

# Synthèse du Plan France Médecine Génomique 2025 *REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE*

Gauld Christophe\*

\*Psychiatre, CHU Grenoble-Alpes

## RÉSUMÉ

Les innovations récentes de la génétique ont apporté de nouvelles pistes d'exploration à la médecine clinique. La parution du Plan France Médecine Génomique 2025 donne un bon aperçu des nouveaux enjeux cliniques, théoriques et éthiques des technologies de séquençage haut débit qui se développent actuellement sur le territoire français. Avant tout, la parution du Plan dénote d'une volonté des pouvoirs publics français de s'intégrer à la « compétition » internationale qui se déploie sur de multiples facettes.

Nous proposons ici une synthèse du Plan en développant les enjeux de santé publique, scientifique, technologiques et économiques. Nous ajoutons à cela une dimension éthique, que l'on retrouve en effet en filigrane tout au long du texte. Enfin, le Plan propose des objectifs pratiques que nous développons brièvement.

**MOTS-CLÉS** génétique ; génomique ; éthique ; séquençage nouvelle génération.

*« Le discours bioéthique devrait passer d'un discours scientifique géocentré à des discours plus sophistiqués et plus complexes où le développement humain est représenté comme un problème d'interactions complexes entre les génomes et les environnements, entre les gènes, les facteurs éducatifs, les régimes nutritionnels et d'autres ressources développementales. » (Kakuk, 2008)*

## Introduction

Tout comme la physique dont le pouvoir explicatif résume les niveaux supérieurs des autres sciences, la génétique a parfois été conçue comme le « dernier maillon » de la chaîne étiologique des maladies (Sarkar, 1998). Or, la plupart des maladies décrites par la médecine contemporaine ne peuvent s'expliquer uniquement par la génétique. C'est ainsi que les tenants d'une approche pluraliste du monde (Ruphy, 2013 ; Mitchell, 2002) ont critiqué cette vision nommée réductionniste, explication basée sur un facteur de niveau inférieur. Les pluralistes considèrent que le monde devrait être expliqué à différentes échelles d'analyse du vivant. Ils affirment qu'une science se construit par l'intégration conjointe d'échelles, du microscopique au macroscopique.

Actuellement, la génomique tend à étudier les relations entre une maladie et des facteurs socio-environnementaux, plutôt qu'à établir un lien de

causalité direct de cette maladie avec les facteurs génétiques (Anderson, 2008). Le contexte actuel nécessite une évolution constante des technologies, avec un maniement de grandes quantités de données, entraînant de ce fait une mutation des questions juridiques et déontologiques (Ivasilevitch et Charlier, 2018). Dans le même temps, un certain optimisme plane autour des avancées en génomique, « surestimant l'efficacité des nouvelles technologies » (Horn, 2019), conduisant à un mouvement « genohype »<sup>1</sup> (Kakuk, 2006). Nous allons étudier les enjeux de santé publique, scientifique, technologiques et économiques posés par les progrès de la génétique contemporaine, en particulier ceux qui concernent le séquençage haut débit. Le Plan propose également des objectifs pratiques que nous développerons brièvement. Nous ajoutons à ces développements une dimension

<sup>1</sup> Ce terme est un néologisme issu de la contraction de génétique et de « hype », désignation anglophone d'une « hyper-médiatisation », ou plus généralement d'un mouvement « à la mode ».

éthique, qui est en effet retrouvée en filigrane tout au long du texte.

### **Plan France Médecine Génomique 2025 : quatre enjeux et trois objectifs**

Le Plan France Médecine Génomique 2025 a été adressé par le Premier ministre à l'Alliance pour la Vie et la Santé (Aviesan), en avril 2015, afin d'accélérer la mise en place du diagnostic génétique en France. Il se déploie autour de quatre enjeux :

- Un enjeu de santé publique : la médecine génomique réorganise nécessairement l'organisation de la santé publique, notamment par la modification des parcours de soin de ses bénéficiaires. Par exemple, un nombre important de patients bénéficieront en routine d'un génome, dans le cadre de la médecine personnalisée.
- Un enjeu scientifique et clinique : l'approche génomique explore à la fois le niveau moléculaire des pathologies tout en apportant des bénéfices thérapeutiques au patient. En même temps, elle fournit des bases de données (biologiques, cliniques ou environnementales) hétérogènes et multiples.
- Un enjeu technologique : les sciences et technologies de l'information et la communication (TIC) convergent actuellement vers les sciences de la vie et de la santé. Les acteurs traditionnels de la santé, du médicament, de l'imagerie ou des équipements scientifiques travaillent avec les industriels des technologies de l'information, du Big Data, des objets connectés et de la e-médecine.
- Un enjeu économique : le plan entraîne une redistribution des coûts au sein du système de soin, avec le développement de différentes filières stratégiques, médicales et scientifiques, en évitant toute dépendance technologique vis-à-vis des autres pays engagés dans cette démarche.

Le Plan France Médecine Génomique 2025 s'appuie sur quatre projets pilotes : le cancer (par exemple avec « Multipli »), les maladies rares (par exemple « Defidiag » pour la déficience intellectuelle), les maladies communes (par exemple « Glucogen » pour le diabète) et des études en population générale (par exemple « Popgen »). Une proposition-clef est d'envisager la prise en charge de 235 000 séquençages de génomes par an dans le cadre de ces projets pilotes. À côté de cette ambition technique, l'objectif du plan est de considérer l'implication du public, des usagers et des associations de malades, tout en permettant le développement d'une médecine individualisée dans ces différents domaines. C'est ainsi qu'en pratique, le Plan se décline en trois objectifs pratiques :

- Le premier objectif consiste à mettre en œuvre les instruments du parcours de soins génomiques. Il s'agit de déployer le séquençage très haut débit (et cela comprend la mise en place des moyens de calcul et de stockage, en parallèle du développement du séquençage dit de « troisième génération » qui, sans amplification, permet d'obtenir des informations plus fines (épigénomique), structurales (haplotypes), à partir de toutes petites quantités de matériel). En même temps, il faut développer les ressources pour analyser les données, et intégrer l'exploitation de ces données au parcours de soins du patient.

- Le deuxième objectif cherche à assurer le déploiement du dispositif dans un cadre technique et éthique sécurisé. Il s'appuie sur les développements technologiques et informatiques pour tenter de lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires. Il permet par exemple de valider les nouvelles indications d'accès au diagnostic génomique. Au point de vue éthique, les adaptations réglementaires pourront aller d'une révision des bonnes pratiques (HAS, Agence de la biomédecine) à la nécessité de changements législatifs. Notamment, à l'heure actuelle, les lois de bioéthique ne permettent pas formellement la diffusion au patient et à sa famille des données additionnelles secondaires (recherchées activement) ou incidentes (de découverte fortuite).
- Le troisième objectif tend à mettre en œuvre les outils de suivi et d'adaptation du plan. Il mobilise ainsi les acteurs industriels pour créer une filière « médecine génomique » et engage la communauté scientifique à améliorer le diagnostic et, à terme, soumettre des programmes de recherche.

Le Plan France Médecine Génomique 2025 constitue donc un vaste projet de médecine génomique intégré à la pratique commune de différentes disciplines de la clinique et de la recherche.

### **Une dimension éthique : l'exemple des données additionnelles**

Aux quatre enjeux précédents et aux trois objectifs pratiques répondent des impératifs éthiques. Ces questionnements vont du consentement génétique et de l'utilisation de données de santé à leur anonymisation vis-à-vis des tiers, en passant par la prise en compte du risque d'exclusion des personnes n'ayant pas accès à de telles analyses. Le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) discute à intervalles réguliers de ces différents points (par exemple, CCNE, 2018-2019). Le projet de loi relatif à la Bioéthique a encore récemment statué lors d'une étude d'impact en juillet 2019 sur la transmission des informations génétiques obtenus à l'aide des nouveaux outils de ciblage génétique. Nous prendrons pour exemple la discussion sur la gestion des découvertes additionnelles.

Les découvertes additionnelles sont dites « secondaires » si elles relèvent d'une recherche active, ou « incidentes » si elles sont révélées de manière fortuite lors de l'analyse génétique. Il s'agit de constatations ayant une importance potentielle pour la santé ou la reproduction du cas index ou de sa famille. La gestion des données incidentes (retrouvées de manière fortuite) est cruciale pour le médecin qui en est responsable. Par exemple, dans une étude française menée en 2014 et portant sur 65 données incidentes, 4 résultats n'ont intentionnellement pas été rendus au patient ou à la famille : que faire en effet d'une duplication de novo de PARK4 qui pourrait être responsable du développement de la maladie de Parkinson mais sans certitude pour autant, ou pour laquelle les traitements ne seront pas efficaces (Lefebvre et al., 2016) ? Il apparaît en effet que les généticiens n'ont pas communiqué ce type de résultat incident lorsqu'il ne pouvait être retrouvé de solides preuves d'un bénéfice, tel qu'un traitement ou un conseil génétique. L'incertitude de la survenue comme du pouvoir pathogène de ce résultat cause des difficultés dans l'appréciation anticipée des

conséquences pour la personne. Christenhusz (2014) a résumé en quatre points la volonté des parents à ce que les données incidentes leur soient révélées pour leur enfant :

- la possibilité d’agir dessus ;
- la connaissance potentielle de l’avenir de leur enfant ;
- le contexte de la relation avec le généticien et le statut de l’enfant handicapé ;
- les caractéristiques du résultat.

En ce qui concerne les données secondaires (recherchées activement), l’American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) a soulevé un autre débat éthique. Il a publié des recommandations visant à rechercher systématiquement des mutations pathogènes dans 56 gènes impliqués dans la prédisposition au cancer ou dans les maladies cardiovasculaires (Green, Berg et Grody, 2013).

Ainsi, ces données additionnelles ne sont pas rares en pratique clinique et risquent d’être d’autant plus fréquentes que les technologies offriront une meilleure précision d’analyse. Il était communément admis, dans la clinique quotidienne, qu’une telle découverte devrait être rendue à la personne lorsqu’elle révélait un trouble susceptible de menacer le pronostic vital ou pouvant être évité ou amélioré, ou lorsque ces informations génétiques pouvaient être utilisées dans la prise de décision en matière de procréation (Kleiderman, 2014). En tout cas, il était proposé qu’un tel rendu pouvait être fait selon des critères qui devraient être discutés individuellement.

## Conclusion

Conçu de manière transversale, le Plan France Médecine Génomique 2025 peut faire progresser la médecine sur de nombreux points, en s’ancrant dans les multiples dimensions et les différentes perspectives de chaque spécialité médicale. Il apporte des réponses au plan de la prévention, du diagnostic, de la stratégie thérapeutique, et s’intègre dans un champ plus large qui renouvelle l’approche de la santé publique. De plus, comme le souligne Horn (2019), la collaboration franco-britannique du Plan avec le National Health Service (qui succède au Genomics England proposant de séquencer 100 000 génomes) remet encore en avant la nécessité de clarification des horizons éthiques de la génomique contemporaine. Face à ce nouvel outil de précision, les différentes spécialités médicales devront œuvrer avec beaucoup de prudence lorsqu’elles se saisiront pleinement des outils de la médecine génomique. En effet, un tel remaniement scientifique et conceptuel devra faire interroger les principes éthiques qui sous-tendent la manipulation des données humaines. Comme l’écrivait Sanlaville (2013), les guides de bonnes pratiques devront être agrémentés de temps de réflexion adéquats. Cette responsabilité mêlant humanisme et systématisation des pratiques, si elle revient aux professionnels médicaux spécialisés de différentes branches (néphrologie génétique, cardiologie génétique, psychiatrie génétique, etc.), devra être maniée avec autant d’attention que de prévoyance.

## RÉFÉRENCES

Anderson C. The end of theory: the data deluge makes the scientific method. *Wired* 2008. <https://www.wired.com/2008/06/pb-theory/>

Adams S.A, Coppinger J., Saitta S.C, Stroud T., Kandamuru M., et al. (2009). Impact of genotype-first diagnosis: the detection of microdeletion and microduplication syndromes with cancer predisposition by aCGH. *Genet Med*, 11(5):314–322.

Boone PM, Soens ZT, Campbell IM, Stankiewicz P, Cheung SW, Patel A, Beaudet AL, Plon SE, Shaw CA, McGuire AL, Lupski JR. (2013). Incidental copy-number variants identified by routine genome testing in a clinical population. *Genet Med*; 15(1):45-54.

Christenhusz G.M., Devriendt K., Peeters H., Van Esch H., Dierickx K. (2014). The communication of secondary variants: interviews with parents whose children have undergone array-CGH testing. *Clin Genet*; 86(3):207-16.

Comité consultatif national d’éthique. Contribution du Comité consultatif national d’éthique à la révision de la loi de bioéthique 2018-2019. Avis n° 129. Paris : CCNE, 2018.

Ivasilevitch, A., Charlier, P. (2018). Questions épistémologiques et éthiques sur les techniques appliquées au génome humain. *Ethics, Medicine and Public Health*, 6, 146-157.

Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. (2013) ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*;15:565– 574.

Kleiderman E., Knoppers B.M, Fernandez C.V, Boycott K.M, Ouellette G et al. (2014). Returning incidental findings from genetic research to children: views of parents of children affected by rare diseases. *Medethics*; 40(10):691-6

Lefebvre M., Sanlaville D., Marle N., Thauvin-Robinet C., Gautier E., et al. (2016). Genetic counselling difficulties and ethical implications of incidental findings from array-CGH: A 7-year national survey. *Clinical Genetics*, Wiley, 89 (5), pp.630-635.

Mitchell, S. D. (2002). Integrative pluralism. *Biology and Philosophy*, 17(1), 55-70.

Nguyen K, Putoux A, Busa T, Cordier MP, Sigaudy S, Till M, Chabrol B, Michel- Caemard L, Bernard R, Julia S, Malzac P, Labalme A, Missirian C, Edery P, Popovici C, Philip N, Sanlaville D. (2015). Incidental findings on array comparative genomic hybridization: detection of carrier females of dystrophinopathy without any family history. *Clin Genet.*; 87(5):488-91.

Ruphy, S. (2013). Pluralismes scientifiques: enjeux épistémiques et métaphysiques. Hermann.

Sanlaville, D. (2013). Problèmes éthiques soulevés par la démocratisation des analyses pangénomiques. *Laennec*, 61(4), 7-18.

Sarkar, S. (1998). *Genetics and reductionism*. Cambridge University Press.