000 génomes" (couvrant les maladies rares, le cancer et aussi les maladies infectieuses) doté de 300 000 000 £. Le lancement de ce projet national, qui positionne le Royaume Uni comme le leader de la médecine génomique, est placé sous le pilotage du National Health Service (NHS) qui a créé dans ce but la société Genomic England. Le dynamisme et la structuration du projet "100 000 génomes" ont eu un effet attractif majeur sur les industries de santé puisque dix sociétés sont déjà partenaires de ce projet. Ce projet pilote constitue, au Royaume Uni, le socle du développement de la médecine génomique reposant sur un partenariat entre le NHS, la recherche académique et le secteur industriel.

- **L'annexe 11 « Activités du Centre de référence, d'innovation d'expertise et de transfert (CReflx)** donne le descriptif des tâches de ce Centre.

- **L'annexe 12 « Description des aspects éthiques et réglementaires le long du parcours de soins »**, insiste sur les précautions à prendre pour que les données du patient restent confidentielles.

## Sur la RÉALISATION DU PROGRAMME PRÉSENTÉ

Le Premier ministre, Edouard Philippe, a annoncé le 18 juillet 2017 que, sélectionnés par un jury international, deux projets relatifs à des plateformes NGS ont été retenus parmi les dix qui impliquaient l'ensemble des CHU français. Le premier projet, **SeQOIA** en Ile-de-France concerne une plateforme NGS portée par le groupement de coopération sanitaire regroupant l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, l'Institut Curie, et l'Institut Gustave Roussy. Le second, projet **AURAGEN**, en région Auvergne-Rhône Alpes, concernant également une plateforme NGS, est porté par le Groupement de coopération sanitaire (GCS) regroupant les 4 CHU de la région, les deux centres de lutte contre le cancer régionaux et l'Institut de cancérologie de la Loire. Ces deux plateformes devraient être opérationnelles en 2018.

## COMMENTAIRES et CONCLUSION

En dehors de quelques coquilles, manques de précision et abus de sigles qui ne facilitent pas la lecture, certaines remarques peuvent être faites :

- Au fil des pages, une foultitude d'organismes se dévoilent interagir : Agence de la biomédecine (ABM), p. 30 ; Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPESCT), p. 30 ; Comité consultatif national d'éthique (CCNE), p. 31 ; Haut conseil de la santé publique (HCSP), p. 38 ; Haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (HCERES), p. 38 ; Comité de Suivi et de Prospective du Plan National Maladies Rares (COSPRO), p. 91. Le réseau est complexe et seuls les spécialistes s'y retrouvent facilement.

- Concernant, **l'annexe 8**, qui chiffre à 2 873 400 000 € sur 5 ans le coût de l'opération (de séquençage haut débit), on peut cependant remarquer que le nombre d'années de vies gagnées semble modeste : 0,75 année pour le cancer et 0,66 année pour les maladies rares et les maladies communes.

- **l'annexe 9 « Vers la création d'une filière industrielle en médecine génomique »** est une annexe importante illustrée ici par quelques exemples.

Elle relate les travaux des cinq groupes qui constituent la *task force*.

\* La *task force 2* s'est penchée sur « **Big data, soft data, algorithmes du NGS** » et a défini un processus d'analyse de données en 12 étapes.

\* La *task force 3* a eu en charge « **Instrumentation, dispositifs médicaux, séquençage** » et a émis onze recommandations. Au point 11, la « liste des acteurs identifiés du NGS » est très intéressante. Elle montre que seulement dans 10 domaines sur 19, il y a un leader français. Ce qui montre le chemin restant à parcourir.

\* La *task force 4* a donné ses recommandations pour l'élaboration d'un « **business model** ».

Après avoir bien caractérisé l'existence de deux chaînes de valeur en intersection : la prise en charge des patients et l'exploitation des données agrégées, la *task force 4* a préconisé de faire appel à un consultant pour la mise au point du business model et dans ce but a proposé un cahier des charges.

\*Enfin, la *task force 5*, dont le domaine d'études était « **le rôle du biologiste et son positionnement dans la filière industrielle** », pose un certain nombre de questions sur le rôle des laboratoires de biologie médicale (LBM) et suggère un certain nombre de pistes de réflexion.

La mesure 14 et dernière mesure est relative à la gouvernance du Plan : il y est littéralement précisé que « *Afin de rendre compte au public de la mise en œuvre du Plan Médecine génomique et de ses résultats, le rapport annuel du Plan est rendu public. L'ensemble des informations relatives au Plan médecine (sic) génomique, à son avancement et ses réalisations, sera disponible sur un site internet dédié* ». A notre connaissance, à la date de rédaction de la présente note (septembre 2017), il n'existe pas d'informations d'ensemble à ce sujet.

**En conclusion**, le plan France Médecine Génomique apparaît fortement charpenté dans ses objectifs et les mesures les accompagnant. Les enjeux associés en santé publique et développement économique sont d'importance majeure.

Il faut espérer que, conformément à la dernière mesure, le rapport d'activité du Plan Médecine Génomique soit bientôt rendu public.