

Du point de vue du Plan France Médecine Génomique

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

Christel Thauvin^{1,2,3}, Frédérique Nowak¹

¹ Equipe de pilotage du Plan France Médecine Génomique ,

² Fédération Hospitalo-Universitaire TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, France ,

³ UMR UB-Inserm 1231 GAD Génétique des Anomalies du Développement, Dijon, France

RÉSUMÉ

En une dizaine d'années, la possibilité de séquencer à très haut débit un génome humain à titre individuel dans un but médical est devenue une réalité. A l'échelle internationale, la révolution de la médecine génomique est en marche, faisant entrer la médecine dans l'ère de la *bigdata*. La production massive de données génétiques identifiantes pose la question de leur utilisation et de leurs valeurs. La France s'est dotée en 2016 du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG) qui ambitionne de déployer la médecine génomique dans la pratique clinique, tout en y adossant et encourageant une activité de recherche. Du point de vue du PFMG, les données génétiques présentent ainsi différents niveaux de valeurs, non seulement pour les patients et leurs familles, les professionnels, mais également pour le système de santé, la recherche et le développement d'une filière industrielle. Ces différents niveaux de valeurs entraînent des enjeux majeurs pour le PFMG, à la fois médicaux, scientifiques, technologiques, organisationnels, économiques, stratégiques et éthiques.

MOTS-CLÉS : Plan France Médecine Génomique, soins, recherche, séquençage à très haut débit.

DOI : 10.51328/220508

Introduction

Le séquençage du génome représente un enjeu médical, scientifique et économique international majeur. Il y a encore moins de 10 ans, le séquençage génomique était limité au domaine de la recherche. Il se transfère actuellement rapidement à la pratique clinique, et son intégration dans les systèmes de santé est soutenu par un investissement gouvernemental mondial substantiel, totalisant plus de 3,3 milliards d'euros, dans au moins 14 pays. Ainsi, plusieurs initiatives nationales pour développer la médecine génomique ont été lancées à travers le monde et présentent des stades d'avancement très différents. Le plus avancé actuellement reste le projet Britannique. Après avoir atteint l'objectif du *100.000 Genomes Project*

d'analyser 100.000 génomes de patients (et leurs familles) atteints de 19 types de cancers et 89 maladies rares, le *NHS Genomic Medicine Service (GMS)* a été lancé en octobre 2018 pour le remboursement du GS pour des maladies rares et des cancers définis. L'accord UK Life Sciences Sector récemment conclu, l'investissement de 65 millions de livres sterling (73,9 millions d'euros) du Health Data Research UK, et la récente annonce par le gouvernement de plans visant à séquencer 5.000.000 de génomes au cours des cinq prochaines années dans les domaines cliniques et de recherche devraient renforcer encore le leadership du Royaume-Uni en matière de génomique. Dans le même temps, les programmes américains de génomique médicale du nouveau plan stratégique du National Human

Genome Research Institute (NHGRI) visent à identifier les obstacles à la mise en œuvre de la génomique dans le soin et à développer des solutions et des recommandations de bonnes pratiques pour une diffusion à grande échelle, notamment chez les patients atteints de maladies génétiques rares non diagnostiquées (UDN). Le *Precision Medicine Initiative All of Us* Research Program est maintenant lancé dans l'ensemble des États-Unis et bénéficie d'un engagement de financement supplémentaire de 1,455 milliards de dollars américains (1,2 milliards d'euros) pour une large étude génomique en population générale. Ces projets seront potentiellement éclipsés par l'initiative chinoise pour la médecine de précision : un projet sur 15 ans, d'un montant de 60 milliards de yens (7,7 milliards d'euros), visant à séquencer 100 000 000 de génomes d'ici 2030.

Depuis 2016, la France s'est dotée du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG) qui s'inscrit dans un continuum soin-recherche. Le PFMG ambitionne de déployer la médecine génomique en France, avec un accès équitable sur l'ensemble du territoire métropolitain et outre-mer. Il propose ainsi d'intégrer les analyses génomiques de séquençage à très haut débit (STHD), incluant le séquençage d'exome, de génome et d'ARN, dans la pratique clinique pour des indications médicales validées, tout en adossant et encourageant une activité de recherche et développement autour de ces analyses et des données qui en résultent.

Grâce au séquençage de leur génome intégré dans un parcours de soin structuré autour de la médecine génomique, les patients peuvent bénéficier d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus personnalisée. L'objectif, à terme, est que des dizaines de milliers de patients puissent en bénéficier chaque année. En France la médecine génomique est d'abord déployée pour les maladies rares, l'oncogénétique et les cancers, avec une extension prévue aux maladies communes, en fonction de l'évolution des connaissances. Quant à la recherche, elle s'articule en interface étroite avec le soin, puisqu'il s'agit d'offrir à la communauté des chercheurs la possibilité la plus large possible de mener des projets de recherche sur les données collectées dans le cadre du soin, contribuant ainsi à créer une dynamique en matière d'innovations médicales, scientifiques et technologiques.

Le PFMG s'appuie sur la création de 3 piliers principaux, en parallèle d'actions de support transversales (projets pilotes, formation, rédaction de modèles de consentements et de notices d'information, politique de collaboration internationale, réflexions éthiques, réglementaires et sociétales, études médico-économiques, ...) : un réseau de laboratoires de biologie médicale dédiés au STHD dans le cadre du soin, un Centre de Référence, d'Innovation, d'Expertise et de transfert (CReFIX) et un centre national de collecte, d'analyse et de mise à disposition des données génomiques pour le soin et la recherche, le Collecteur Analyseur de Données (CAD).

Le PFMG ambitionne ainsi le développement d'une véritable filière nationale de la médecine génomique en lien avec les sociétés professionnelles et savantes de génétique aux niveaux national, européen et international, avec des enjeux majeurs, à la fois médicaux, scientifiques, technologiques, organisationnels, économiques, stratégiques et éthiques.

Médecine génomique, l'ère de la *bigdata*

L'un des grands enjeux technologiques du déploiement de la médecine génomique concerne les données. En effet, le séquençage du génome humain à grande échelle de centaines de milliers d'individus génère une quantité massive de données génétiques, faisant entrer la médecine génomique dans l'ère de la *bigdata*. Avec l'ambition d'en faire bénéficier plusieurs dizaines de milliers de patients chaque année, le PFMG est au cœur de cette problématique. Dans le cadre du PFMG, il s'agit non seulement d'analyser et d'interpréter les données génomiques dans le cadre du soin, mais aussi de permettre leur réutilisation dans le cadre de la recherche. Cela nécessite des investissements technologiques majeurs dans un environnement adapté aux données de santé, que ce soient en termes d'infrastructures informatiques dédiées (supercalculateurs), d'algorithmes bioinformatiques et de déploiement de bases de données interopérables (séquençage, données cliniques, imagerie, ...).

Le PFMG requiert ainsi de disposer d'une capacité massive de stockage de données et de puissance de calcul, liée au nombre important de génomes entiers générés, à la volumétrie des données génomiques, aux algorithmes d'analyse à grande échelle et au nombre d'utilisateurs. C'est dans ce contexte qu'a été créé le Collecteur Analyseur de Données (CAD), qui a pour ambition de fournir une infrastructure de collecte des données génomiques et de mise à disposition de services pour le soin et la recherche, dans le respect du consentement des patients et des exigences réglementaires, éthiques et de sécurité informatique. Le CAD est une infrastructure nationale unique, portée par la puissance publique, notamment pour garantir la souveraineté des données, l'intérêt général et l'encadrement médical de l'utilisation des données, avec un Comité Scientifique et Éthique d'accès aux données.

Plan France Médecine Génomique et données génétiques : quelles valeurs ?

Lors de sa réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit (avis n°124), le Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé précisait en 2016 qu'« une des caractéristiques principales de l'information génétique est le caractère particulier de ces données, qui ne sont pas « personnelles », ou propres, au sens habituel des termes, mais qui sont à la fois personnelles, identifiantes et communes à une parentèle ». Il considérait également que

L'information génétique – identifiante – est permanente, et peut être conservée sous forme « dématérialisée », réutilisée, complétée à tout moment de la vie de l'individu, posant avec acuité la question des relations entre ce dernier, l'institution publique (santé) ou la société privée (mercantile) qui conserve ses données, et la collectivité (politique) qui pourrait les utiliser. Cette temporalité et cette démultiplication des acteurs distinguent l'information génétique d'autres éléments médicaux, qui n'ont de signification qu'au moment de leur réalisation, et dans le dialogue médecin/malade.

Dans un plan national de médecine génomique tel que le PFMG, qui s'inscrit dans un continuum soins-recherche, les données génétiques peuvent présenter ainsi plusieurs

niveaux de valeurs, pour les patients et leurs familles, pour les professionnels, soignants et chercheurs, pour le système de santé et la recherche et pour le développement d'une filière industrielle.

A l'échelle des patients et de leur famille

Les données génétiques ont tout d'abord une valeur individuelle pour la santé du patient lui-même. En effet, dans le domaine des maladies rares, il s'agit avant tout de lutter contre l'impasse diagnostique (valeur diagnostique) alors que dans le domaine des cancers, il s'agit principalement d'adapter les traitements aux variations génétiques tumorales (valeur théranostique), tout en les adaptant également au patrimoine génétique des individus. Pour les patients atteints de maladies rares, cela peut également faciliter l'obtention d'aides spécifiques aux familles, permettre de se mettre en lien avec d'autres familles affectées par la même pathologie et entraîner des implications en termes de conseil génétique et/ou de dépistage familial. Les données génétiques prennent alors une valeur familiale, puisque l'information liée à la donnée génétique peut impliquer toute la famille ou une part de la famille soit en termes de risques pour leur propre santé, soit en termes d'accès à des dispositifs d'accompagnement, notamment pour les aidants par exemple.

Au-delà des valeurs diagnostique et théranostique des données génétiques, le déploiement du STHD fait poser la question des découvertes additionnelles et de leur valeur prédictive. Il s'agit alors de variations génétiques pathogènes impliquées dans des maladies rares mendéliennes ou de prédisposition à certains cancers mais qui ne s'avèrent pas liées à la pathologie pour laquelle le STHD a été initialement prescrit. Ces données sont dites incidentes, lorsqu'elles sont découvertes de façon fortuite ou accidentelle, ou secondaires, lorsqu'elles sont recherchées activement à partir d'une liste de gènes déterminée. Certaines données peuvent s'avérer pertinentes en termes de prévention pour les patients et/ou leurs apparentés, notamment lorsqu'elles prédisposent à une maladie à révélation plus tardive accessible à une prévention ou un traitement, donnent des informations sur un risque de transmettre une maladie grave (conseil génétique familial), ou permettent d'adapter un traitement (variations pharmacogénétiques). Le projet pilote DEFIDIAG du PFMG et son étude ancillaire DEFI-DS visent à évaluer non seulement le pourcentage de données secondaires identifiées dans la population étudiée et le nombre de patients souhaitant avoir accès aux données secondaires, mais également les changements d'avis des patients quant à la restitution de ces données, leurs causes, l'impact de l'annonce sur le plan individuel, les pistes d'amélioration possibles concernant l'information, l'annonce et la prise en charge du patient et les conséquences médicales qui suivent la découverte de données secondaires. Plus récemment, la loi n°2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique va permettre de rendre au patient les découvertes incidentes issues du STHD, sans relation avec l'indication initiale mais pouvant permettre au patient ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, ou de soins.

L'article 16-10 du code civil est ainsi rédigé :

« Art. 16-10. – I. – L'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'une personne ne peut être

entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique. Il est subordonné au consentement exprès de la personne, recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen.

« II. – Le consentement prévu au I est recueilli après que la personne a été dûment informée :

« 1 De la nature de l'examen ;

« 2 De l'indication de l'examen, s'il s'agit de finalités médicales, ou de son objectif, s'il s'agit de recherches scientifiques ;

« 3 Le cas échéant, de la possibilité que l'examen révèle incidemment des caractéristiques génétiques sans relation avec son indication initiale ou avec son objectif initial mais dont la connaissance permettrait à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, ou de soins ;

« 4 De la possibilité de refuser la révélation des résultats de l'examen de caractéristiques génétiques sans relation avec l'indication initiale ou l'objectif initial de l'examen ainsi que des risques qu'un refus ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés, dans le cas où une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, ou de soins serait diagnostiquée¹. »

Après publication du décret d'application, le PFMG appliquera ces nouvelles dispositions liées aux données incidentes selon les recommandations de l'agence de biomédecine. Les conséquences fréquentes des données incidentes en termes de conseil génétique viendront renforcer la valeur familiale des données génétiques issues du PFMG, notamment dans le cadre de l'information à la parentèle, selon l'article L1131-1 du Code de la Santé Publique :

« Art. L. 1131-1. – I. – Préalablement à la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne, le médecin prescripteur informe celle-ci des risques qu'un silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés si une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins était diagnostiquée. Il prévoit avec elle, dans un document écrit qui peut, le cas échéant, être complété après le diagnostic, les modalités de l'information destinée aux membres de la famille potentiellement concernés afin d'en préparer l'éventuelle transmission. Si la personne a exprimé par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic, elle peut autoriser le médecin prescripteur à procéder à l'information des intéressés

¹ L'article continue ainsi : « Le consentement mentionne l'indication ou l'objectif mentionné au 2 du présent II.

« Le consentement est révoquant en tout ou partie, sans forme et à tout moment.

« La communication des résultats révélés incidemment, mentionnés au 4o, est assurée dans le respect des conditions fixées au titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique, lorsque l'examen poursuit des finalités de recherche scientifique, ou au titre III du même livre Ier, lorsque les finalités de l'examen sont médicales. » Art. 16-10.

dans les conditions prévues au II².

A l'échelle des professionnels

Les données génétiques intégrées dans un parcours de soins PFMG sont tout d'abord utiles aux soignants, en lien direct avec la valeur de ces données pour les patients. Dans le domaine des maladies rares, l'identification d'un diagnostic génétique causal permet en effet aux médecins d'établir un pronostic plus précis, d'éviter la réalisation de nombreux autres tests diagnostiques, d'adapter les traitements et la prise en charge, et de prévenir des futures complications connues. Cela permet également d'établir un conseil génétique fiable, en précisant les risques de récurrence, et de proposer un diagnostic prénatal et/ou préimplantatoire si besoin. Dans le domaine des cancers, l'identification de variations génétiques tumorales permet aux médecins d'adapter les traitements à ces variations tout en les adaptant également au patrimoine génétique des individus. Séquencer les tumeurs peut ainsi permettre de trouver le traitement le plus efficace (théranostique). Cela peut également révéler la présence de variations génétiques constitutionnelles dans des gènes de prédisposition aux cancers, permettant de proposer des mesures de suivi et de prévention adaptées à la personne malade et à sa famille.

Au-delà des soignants, les données génétiques issues du PFMG ont également une valeur pour les chercheurs, puisque le PFMG s'inscrit dans un continuum soigné-recherche et la réutilisation des données issues du soin pour des projets de recherche en est un de ses axes fondamentaux. Les données génétiques peuvent être utilisées pour de nombreux projets de recherche, qu'ils soient

académiques ou privés, de domaines scientifiques très variés tels que la recherche clinique, la biologie, la bioinformatique, les statistiques, les développements technologiques, l'intelligence artificielle...

C'est un atout majeur pour renforcer la compétitivité des équipes de recherche académiques et des entreprises françaises, et pour développer des collaborations internationales ambitieuses dans de nombreux domaines scientifiques...

À l'échelle de l'organisation du système de santé

Pour l'organisation du système de santé, les données génétiques ont tout d'abord une valeur médico-économique puisque la médecine génomique vise à développer une médecine plus efficiente, permettant d'obtenir des diagnostics plus rapides et plus précis et de choisir les thérapies les plus efficaces et les moins toxiques. Cette approche doit conduire à réduire les coûts pour le système de santé, notamment par la diminution du nombre de bilans inadaptés, imprécis et onéreux, la réduction des délais de rendu des résultats, le choix du traitement ayant le meilleur rapport efficacité/toxicité, la suppression des médicaments inutiles et la réduction des effets secondaires. Dans ce contexte, le PFMG met en place un programme de recherche associé aux aspects médico-économiques de l'implantation de la médecine génomique dans la pratique médicale.

À l'échelle des entreprises privées

L'utilisation des données génétiques pour des projets de recherche peut contribuer au développement de nouveaux produits pouvant être commercialisés, comme par exemple des biomarqueurs ou des outils d'analyse bioinformatique... Leur valeur est de ce fait indéniable pour le développement d'une filière industrielle française dédiée à la médecine génomique.

Par ailleurs, les données génétiques peuvent également être utilisées à des fins non médicales, comme lors des tests dits « récréatifs », qui ne correspondent en rien à des analyses de médecine génomique. Un certain nombre d'entreprises privées, israéliennes, américaines ou canadiennes pour la plupart (23andMe, MyHeritage, LivingDNA, Gene by Gene, AncestryDNA...), proposent ainsi au monde entier de répondre à une liste hétéroclite de questions à partir du séquençage complet de l'ADN d'un individu effectué sur un simple échantillon de salive pour moins de 100 euros : quelles sont vos origines ethniques ? d'où viennent vos ancêtres ? Avez-vous une forte susceptibilité au surpoids, à l'obésité, au diabète ? Au-delà de ces analyses, certaines entreprises en tirent un business très lucratif, car elles constituent ainsi d'immenses bases de données génétiques.

En France, de tels tests ne sont pas autorisés puisque l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne n'est autorisé que dans un cadre médical, de recherche défini ou judiciaire, selon l'article 16-10 du code civil : « Art. 16-10. – I. – L'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique. Il est subordonné au consentement exprès de la personne, recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen. Les tests récréatifs sont ainsi interdits par l'article 226-28-1 du Code Pénal : « Le fait, pour une personne, de solliciter l'examen de ses caractéristiques génétiques ou

² L'article L. 1131-1. – I continue : « En cas de diagnostic d'une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave, sauf si la personne a exprimé par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic, l'information médicale communiquée est résumée dans un document rédigé de manière loyale, claire et appropriée, qui est signé et remis à cette personne par le médecin. La personne atteste de cette remise. Lors de l'annonce de ce diagnostic, le médecin informe la personne de l'existence d'une ou plusieurs associations de malades susceptibles d'apporter des renseignements complémentaires sur l'anomalie génétique diagnostiquée. Si la personne le demande, il lui remet la liste des associations agréées en application de l'article L. 1114-1.

« La personne est tenue d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés dont elle ou, le cas échéant, son représentant légal possède ou peut obtenir les coordonnées, dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées. La personne ou, le cas échéant, son représentant légal communique aux personnes contactées les coordonnées du médecin prescripteur.

« II. – Si la personne ne souhaite pas informer elle-même les membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander par un document écrit au médecin prescripteur, qui atteste de cette demande, de procéder à cette information. Elle lui communique à cette fin les coordonnées des intéressés dont elle dispose. Le médecin porte alors à la connaissance de ces derniers l'existence d'une information médicale à caractère familial susceptible de les concerner et les invite à se rendre à une consultation chez un médecin qualifié en génétique sans dévoiler à ces personnes le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen, ni l'anomalie génétique, ni les risques qui lui sont associés.

« III. – Si la personne fait l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation relative à la personne ou est hors d'état d'exprimer sa volonté et que l'examen est réalisé dans son intérêt en application de l'article L. 1130-3, le médecin procède à l'information des membres de la famille potentiellement concernés dont il possède les coordonnées, dans les conditions prévues au II du présent article. » Art. L. 1131-1.

« IV. – Si la personne décède avant l'annonce du résultat ou avant d'avoir pu informer les membres de sa famille potentiellement concernés, le médecin procède à l'information de ceux dont il possède les coordonnées, dans les conditions prévues au II du présent article, sauf si la personne s'était opposée antérieurement à être informée du résultat ou si elle s'était opposée antérieurement à ce que les membres de sa famille potentiellement concernés bénéficient de cette information.

« V. – Dans tous les cas, le médecin qualifié en génétique consulté par la personne apparentée est informé par le médecin prescripteur de l'anomalie génétique en cause ».

de celles d'un tiers, ou l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques en dehors des conditions prévues par la loi est puni de 3 750 € ». La réalisation de tests ADN ne peut être demandée que par un médecin, un juge ou la police comme cela est inscrit dans le code civil, article 16-10 : « L'examen des caractéristiques d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique ». Néanmoins, cet exemple illustre la valeur commerciale qui peut être conférée aux données génétiques.

Plan France Médecine Génomique et données génétiques : quels enjeux ? quels risques ?

Pour le PFMG, les enjeux liés aux valeurs des données génétiques sont multiples et majeurs, à la fois médicaux, scientifiques, technologiques, organisationnels, économiques, stratégiques et éthiques.

Pour les patients et leur famille, l'enjeu est de pouvoir accéder à leur résultat génétique, que ce soit à visée diagnostique comme dans les maladies rares ou à visée thérapeutique dans les cancers. Cet accès doit pouvoir s'effectuer tout au long de leur vie en fonction de leurs besoins de santé, impliquant la conservation et la réanalyse de leurs données génétiques. Par ailleurs, le génome entier d'un individu est une donnée de santé qui ne peut jamais être rendue totalement anonyme et qui contient des informations sensibles vis à vis du patient et de sa famille. Les conserver dans des bases de données nationales induit un risque supplémentaire d'identification à l'échelle des populations. Avec une certification d'Hébergeur de Données de Santé (article L.1111-8 du CSP), le CAD sera ainsi situé au sein du Très Grand Centre de Calcul (TGCC) du Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA) et du Centre Informatique National de l'Enseignement Supérieur (CINES), dans un environnement hautement sécurisé. Un groupe de travail dédié élabore actuellement sa mise en place opérationnelle.

Les enjeux éthiques sont importants puisque le séquençage de génome permet de connaître les prédispositions génétiques d'un individu sur de nombreuses maladies, de même que ses risques de transmission à la famille. S'y ajoutent les questions éthiques liées au recueil du consentement et également, au recueil, à la conservation et au traitement des données génétiques. Le groupe de travail Éthique et Réglementaire travaille notamment à la rédaction des consentements, qui seront prochainement modifiés quant aux données additionnelles dans le respect des nouvelles lois de bioéthique. C'est également dans ce contexte qu'a été mis en place le Comité Scientifique et Éthique (CSE) du CAD pour l'accès aux données (<https://pfm2025.aviesan.fr/acces-aux-donnees/>). Le CSE, multidisciplinaire, s'assure que les projets de recherche demandant l'accès aux données du PFMG respectent les critères scientifiques et éthiques définis dans une charte dédiée.

L'information des patients et de la population générale sur les tenants et les aboutissants de la médecine génomique s'avère ainsi primordial, notamment en termes d'utilisation, de protection et de confidentialité des données personnelles. Cette action est portée par les groupes de travail *Communication et Notices d'information* en lien étroit avec le Gram (Groupe de réflexion avec les associations de malades de l'Inserm), qui a par exemple traduit les notices d'information en plusieurs langues et

élaboré différentes notices d'informations simplifiées par niveau de compréhension.

Pour les professionnels, cela nécessite le développement de nouvelles expertises, comme la bio-informatique, de nouveaux savoir-faire et pratiques, et de nouveaux métiers (bio-informaticiens, biostatisticiens, assistants de prescription, ingénieurs de plateforme de séquençage...), avec un véritable enjeu de formation pour l'ensemble des acteurs du parcours de soins et de la recherche. Cette action est portée par un groupe de travail Formation dédié. Il s'agit également de s'inscrire dans de nouvelles organisations multidisciplinaires à l'échelle locale, interrégionale voire nationale, par la mise en place de réunions de concertations pluridisciplinaires.

Pour le système de santé et la recherche, il s'agit non seulement d'effectuer des investissements technologiques majeurs (séquenceurs à très haut débit, supercalculateurs...) avec un plan d'investissement annoncé pour le PFMG à hauteur de 670 millions d'euros, mais également de produire des données de qualité, standardisées, au sein de bases de données interoperables. Cela implique de modifier fondamentalement les organisations actuelles. La révolution technologique de la médecine génomique est en effet considérée comme équivalente à celle de la découverte du microscope, classée d'ailleurs comme la 7ème révolution technologique la plus importante au monde par l'institut Mondial McKinsey. Pour le système de santé, il s'agit notamment de mettre en place des parcours de soins solides à long terme, pour des indications cliniques précises. Un groupe de travail dédié en lien avec la Haute Autorité de Santé (HAS) détermine ainsi les préindications de STHD et accompagne leur mise en place à l'échelle nationale. Ces préindications feront l'objet d'une étude médico-économique par la HAS pour devenir des indications cliniques avec une prise en charge financière pour le patient et sa famille.

L'enjeu économique s'avère ainsi important, avec non seulement l'opportunité de développer une nouvelle filière industrielle mais surtout une médecine plus efficace, avec un enjeu de soutenabilité économique à long terme, tout en devenant un contributeur majeur de science ouverte, dans le respect de critères d'éthique et d'excellence scientifique et en encadrant les contrepertes (propriété intellectuelle, responsabilité, règles de publications, etc...).

S'y ajoute un enjeu stratégique majeur à l'échelle internationale à l'heure où de nombreux pays à travers le monde lancent leurs projets nationaux de médecine génomique et où la diminution drastique des coûts de séquençage du génome humain a vu se développer à l'échelle internationale un véritable marché économique lié à ces tests. Le groupe de travail International met en place différents partenariats avec d'autres plans nationaux de médecine génomique.

Conclusion

Depuis 2016, la France s'est dotée du Plan France Médecine Génomique, un plan ambitieux pour déployer, de façon pérenne, la médecine génomique dans le parcours de soins, tout en soutenant les activités de recherche et de développement. La France produira ainsi une quantité massive de données génétiques identifiantes qui présentent différentes valeurs, non seulement pour les patients et leurs familles, les professionnels, mais également

pour le système de santé, la recherche et le développement d'une filière industrielle. Ces différents niveaux de valeur sont nécessairement sources de tensions entre les différentes parties prenantes du PFMG, dans un contexte international particulièrement compétitif, qui renvoie notamment à des contextes, des législations et des cultures propres à chaque pays. Les valeurs individuelles et familiales peuvent ne pas toujours être harmonieuses, ni celles du soin et leurs dimensions médico-économiques, etc. . . . Ces éléments de tension ne sont pas nouveaux. On les retrouve dans le champ de la génétique médicale depuis de longues années mais sont exacerbés dans le cadre du PFMG. Par ailleurs, la quantité massive de données générées et leur réutilisation pour la recherche nécessite de trouver de nouveaux équilibres, parfois difficiles, entre leur degré d'ouverture et le niveau de protection à assurer aux patients, l'acceptabilité des professionnels ayant contribué à générer les données à les partager et le niveau de valorisation économique qui en est attendu. Au-delà de ces éventuels conflits de valeur, la souveraineté nationale s'avère un autre enjeu majeur du PFMG, nécessitant une véritable vigilance faisant appel aux responsabilités des différents professionnels et du gouvernement, voire des citoyens. L'organisation même du PFMG en lien étroit avec les tutelles et structurée en groupes de travail dédiés rassemblant les parties prenantes permet de se déployer en un consensus national.

Par ailleurs, la France a pour le moment un statut d'observateur au sein de l'initiative Européenne 1+MG lancée en 2018 mais envisage d'en devenir signataire. Cette initiative qui rassemble 24 pays signataires de l'Union européenne, ainsi que le Royaume-Uni et la Norvège a pour objectif de disposer d'au moins 1 million de génomes séquencés accessibles dans l'Union Européenne.

Références

Manyika J, Chui M, Bughin J, Dobbs R, Bisson P, Marrs A. Disruptive technologies: Advances that will transform life, business, and the global economy. Rapport 2013 du McKinsey Global Institute.

Shendure J, Balasubramanian S, Church GM, Gilbert W, Rogers J, Schloss JA, Waterston RH. DNA sequencing at 40: past, present and future. *Nature*. 2017;550:345-353.

Stark Z, Dolman L, Manolio TA, Ozenberger B, Hill SL, Caulfield MJ, Levy Y, Glazer D, Wilson J, Lawler M, Boughtwood T, Braithwaite J, Goodhand P, Birney E, North KN. Integrating Genomics into Healthcare: A Global Responsibility. *Am J Hum Genet* 2019;104:13-20.

URL

Avis n°124 du CCNE : <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/2021-02/ccneavis124.pdf>

Article 16-10 du code civil : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article/c/LEGIARTI000043895858>

Article L1131-1 du Code de la Santé Publique : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article/c/LEGIARTI000043895837>

Article 226-28-1 du Code Pénal : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article/c/LEGIARTI000024324189>