

Apport de la génomique dans la médecine de demain, applications cliniques et enjeux

Bruno Laviolle, Olivier Perche, François Gueyffier, Élodie Bégué, Pascal Bilbault, Hélène Esperou, Florence Gaillard-Bigot, Guillaume Grenet, François Guérin, Caroline Guillot, et al.

▶ **To cite this version:**

Bruno Laviolle, Olivier Perche, François Gueyffier, Élodie Bégué, Pascal Bilbault, et al.. Apport de la génomique dans la médecine de demain, applications cliniques et enjeux. Thérapie, 2019, 74 (1), pp.1-8. 10.1016/j.therap.2018.11.011 . hal-02056433

HAL Id: hal-02056433
https://hal.science/hal-02056433

Submitted on 4 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ACCEPTED MANUSCRIPT

THERAPIE

RUBRIQUE : ATELIERS DE GIENS 2018/RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

EPUB AHEAD OF PRINT PUIS N°1 (jan fév) 2019 **Apport de la génomique dans la médecine de demain, applications cliniques et enjeux***

La génomique dans la médecine de demain

Bruno Laviolle [a,*], Patrice Denèfle [b], François Gueyffier [c], les participants à la table ronde « Recherche translationnelle » des Ateliers de Giens XXXIV, Élodie Bégué[d], Pascal Bilbault [e], Hélène Espérou [f], Florence Gaillard-Bigot [g], Guillaume Grenet [h], Jean-François Guérin [i], Caroline Guillot [j], Pierre-Henry Longeray [k], Julia Morere [l], Olivier Perche [m], Lionel Perrier [n], Damien Sanlaville [c,o], Julien Thevenon [p], Nathalie Varoqueaux [q]

[a] *Univ Rennes, CHU Rennes, Service de Pharmacologie, Inserm, CIC 1414 35000 Rennes, France*

[b] *Institut Roche, 92650 Boulogne Billancourt, France*

[c] *Université Lyon 1, faculté Laënnec, 69008 Lyon France*

[d] *Ligue nationale contre le cancer, 75013 Paris, France*

[e] *Lysarc, 69495 Pierre Bénite, France*

[f] *Inserm, 75013 Paris, France*

[g] *AP-HM, CHU Timone, 13005 Marseille, France*

[h] *Hospices civils de Lyon, 69424 Lyon, France*

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

[i] *Pfizer, 75014 Paris, France*

[j] *Fédération française des diabétiques, 75000 Paris, France*

[k] *Ariis, 75015 Paris,, France*

[l] *CHLS, 69004 Lyon, France*

[m] *Roche, 38242 Meylan, France*

[n] *Univ. Lyon Claude Bernard, centre Léon Bérard, Gate L-ES UMR 5824, 69008 Lyon, France*

[o] *HCL, GHE génétique clinique, CHU de Lyon, neuroscience research center (CRNL), GENDEV team, CNRS UMR 5292, Inserm U 1028, UCBL 1, 69677 Bron, France*

[p] *CHU de Grenoble, 38043 Grenoble, France*

[q] *Astrazeneca, 92400 Courbevoie, France*

Texte reçu le 3 novembre 2018 ; accepté le 13 novembre 2018

***Auteur correspondant.** Service de pharmacologie clinique, hôpital de Pontchaillou, 2, rue Henri Le Guilloux, 35033, Rennes Cedex 9.

Adresse e-mail : bruno.laviolle@chu-rennes.fr (B. Laviolle)

* Les articles, analyses et propositions issus des Ateliers de Giens sont ceux des auteurs et ne préjugent pas des propositions de leur organisation

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

Résumé

Le séquençage du génome est aujourd'hui accessible à la population mais il n'existe que peu de preuves de son utilité comme outil diagnostique, thérapeutique et pronostique. En France, le plan France médecine génomique 2025 a été lancé en 2015 avec pour objectif d'intégrer les analyses génomiques dans la pratique clinique pour des indications validées et de développer une filière nationale de la médecine génomique incluant des partenariats industriels. Une réflexion sur les applications scientifiques et les enjeux opérationnels et sociétaux est nécessaire afin de formuler des recommandations pour permettre de mieux associer la génomique et la médecine de demain. Dans la perspective d'une médecine factuelle personnalisée, il convient de promouvoir des études avec un niveau d'exigence méthodologique approprié et d'approfondir la définition du niveau de preuve. Les nombreux enjeux opérationnels nécessitent de mettre en place des organisations et des moyens afin de fluidifier le circuit de rendu des résultats ainsi que des adaptations règlementaires sur les statuts des professions impliquées, la gestion des données générées et le consentement des patients. En parallèle des actions de formation en génétique à destination des professionnels de santé et des actions de sensibilisation sur les tests génétiques vis-à-vis du grand public doivent être envisagées. Les enjeux éthiques doivent également être pris en compte, notamment sur la participation du patient aux décisions le concernant en fonction de ses attentes et en intégrant la notion d'incertitude dans l'information délivrée. Les effets sociologiques sur le vécu et les attentes des patients et de la population générale vis-à-vis de la médecine génomique doivent également être évalués pour améliorer l'information, la prévention et l'accompagnement des personnes. Enfin, des études médico-économiques doivent être conduites pour éclairer les décideurs sur le caractère coût-efficace du séquençage complet du génome pour la santé des populations.

MOTS CLÉS

Diagnostic ; Questions éthiques ; Médecine personnalisée ; Pronostic ; Thérapeutique ; Séquençage du génome entier

Abréviations

ACLF : Association des cytogénéticiens de langue française

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

ANPGM : Association nationale des praticiens de génétique moléculaire pour la génétique moléculaire

ARS : Agence régionale de santé

AVIESAN : Alliance pour les sciences de la vie et de la santé

CAD : collecteur d'analyses des données

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CReFIX : centre de référence, d'innovations, d'expertise et de transfert

DGOS : Direction générale de l'offre de soins

DOM-TOM : départements et territoires d'Outre Mer

HAS : Haute autorité de santé

INCa : Institut national du cancer

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche scientifique

NGS : *next-generation sequencing*

PRS : projet régional de santé

RDCR : ratio différentiel coût-résultat

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

Introduction

Au début des années 1990, la communauté scientifique internationale entreprit le plus grand projet collaboratif de l'histoire dont l'objectif était de séquencer complètement le génome humain. En 2004 et au prix de plusieurs milliards d'euros, le premier séquençage complet du génome humain fut mis à disposition de la communauté internationale [1]. Dans les années qui suivirent les outils de biologie moléculaire ont considérablement progressés associés à des progrès techniques de l'informatique et de la miniaturisation si bien qu'aujourd'hui le séquençage complet d'un génome peut être obtenu en quelques jours et, sous certaines conditions, pour moins de 1000 € [2-3]. Cependant, si la technique est devenue facilement accessible à la population, il n'existe que peu de preuves de son utilité comme outil diagnostique, thérapeutique et pronostique. Des programmes nationaux ont été entamés ces dernières années dont le plan France médecine génomique 2025 afin d'évaluer l'utilité du séquençage complet du génome pour les populations. Il reste aujourd'hui que cette avancée majeure de la médecine moderne pose des questions multiples auxquelles il est important de répondre aussi bien sur le plan médical (preuves de son utilité pour les patients), que technique, sociologique et économique. L'objectif de cette table ronde était de mener une réflexion sur les applications scientifiques et les enjeux opérationnels et sociétaux afin de formuler des recommandations pour permettre de mieux associer la génomique et la médecine de demain.

Le plan France médecine génomique

Le plan France médecine génomique 2025 a été lancé en 2015 avec pour objectif d'intégrer les analyses génomiques dans la pratique clinique pour des indications validées et de développer une filière nationale de la médecine génomique incluant des partenariats industriels. Le plan est sous la responsabilité opérationnelle de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN) qui coordonne 13 groupes de travail en charge de piloter, la coordination entre les partenaires, des projets de recherche pilotes, la participation des industriels, les aspects éthiques, règlementaire ou médico-économiques, la formation et la communication. Le centre de référence, d'innovations, d'expertise et de transfert (CReFIX) a également été mis en place afin de définir, valider et déployer les standards opératoires sur les plateformes de séquençage et sur le collecteur d'analyses des

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

données (CAD) et d'assurer les recherches et développements technologiques et informatiques indispensables au déploiement de la génomique. Plusieurs consortia de « pipelines de bio-informatique » sont en cours de construction avec différents partenaires privés et publiques (Institut français de bio- informatique) et une collaboration avec *Genomics England* a été signée en janvier 2018.

Quatre projets pilotes sont en cours pour tester la fonctionnalité et la cohérence du parcours de soin incluant la mise en œuvre du séquençage à haut débit sur des cohortes de patients ciblées. Le programme MULTIPLI porte sur la cancérologie incluant le sarcome des tissus mous avancé (Projet MULTISARC) et le cancer colo-rectal métastatique (Projet ACOMPLI), le projet DEFIDIAG s'intéresse aux patients présentant des maladies rares, en l'occurrence la déficience intellectuelle, et le projet GLUCOGEN inclut les patients présentant des maladies communes en l'occurrence le diabète. Le dernier projet est une étude en population générale (projet POPGEN) qui a pour objectif la constitution d'une base de données des fréquences des variants génétiques dans la population française. Cette base de données permettra d'améliorer la compréhension de l'implication des variants génétiques dans les pathologies. Ces projets de recherche clinique s'appuient sur des groupes de professionnels de compétences variées sous la responsabilité d'hospitalo-universitaires reconnus dans leur domaine. Ils sont en cours à des états d'avancement différents avec pour trois d'entre eux les premières inclusions de participants (volontaires malades et volontaires sains) prévues au début 2019. Leur élaboration, comme leur future réalisation ont mis en évidence des points de difficulté variés dont la résolution est partagée avec les autres groupes de travail du plan (notice d'information et consentement informé, circuit et qualité des échantillons, caractérisation du rendu des résultats etc).

Dans le cadre du plan France médecine génomique 2025, la France a souhaité se doter de plateformes de séquençage à haut débit dans le cadre du soin. Douze plateformes sont prévues à terme. Deux premières plateformes pilotes, SeqOIA (projet Paris Ile de France) et AURAGEN (projet Auvergne Rhône Alpes), ont été annoncées en juillet 2017 et devraient débuter leur activité en 2019. Ces plateformes ont pour objectif principal de transférer l'utilisation du séquençage à haut débit (exome, transcriptome et génome complet) pour le diagnostic des maladies rares et des cancers. Elles doivent avoir une production industrielle en respectant les normes qualité demandées pour un laboratoire de diagnostic médical et permettre un accès à toute la population française. Conformément à la mesure 6 du plan, un dispositif d'évaluation et de validation des nouvelles indications d'accès au diagnostic génomique est en train d'être mise en place par la Haute autorité de santé (HAS).

ACCEPTED MANUSCRIPT

Applications scientifiques et cliniques

Constats

Les données génomiques permettent d'espérer le développement d'une médecine toujours plus personnalisée [4]. Cependant, l'accès à ces nouvelles informations s'accompagne de défis : un risque de faux positif élevé entrainant un risque de biais d'optimisme [5], qui peut contribuer à la difficulté de la reproductibilité scientifique [6]. Les différents risques liés à la génétique peuvent également avoir un retentissement psycho-social pour les patients en induisant une surconsommation d'examens complémentaires, voire en aboutissant à la contre-indication d'un médicament pourtant démontré comme efficace par ailleurs [7]. Ainsi, si la médecine personnalisée et la médecine basée sur les preuves ont pu être mises dos à dos [8], une approche factuelle reste nécessaire pour évaluer le niveau de preuve des associations entre un variant génétique et un phénotype, quantifier le risque de ces associations, et *in fine* identifier la pertinence clinique de ces résultats dans le parcours de soins ou le trajet de vie du patient. Une médecine personnalisée factuelle permettra d'utiliser au mieux les performances technologiques du séquençage à haut débit, à la fois pour i) la prévention par l'identification précoce des prédispositions génétiques ciblées actionnables [9] voire de haute-dimensions [10], ii) le diagnostic étiologique de maladies rares en diminuant le temps d'errance diagnostic, et l'établissement du pronostic de certains cancers, mais également iii) pour la thérapeutique, par l'identification de facteurs prédictifs de l'efficacité d'un traitement ciblé et/ou du risque d'effet indésirable médicamenteux. Dans cette perspective, une démarche d'évaluation du niveau de preuve de la pharmacogénétique a été initiée par le réseau national de pharmacogénétique [11]. Enfin, il faut souligner encore aujourd'hui une méconnaissance des besoins et attentes des personnes, de leurs représentations, de leur vécu vis-à-vis de ces techniques, des conséquences psycho-sociales et des possibles évolutions sociétales liées à ces technologies. Si ces informations sociologiques restent encore peu décrites, elles permettraient pourtant d'aider tous les acteurs de la chaine : les uns, pour orienter leurs perspectives de recherche, les autres pour guider les patients et pour les accompagner dans cette démarche (test, annonce et explicitation, et suites données aux résultats des tests).

ACCEPTED MANUSCRIPT

Recommandations

La priorisation des études sur l'implémentation de la génomique en pratique clinique de façon ciblée sur des groupes de patients, présentant une demande de soins, une pathologie identifiée, pour laquelle la connaissance génomique peut présenter un intérêt clinique, permet de réduire les écueils attendus d'un séquençage pangénomique en population générale, pour des personnes sans demande de santé identifiée, voire à visée non médicale, récréative ou généalogique. La place du séquençage génomique dans la constitution d'une « carte d'identité des variants génétiques à risques d'effets indésirables médicamenteux » nécessite également d'être évaluée [12].

Dans la perspective d'une médecine factuelle personnalisée, il convient de promouvoir un niveau d'exigence méthodologique approprié et d'approfondir la définition du niveau de preuve, prenant en compte par exemple l'impérative nécessité de la réplication des résultats. Les indications du génotypage complet à visée diagnostique doivent également être précisées au regard des autres méthodes diagnostiques existantes.

Concernant la portée pronostique du séquençage, notamment des découvertes fortuites, incidentales et/ou additionnelles, l'évaluation de la pertinence clinique de ces données secondaires doit prendre en compte l'évaluation de la taille de l'effet des variants génétiques, *i.e* l'importance quantitative de l'augmentation du risque induit par le – ou associé au – variant génétique et la précision de cette mesure.

Dans le contexte thérapeutique, l'utilité clinique des variants génétiques prédictifs de l'efficacité d'un traitement doit être évaluée comme pour les tests compagnons [13].

Concernant la prévention d'effet indésirable médicamenteux, les connaissances incidentales pharmacogénomiques doivent être intégrées dans le parcours de soin, en prenant en compte dans l'acte de prescription d'un médicament sa balance bénéfice risque personnalisée, *i.e* ajustée sur le génotype. *In fine*, l'information génomique, relative au risque d'une maladie ou à une modification de l'effet d'un médicament, contribuera à la mesure du bénéfice net d'un traitement [14].

Enjeux opérationnels

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

Enjeux techniques

Les évolutions technologiques sont très rapides en génomique. Actuellement la technologie la plus robuste et permettant une industrialisation du séquençage est la technologie dite *short-read* (séquençage de courts fragments d'ADN en parallèle) avec un acteur majeur : la société Illumina qui a le quasi-monopole. Néanmoins les technologies dites de *long-read* (séquençage de longs fragments d'ADN) se développent rapidement et il est très probable que d'ici 2-3 ans, ces technologies concurrencent le *short-read* aussi bien en termes de performance que de coût. De plus, les machines de séquençage haut débit sont très onéreuses (plus de 1 million d'euros) et l'amortissement ne peut pas se faire sur 2-3 ans, ce qui constitue un défi pour le modèle économique.

Plusieurs types d'analyses seront réalisés sur les plateformes mises en place avec le plan France médecine génomique (séquençages du génome entier ou des exomes pour les maladies rares et des exomes et des transcriptomes pour les tumeurs). Un travail d'harmonisation des techniques est nécessaire afin que des résultats comparables soient rendus par les deux plateformes pilotes.

Enjeux logistiques

Le plan France médecine génomique 2025 insiste sur la possibilité que chaque patient puisse avoir accès aux plateformes de séquençage haut débit lorsqu'il est atteint d'une pathologie correspondant à une indication médicale définie dans le cadre du plan. Ainsi, les plateformes pilotes doivent organiser une collecte d'échantillons sur l'ensemble du territoire y compris les départements et territoires d'Outre Mer (DOM-TOM). La Direction générale de l'offre de soins (DGOS) a récemment proposé une répartition géographique basée sur les organisations pré existantes en cancérologie et pour les maladies rares qui a vocation à être testée. Ainsi, en fonction du lieu d'habitation les prélèvements seront adressés soit à la plateforme SeqOIA, soit à la plateforme AURAGEN. Les plateformes SeqOIA et AURAGEN étant portées par des GCS de droit privé, un appel d'offres groupé doit être réalisé pour homogénéiser le transport des échantillons dans des conditions de sécurité et de qualité optimaux sachant que des tissus congelés pourront être transportés dans le cadre des cancers augmentant les contraintes.

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

Enjeux organisationnels

La mise en place du séquençage du génome en pratique courante soulève également des problèmes organisationnels liés à la transdisciplinarité de cette technique pour aboutir à une aide diagnostique/thérapeutique. Les professions et compétences nécessaires concernent en effet les généticiens, bio-informaticiens, cliniciens, pathologistes, biostatisticiens, méthodologistes et qualiticiens.

Pour les cancers, l'Institut national du cancer (INCa) organise depuis plusieurs années l'activité diagnostique génomique des tumeurs avec la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaires moléculaires et des plateformes de diagnostic labellisées par l'INCa. Du côté maladies rares, 23 filières de soins ont été créées dans la cadre du plan national maladies rares 2 avec des centres de références maladies rares, des centres constitutifs et des centres de compétences. Par ailleurs, au niveau biologique, deux sociétés savantes : l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) pour la génétique moléculaire et l'Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) pour la cytogénétique, ont mis en place des réseaux diagnostics organisés et efficaces. La possibilité de réaliser une analyse génome entier permettant d'identifier aussi bien des variants nucléotidiques que des variations du nombre de copies va d'une part entraîner une refonte des réseaux diagnostics actuels et d'autre part une probable réorganisation physique des laboratoires avec un rapprochement des compétences entre la génétique moléculaire et la cytogénétique.

Enjeux de formation/information

Les connaissances en génétique évoluent très vite et touchent beaucoup de spécialités. L'information obtenue sur l'analyse des génomes entiers permet parfois d'identifier des informations génétiques non en lien avec l'indication ayant conduit à la prescription de l'examen (découvertes incidentales). Il est donc nécessaire de pouvoir informer correctement les patients, mais aussi les professionnels. Les données de génétique ont une particularité sans doute pas tout à fait inédite en médecine, mais plus importante qu'ailleurs puisque qu'elles entraînent une interprétation « probabiliste » et peuvent avoir des répercussions pour d'autres membres de la famille. Il apparaît donc indispensable d'enseigner aux médecins un accompagnement adapté de

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

leurs patients sur ces notions d'incertitude. Plus généralement avec la diffusion des données génétiques des individus, de nouveaux métiers vont apparaître comme par exemple les conseillers génétiques spécialisés en génomique. Il va donc falloir préciser les statuts de ces métiers et mettre en place des formations adaptées.

Enjeux réglementaires

Les deux plateformes mises en place par le plan France médecine génomique sont considérées comme de nouveaux laboratoires de diagnostic et font donc bouger le projet régional de santé (PRS). Les modalités d'obtention des autorisations d'exercice délivrées par les Agences régionales de santé (ARS) et des agréments pour signer les comptes rendus devront être précisées.

La création d'un nouveau laboratoire nécessite l'obtention de la norme ISO 15-189, mais les analyses effectuées sur les deux plateformes sont considérées comme des actes innovants et ne devraient donc pas être soumises à l'accréditation d'emblée. En revanche cette accréditation sera nécessaire dès que ces actes seront remboursés ce qui est un des objectifs du plan.

Les aspects règlementaires de la protection des données produites doivent également être précisés. La gestion des données issues des analyses génétiques nécessite une mise en conformité avec la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et le règlement général sur la protection des données avec nomination d'un délégué à la protection des données. De plus l'automatisation indispensable à une production industrielle nécessite une traçabilité informatique stricte. Enfin, le stockage des données nécessite que la structure soit agréée hébergeur de données de santé.

Enjeux en terme de gestion de *big data*

Les plateformes vont générer de nombreuses données génotypiques et phénotypiques. Leur exploitation optimale nécessite une connexion des données digitales, des données de santé du quotidien par le dossier patient informatisé, des données environnementales, et doit s'envisager dans le cadre d'un entrepôt national de données de santé *health data hub* [15]. L'approche de

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

France Génomique 2025 est à rapprocher de la construction du *health data hub*, de la création des Instituts en Intelligence Artificielle (3IA) et des nouveaux projets de filière en Intelligence Artificielle et santé promus par les organismes publics et privés. Ce contexte de l'aggrégation des données multi-échelles autour du patient participe à une transformation profonde de l'écosystème de la santé en France.

Recommandations

Il apparaît aujourd'hui important de mettre en place un système de réunion de concertation pluri-disciplinaire (RCP) d'amont et d'aval du séquençage à haut débit intégré au « parcours génomique » permettant de prendre en compte les données génétiques dans la prise en charge des patients. La mise en place de ces RCP pourra se faire en lien avec celles prévues par le plan national maladies rares 3 pour les maladies rares, en utilisant, en particulier des outils informatiques communs et/ou interopérables.

Des moyens et organisations devront être mis en œuvre pour assurer des délais de rendu de résultats adaptés. Ceci implique d'optimiser le circuit de prescription avec l'utilisation d'un outil national de e-prescription, d'optimiser le transport des prélèvements, de favoriser une qualification des prélèvements tumoraux dans des centres ayant des pathologistes experts, d'optimiser la gestion des flux sur les plateformes du plan France médecine génomique, de développer des pipelines d'analyses les plus automatisés possibles, et de mettre en place le CAD prévu dans le plan qui sera capable de traiter et d'exploiter le volume considérable de données générées en les appariant avec les données médicales.

Le code de la santé publique devra également être modifié pour dissocier les phases analytiques et post analytique afin de permettre aux plateformes du plan France médecine génomique d'assurer si besoin uniquement la production de séquence sans aller au compte rendu médical final.

Des mesures incitatives pour les industriels devront être prises avec pour objectif d'optimiser les flux, les délais de rendu des résultats et le développement de pipelines.

Des actions de formation en génétique devront être menées pour les professionnels, dont les médecins généralistes, les étudiants en médecine et les patients via par exemple des vidéos disponibles en ligne (sites de l'INCa, des filières de soins maladies rares, du plan France médecine

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

génomique, ou de l'Institut national de la santé et de la recherche scientifique [Inserm]). Parallèlement, des actions de sensibilisation et campagnes d'information sur les tests génétiques devront être menées vis-à-vis du grand public. La création d'un site internet (« mongenome.fr ») regroupant les différentes sources d'information disponibles aurait pour objectif d'améliorer l'information du public.

Une définition réglementaire des statuts est nécessaire pour les nouveaux métiers liés au séquençage du génome (bioinformaticiens, conseillers en génétique/génomique…) afin de faciliter leur intégration dans le parcours génomique et de reconnaître leur place (hôpitaux, laboratoires génétiques, structures de recherche…).

Le cadre réglementaire de la gestion des données générées et de l'accès à ces données devra être défini afin de favoriser l'intégration de la génomique dans le contexte plus global de l'exploitation des données de santé (*health data hub*) et l'inter-opérabilité des bases de données. Ces évolutions règlementaires devront notamment intégrer une réflexion sur l'évolution des formulaires de consentement génétiques et la rédaction d'une charte d'utilisation des données produites dans à des fins de recherche.

Enjeux éthiques

Constat

L'implémentation de la génomique dans la pratique médicale va s'accompagner d'une évolution des pratiques avec la mise en responsabilité du patient et le développement de son autonomie, et amplifier le concept de décision médicale partagée. Différents enjeux peuvent être soulignés. La question de la disponibilité dans le temps des échantillons en raison de l'évolution rapide des connaissances et des possibilités techniques font qu'on peut être amené à ré analyser des échantillons au-delà du cadre initial du consentement exprimé par les patients.

La question se pose du suivi psychologique des patients à partir du moment où un diagnostic est rendu : les patients peuvent avoir le sentiment d'être abandonnés à leur sort, et ce d'autant que ce diagnostic est peut être associé à un pronostic potentiellement très lourd et sans solution thérapeutique. Le séquençage complet peut en effet faire apparaitre des informations délétères par leur charge pronostique péjorative, anxiogène, avec par exemple la découverte d'une maladie non connue dans la famille. Il peut aussi révéler des informations utiles pour la prise en charge

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

thérapeutique et/ou la prévention, notamment des particularités dans le métabolisme des médicaments, ou plus rarement sur les cibles des médicaments. Les résultats d'un séquençage complet du génome peuvent également apporter des informations génétiques non demandées par le patient. Doit-on tout rechercher et tout dire ? Le fait de proposer à un patient de l'informer d'une découverte secondaire est-elle éthique en soi ? L'information du patient peut être acceptable si elle est appropriée, respectueuse de ses intérêts, qu'il participe à la décision, et d'autant que le consentement à la communication des résultats est obtenu avant le test et détaille le type d'information que le patient accepte.

D'autres situations sont également à envisager. La recherche de l'ADN fœtal par exemple permet de faire un séquençage de l'ensemble du génome du fœtus et expose potentiellement à un risque de dérive eugénique. Comme en écho à ces interrogations, et les renforçant, le Comité national d'éthique a récemment proposé une levée des restrictions règlementaires actuelles [16].

Une autre question importante concerne le statut du génome vis-à-vis de l'individu. Le sujet est-il propriétaire de son génome ? Doit-on l'aider à le protéger de la possibilité d'y accéder par des tiers, avec des intentions discutables ? La question se pose notamment au sujet des assureurs qui peuvent être intéressés par les informations génétiques, qui pourraient fonder des surprimes ou des exclusions d'assurance. Le don de cellules du corps humain, en particulier de gamètes, actuellement soumis à la règle stricte de l'anonymat, génère des interrogations similaires : il n'est plus possible actuellement de garantir à un donneur qu'en aucun cas le ou les « receveurs » ne pourront retrouver son identité, par le biais des séquençages dont la pratique est en passe de devenir une routine.

Recommandations

La découverte d'anomalies incidentes doit être anticipée, le patient devant en être bien informé, avec une proposition systématique de participer de manière active aux décisions le concernant en fonction de ses attentes et en intégrant la notion d'incertitude dans l'information délivrée. Les situations d'impasse thérapeutique doivent être prévenues en ciblant le séquençage et son interprétation sur des anomalies actionnables. Lors du consentement le professionnel de santé devra chercher à préciser la volonté a priori et en général du patient d'accéder à différents types d'informations, ouvrant sur un consentement ajusté aux différentes éventualités. Ces informations seront révélées en fonction des la législation en vigueur, des recommandations de l'ABM et bien sur le souhait du patient.

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

La notion de consentement doit être ré-évaluée avec pour la recherche la mise en place d'un consentement dynamique permettant d'encadrer une éventuelle ré utilisation de ses données génétiques à distance du prélèvement (avec éventuellement une information spécifique).

La mise en place d'un observatoire pour améliorer la connaissance des effets sociologiques de la médecine génomique serait également intéressante pour appréhender le vécu et les attentes des patients et de la population générale vis-à-vis de la médecine génomique et la réalisation d'études sociologiques pour identifier des moyens d'action pour améliorer l'information, la prévention (ciblé et adaptée) et l'accompagnement des personnes. Cet observatoire permettrait aussi d'alerter le comité d'éthique de potentielles évolutions, voire basculements dans les représentations collectives et/ou dans les pratiques des personnes face à la génomique.

Soutenabilité financière / modèle économique

Constat

L'avènement d'un nouveau paradigme induit par le déploiement massif du séquençage à haut débit soulève des questionnements d'ordre économique et organisationnel. La littérature rapporte une variation notable des coûts de production d'un panel de gènes ciblé par *next-generation sequencing* (NGS) selon les indications, les techniques d'enrichissement, de séquençage retenues, ou encore le nombre de patients par run. En France, par exemple, le coût par patient (de la réception des échantillons au rendu des résultats aux prescripteurs) varie du simple au triple en fonction des laboratoires [17]. Qu'en sera-t-il du coût du séquençage du génome ? On peut supposer que les coûts de production dépendront pour une grande part des choix technologiques et organisationnels, de la capacité à intégrer les contraintes techniques multiples (portails de prescription, automates d'extraction, plateforme de production, infrastructures informatiques, analyse des données, rendu des résultats, interopérabilité avec les dossiers patients, etc.).

L'évaluation médico-économique de la stratégie du séquençage du génome est essentielle pour éclairer les décideurs sur le caractère coût-efficace (ou pas) d'une ou plusieurs stratégies de santé innovantes comparativement à la (ou aux) stratégie(s) de référence. Ces évaluations sont prévues dans les projets pilotes du plan France médecine génomique 2025. Elles peuvent être adossées à un essai clinique. Cette approche revêt des avantages bien connus comme l'absence (le

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

plus souvent) de biais de sélection. En revanche, l'horizon temporel de l'évaluation économique est généralement limité à la période de suivi de l'essai et le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) pas toujours exprimé en coût par année de vie gagnée en bonne santé. Elles peuvent aussi provenir d'une modélisation. La revue de la littérature publiée par Schwarze et al. sur le séquençage du génome fait état d'un nombre très limité (N = 8) de publications comprenant une évaluation médico-économique complète (i.e. qui intègre les dimensions économiques et l'efficacité clinique) [18]. De plus, l'hétérogénéité des critères d'efficacité ne favorise pas les comparaisons entre ces études. Une seule d'entre elles exprime le RDCR en coût par année de vie gagnée en bonne santé [19].

Recommandations

Des évaluations organisationnelles robustes de cette stratégie de santé innovante et le recours éventuel aux outils issus du génie industriel et de l'automatique devront être mises en œuvre. Ces modélisations prennent en compte le fonctionnement des systèmes : analyse opérationnelle (identification grâce aux réseaux de pétri des points de blocage, levée des verrous), analyse des risques (identification des risques de non faisabilité, proposition de solutions en mode dégradé pour limiter les pertes associées, pertes de chance pour les patients, sélection d'un processus de production non efficient, par exemple), analyse structurelle (repérage de défaillances potentielles dans le parcours modélisé). Les flux (flux d'information et flux physiques) modélisés peuvent alors être implémentés au moyen de la simulation à événements discrets intégrant l'hétérogénéité des caractéristiques des patients et de leur maladie [20]. Ils peuvent aussi être couplés à l'évaluation économique pour sélectionner les seuls processus de production efficients [21].

De même, la conduite d'évaluations médico-économiques conformes aux recommandations de la HAS [22] seront indispensables pour que le plan France médecine génomique relève efficacement ses défis. Le recours au datamart de consommations inter-régimes chainée avec la base de données du programme de médicalisation du système d'information au sein du système national des données de santé doit également être encouragé, en lien avec le *health data hub* [23].

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

Conclusion

La génomique a connu un essor important ces dernières années et constitue un enjeu majeur pour la médecine de demain. Cependant, avant son utilisation large en pratique clinique, il est important d'en faire une évaluation rigoureuse en termes d'intérêt diagnostic, thérapeutique et pronostic. Au-delà du seul intérêt du séquençage complet du génome pour la santé des populations, de nombreuses questions d'ordre organisationnel, éthiques ou économiques nécessitent d'être traitées de la part de la communauté scientifique et de la société civile pour prendre en compte les difficultés et enjeux liés à sa mise en pratique à large échelle.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

Références

[1] Lindor NM, Thibodeau SN, Burke W. Whole-genome sequencing in healthy people. Mayo Clin Proc 2017;92:159-72. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.019.

[2] Plöthner M, Frank M, von der Schulenburg JG. Cost analysis of whole genome sequencing in German clinical practice. Eur J Health Econ 2017;18:623-33.

[3] van Nimwegen KJ, van Soest RA, Veltman JA, Nelen MR, van der Wilt GJ, Vissers LE, et al. Is the $1000 genome as near as we think? A cost analysis of next-generation sequencing. Clin Chem 2016 Nov;62(11):1458-64.

[4] Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. N Engl J Med 2010;363:301-4.

[5] Truntzer C, Maucort-Boulch D, Roy P. Comparative optimism in models involving both classical clinical and gene expression information. BMC Bioinformatics 2008;9:434.

[6] Ioannidis JP. Why most published research findings are false. PLoS Med 2005;2:e124.

[7] Lee SM, Falzon M, Blackhall F, Spicer J, Nicolson M, Chaudhuri A, et al. Randomized prospective biomarker trial of ERCC1 for comparing platinum and nonplatinum therapy in advanced non-small-cell lung cancer: ERCC1 Trial (ET). J Clin Oncol 2017;35:402-11.

[8] de Leon J. Evidence-based medicine versus personalized medicine: are they enemies? J Clin Psychopharmacol 2012;32:153-64.

[9] Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med 2017;19:249-55.

[10] Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: Implications for primary prevention. J Am Coll Cardiol 2018;72:1883-93.

[11] Picard N, Boyer JC, Etienne-Grimaldi MC, Barin-Le Guellec C, Thomas F, Loriot MA, Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx), Traitements personnalisés grâce à la pharmacogénétique : niveaux de preuve et de recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). Therapie 2017;72:175-83. doi: 10.1016/j.therap.2016.09.007.

[12] van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Dávila-Fajardo CL, Deneer VH, et al. Implementing pharmacogenomics in Europe: design and implementation strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Clin Pharmacol Ther 2017;101:341-58.

ACCEPTED MANUSCRIPT

[13] Haute autorité de santé (HAS). Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation. Février 2014. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_meth_court_test_cpagnon_vd.pdf. [Consulté le 11 décembre 2018 (27 pp.)].

[14] Gueyffier F, Piedbois P, Bergmann JF, Avouac B, Borel T, Boussageon R, et al. Comment mesure-t-on le bénéfice net d'un traitement ? Therapie 2017;72:39-49, 51-61.

[15] Chatellier G, Varlet V, Blachier-Poisson C, Beslay N, Behier JM, Braunstein D, et al. "Big data" and "open data": What kind of access should researchers enjoy? Therapie 2016 Feb;71(1):97-105, 107-14. doi: 10.1016/j.therap.2016.01.005.

[16] Comité consultatif national d'éthique. Avis 129. Contribution du Comité consultatif national d'éthique à la révision de la loi de bioéthique. 2018. https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/avis_129_vf.pdf. [Consulté le 11 décembre 2018 (165 pp.)]

[17] Marino P, Touzani R, Perrier L, Rouleau E, Kossi DS, Zhaomin Z, et al. Cost of cancer diagnosis using next-generation sequencing targeted gene panels in routine practice: a nationwide French study. Eur J Hum Genet 2018;26:314-23.

[18] Schwarze K, Buchanan J, Taylor JC, Wordsworth S. Are whole-exome and whole-genome sequencing approaches cost-effective? A systematic review of the literature. Genet Med 2018;20:1122-30.

[19] Bennette CS, Gallego CJ, Burke W, Jarvik GP, Veenstra DL. The cost-effectiveness of returning incidental findings from next-generation genomic sequencing. Genet Med 2015;17:587-95.

[20] Payne K, Gavan SP, Wright SJ, Thompson AJ. Cost-effectiveness analyses of genetic and genomic diagnostic tests. Nat Rev Genet 2018;19:235-46.

[21] Rejeb O, Pilet C, Hamana S, Xie X, Durand T, Aloui S, et al. Performance and cost evaluation of health information systems using micro-costing and discrete-event simulation. Health Care Manag Sci 2018;21:204-23.

[22] Haute autorité de santé. Guide méthodologique. Choix méthodologique pour l'évaluation économique à la HAS. Octobre 2011. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf. [Consulté le 11 décembre 2018 (83 pp.)].

[23] Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. Rev Epidemiol Sante Publique 2017;65 Suppl 4:S149-S167.

Accepted Manuscript

ACCEPTED MANUSCRIPT

Accepted Manuscript