



## **Rapport et recommandations sur la mise en œuvre en France des techniques de séquençage de nouvelle génération**

Francis Galibert et Bruno Jarry au nom d'un groupe de travail commun à l'Académie nationale de médecine et à l'Académie de technologie\*

### Summary

Next generation sequencing (NGS) technologies, which allow high speed automated DNA sequencing, DNA sequence analysis and comparisons using big data algorithms are being used more and more in medical diagnosis, to provide prognosis information and for choosing a treatment that best fits the patient. The French “Académie nationale de médecine” (ANM) and “Académie des technologies” (NATF) jointly stress the scientific and medical importance of these technologies and call for bringing together strengths of the national computer science industry and the medical community in a public-private consortium in order to build a Demonstrator and Center network filling up the growing gap between France and the most advanced countries in this field with great potential. They underline also common pitfalls which need to be addressed in technic, legal, economic, education and ethics issues, in order to make this complex project a success.

\*\*\*

Les techniques de séquençage de l'ADN nées à la fin des années 70, se sont automatisées au cours du projet Génome Humain (années 90) pour devenir d'exécution rapide et hautement performantes. On parle aujourd'hui de séquençage de nouvelle génération (« *Next generation sequencing* » ou *NGS*). Le coût du nucléotide séquençé a été divisé par 100 000, et le temps d'acquisition des données génomiques extrêmement réduit. Ces progrès répondent aux exigences d'une approche clinique des maladies humaines et d'une médecine personnalisée ou de précision. L'utilisation des données de séquençage du génome du patient permet dans un nombre croissant de cas d'affiner le diagnostic médical et le pronostic, et de choisir le traitement le plus adapté à la pathologie décelée.

*Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie Nationale de médecine saisie dans sa séance du mardi 23 février 2016, a adopté le texte de ce rapport avec 59 voix pour, 3 voix contre et 9 abstentions.*

---

**Académie nationale de médecine**  
16 rue Bonaparte

75272 PARIS CEDEX 06  
Tél. : 01 42 34 57 86

**Académie des technologies**  
Grand Palais des Champs Elysées–Porte C  
Avenue Franklin D. Roosevelt

75008 PARIS  
Tél. : 01 53 85 44 44

De très nombreux exemples démontrent le bien-fondé de cette démarche. Ainsi, ce type d'analyses est déjà utilisé en France en pratique hospitalière dans le dépistage des « maladies rares » et dans le traitement des cancers pour lequel l'Institut national du cancer (INCa) a mis en place une organisation nationale structurée faite de 28 plateformes de génétique moléculaire des tumeurs. On peut ainsi rendre plus aisé le dépistage des mutations responsables des maladies héréditaires et, aussi, mettre en évidence l'extrême hétérogénéité de tumeurs du même organe, ce qui conduit à des thérapies ciblées, comme par exemple dans les cancers colorectaux au stade IV où l'existence de mutations du gène K-RAS rend inefficace le traitement par un anticorps monoclonal anti-EGFR, alors qu'à l'inverse dans le mélanome métastasé, la mutation V600E du gène *BRAF* est une indication au traitement par le verumafinib.

Ces techniques sont également très utilisées en recherche, que ce soit pour mieux connaître les relations phénotype-génotype dans les deux types de pathologies déjà mentionnées, mais aussi pour découvrir les variants (« single nucleotide polymorphism » ou SNP) présents dans les maladies communes non transmissibles. La question qui dès lors se pose n'est pas « Faut-il développer l'approche génomique en médecine ? », mais « Comment passer d'une analyse ciblée de quelques gènes à l'ensemble de l'exome ou plutôt du génome entier ? » dans la mesure où seul le séquençage du génome entier permet d'avoir une vision exhaustive de l'exome. De plus, l'analyse du génome complet délivre beaucoup plus d'informations capitales pour la régulation génique que celle de l'exome seul, et de meilleure qualité, même si actuellement on ne sait pas encore toutes les analyser et les comprendre. Par ailleurs, parallèlement au développement de la médecine personnalisée, des capacités importantes de séquençage du génome permettraient de substituer par exemple aux recherches de trisomie par amniocentèses, responsables d'avortements ou de risques pour le fœtus, une analyse de l'ADN fœtal présent dans le sang maternel circulant

La France accuse un retard certain dans le domaine du NGS et ne dispose pas d'infrastructures nationales de très haut débit capables de réaliser des centaines de milliers d'analyses par an, infrastructures que d'autres pays comme les Etats-Unis, la Chine ou le Royaume Uni ont déjà créées ou sont en train de s'y consacrer.

Conscientes de l'accélération de la mise en œuvre de ces technologies, l'Académie nationale de médecine et l'Académie des technologies ont réuni un groupe de travail commun en 2014 pour évaluer ces développements et proposer des recommandations relatives à la conception et à la réalisation d'une telle structure en envisageant les divers aspects d'ordre organisationnel, règlementaire, technologique, économique, éducatif et éthique à prendre en compte.

### **Aspects organisationnels**

La proposition présentée par le groupe AVIESAN<sup>1</sup>, s'appuyant sur les données de l'INCa, suggère la création de 10 à 15 centres dotés chacun d'une capacité d'analyse comparable à celle délivrée par un séquenceur Xten Illumina, soit 19.000 génomes entiers par an. Dans le schéma organisationnel proposé par ce groupe, chaque centre de séquençage est doté de la capacité d'analyse de ses propres données, pour un premier rendu au médecin, rendu détaillant non seulement les séquences pertinentes, mais proposant également une

---

<sup>1</sup> En parallèle de ces travaux, le Premier Ministre a confié à l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) par lettre du 17 avril 2015 la mission d'évaluer les capacités françaises en NGS et de formuler des recommandations pour améliorer nos infrastructures.

interprétation de celles-ci en termes de diagnostic, pronostic et traitement, le tout constituant une aide à la décision médicale de la seule responsabilité du médecin traitant et/ou du spécialiste. Cette relation patient- médecin est cruciale puisque, entre autres, elle doit permettre de faire comprendre et accepter par le malade et, éventuellement, ses ascendants et descendants indemnes de maladies (hétérozygotes) le bien-fondé de la demande d'examen génomique, mais aussi de s'assurer de la compréhension par le malade et sa fratrie des résultats et de leurs implications éventuelles.

Dans ce schéma tous ces centres sont reliés entre eux et inter opérationnels. De plus, ils sont connectés à un centre informatique collectant l'ensemble des données génomiques pour en optimiser l'analyse mais, également, toutes les autres données cliniques du patient, voire d'autres données provenant ou qui proviendront des divers objets connectés en plein développement, le tout rassemblé dans un dossier médical. Le but de ce nœud central est à visée immédiate et retardée : immédiate pour l'interprétation des données de génomique enrichies des autres données cliniques, retardée dans la mesure où ces données centralisées ainsi conservées constitueront un matériel de recherche de grande valeur et, au fur et à mesure de l'avancement des connaissances, pourront être réinterprétées.

Les Académies, adhèrent à ce principe d'organisation. Elles tiennent toutefois à souligner que les problèmes posés par le changement d'échelle dans l'analyse génomique que sous-tend la médecine personnalisée sont nombreux et de différentes natures comme énumérées plus haut. Ces problèmes, abordés de façon non-exhaustive ci-dessous, les conduisent à recommander la constitution d'un projet de démonstration qui permettra de tester les différentes solutions possibles avant la mise en œuvre du déploiement proposé.

## **Aspects technologiques.**

### **1-Séquençage de l'ADN**

Le parc machine mondial est actuellement très largement dominé par la société américaine Illumina Inc. qui, de ce fait, impose sa technologie de séquençage et de numérisation des données, les prix des machines, mais aussi des réactifs. Ce monopole de fait conduit au risque de lui permettre d'établir un processus standard de technologie du séquençage et du stockage des données dont elle sera propriétaire et, au delà, des méthodes de diagnostic<sup>2</sup>. Il y a peu d'espoir que cette situation cesse dans l'immédiat puisque les solutions alternatives comme celle envisagée par la société Complete Genomics, filiale du Beijing Genomics Institute (BGI, Chine) semble pour l'instant abandonnée. Cette situation risque de persister pendant plusieurs années. Une veille technologique est nécessaire pour avoir connaissance d'éventuels projets mettant fin à ce monopole. Il conviendra entretemps de trouver, avec Illumina Inc., les bases d'un contrat à long terme. Cet accord ne devra pas obérer les conditions nécessaires à la création en aval d'un marché suffisant afin de lancer une véritable industrie du logiciel de l'interprétation des données. L'exemple du projet « England genomics » initié en 2012 au Royaume-Uni et donné ci-dessous en annexe devra être regardé avec attention pour comprendre comment les Britanniques ont résolu cette question essentielle. On doit noter, cependant, que la mise au point des techniques précédant et suivant le séquençage proprement dit, reste ouverte à la concurrence et pourrait, également, être développée par des start up innovantes, avec, en amont, la microfluidique pour la préparation des échantillons et des réactifs associés, domaines dans lesquels des compétences existent

---

<sup>2</sup> Illumina a créé en juillet 2015 la filiale Helix en Californie dont le but est très exactement celui là. Helix a passé des accords avec la Mayo clinic et Lab corp of America.

(LETI au CEA, ESPCI, etc...et, en aval, l'analyse et le stockage des données obtenues. Enfin, il faut espérer qu'à une échéance d'une dizaine d'années, le séquençage lui-même ne se fera plus uniquement avec des machines types Xten d'Illumina et que, comme on doit l'espérer, une filière française, voire européenne, pourra se développer<sup>3</sup>.

## **2-Traitement informatique des données numérisées des séquences d'ADN**

Si la comparaison de séquences d'ADN entre elles est aujourd'hui réalisée de façon courante, le traitement de très grandes quantités d'information génétique avec analyse rapide et rendu intelligible au praticien est encore une approche en pleine évolution. Au sein du très grand centre de calcul du CEA (TGCC) la France dispose d'outils comme le « Centre de calcul, recherche et technologie (CCRT) » (450 teraflops) ouvert aux industriels ou encore la machine Curie (2 petaflops) pour la recherche européenne, financée par le Grand équipement national de calcul intensif (Genci) et opérée par le CEA. Teratec, pôle européen de compétence en simulation numérique de haute performance qui regroupe et accueille des sociétés du domaine du numérique et qui abrite le TGCC dispose d'acteurs tout à fait capables de traiter ce type de programmes comme ATOS, ou INTEL et cela tant sur le plan du logiciel que du matériel. Quelques start-up spécialisées dans ce type d'analyse comme Biofacet ou Intragen semblent également intéressées à participer à ce challenge technologique de même que le leader du logiciel, Dassault Systems. Le CCRT héberge déjà les séquences numérisées du groupement France Genomics et pourrait servir d'hébergeur aux données générées par le démonstrateur. Par ailleurs, le développement d'algorithmes dédiés à l'informatisation des dossiers médicaux intégrant toutes les données cliniques et biologiques au sens large est aussi une nécessité.

Ces atouts, à caractère industriel, doivent être impérativement renforcés dans le cadre d'une filière de médecine personnalisée. Il est en effet évident que les enjeux du futur ne seront pas dans le séquençage, mais dans le stockage et l'exploitation de données, par nature confidentielles et sensibles, et importantes pour la recherche, le diagnostic et le traitement.

### **Aspects réglementaires**

Il est important de séparer ce qui relève de la recherche de ce qui relève du diagnostic, la réglementation qui s'applique n'étant pas la même dans les deux cas.

Pour ce qui concerne le très grand séquençage (séquençage de l'exome ou du génome complet) dans le cadre d'une activité de recherche, l'aspect réglementaire est complexe et les textes actuels ne sont pas réellement adaptés. Le problème est rendu plus complexe encore par le fait que les caractéristiques génétiques des individus seront analysées.

Aujourd'hui une recherche biomédicale ne peut être réalisée qu'après un avis favorable d'un Comité de protection des personnes (CPP) et les fichiers informatiques utilisés doivent être déclarés à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Les participants doivent signer un consentement éclairé. La nature des fichiers informatiques n'est pas précisée dans la loi, ce qui écarte tout problème relatif aux fichiers de séquences d'acides nucléiques (si le CPP a considéré qu'ils étaient justifiés). Ce contexte réglementaire rend difficile les études systématiques de génomes humains qui par définition ne reposent pas sur des hypothèses physiopathologiques, l'objectif étant de mettre en évidence une association

---

<sup>3</sup> A ce sujet il faut noter l'approche de séquençage originale de la société française PICOSEQ issue de travaux de physiciens de l'Ecole normale supérieure.

entre un phénotype (en général des signes cliniques que l'on ne sait pas associer à une pathologie) et des séquences génomiques.

Par ailleurs, les données médicales recueillies depuis de nombreuses années chez des millions d'individus sont actuellement dans les ordinateurs du Ministère de la santé. Il s'agit là d'une source inestimable de données majeures pour toute recherche en médecine personnalisée. Ce stockage est parfaitement légal. Par contre, l'autorisation de croiser ces données médicales avec les données génomiques sera plus difficile à obtenir. En conclusion, même si actuellement il n'y a aucun blocage lorsqu'il s'agit d'études où la pathologie explorée est définie, il est vraisemblable qu'un changement de la législation sera nécessaire pour les grands projets consacrés à la médecine personnalisée. Un travail important devra être aussi conduit avec la CNIL qui est particulièrement vigilante lorsqu'il s'agit de croiser des fichiers. Le stockage des données de séquences d'acides nucléiques ne pose, par contre, pas de problème technique. Plusieurs sociétés privées assurent ce service et ont obtenu un agrément pour cela. Les éléments qui conduisent à l'agrément reposent principalement sur la démonstration de la sécurité de la conservation et de la confidentialité. Mettre en place de très grandes structures de stockage sécurisé de données de séquence dans notre pays ne devrait donc pas poser de difficultés.

Pour l'activité de diagnostic, la réglementation est plus claire, surtout depuis la loi « Hôpital, santé et territoires » (HPST) qui a réservé dans un premier temps le volet « biologie » à l'ordonnance N° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale, dite ordonnance Ballereau. Tout test diagnostic est un acte de biologie médicale qui ne peut être réalisé que dans un laboratoire de biologie médicale par un praticien, médecin ou pharmacien, titulaire du diplôme d'études spécialisées (DES) de biologie médicale. Ce laboratoire doit avoir une accréditation délivrée par le Comité français d'accréditation (COFRAC). S'agissant de tests génétiques, il s'y ajoute les règles définies dans les lois successives de bioéthique, dont la dernière révision remonte à 2011, qui encadrent très strictement à la fois leur prescription, leur réalisation et le mode de rendu du résultat au patient. Toute structure réalisant à grande échelle de tels tests devra donc impérativement être un laboratoire de biologie médicale conforme à la réglementation, qu'il s'agisse d'une structure publique ou privée.

Cette limitation n'induit pas un problème que dans un second temps, car un test médical ne peut être proposé au patient que lorsque sa valeur médicale, notamment ses valeurs prédictives, positive et négative, sont importantes et complètement démontrées. De nombreux travaux sont encore nécessaires pour que ces conditions soient remplies et qu'un test puisse être introduit dans le cadre de la médecine personnalisée des maladies communes. Dans un tel contexte actuellement, et pour encore un certain temps vraisemblablement, cela ne concernera donc pas les analyses de type exome (*Whole exome sequencing* ou *WES*) ou génome complet (*Whole genome sequencing* ou *WGS*) qui sont l'objet de la mission confiée par le Premier ministre. La décision prise cet été par le Ministère de la santé de laisser à la charge de la Sécurité Sociale uniquement les séquençages de moins de 500 kb, le montre bien et cela exclut de fait (et volontairement) le WES et le WGS qui sont ainsi considérés comme une activité de recherche et non de diagnostic. Si de nouveaux tests compatibles avec le cahier des charges d'un acte de biologie médicale apparaissaient, le problème de leur réalisation devrait être résolu facilement, car il existe plus de 100 laboratoires en France qui ont les compétences requises. Le problème sera celui des équipements et se posera alors la question de savoir s'il est souhaitable qu'ils soient mutualisés dans un petit nombre de très grandes structures. La loi actuelle règlementant l'exercice de la biologie médicale sera alors un obstacle sérieux, et son adaptation sera vraisemblablement indispensable si une telle option était retenue.

## Aspects économiques

Le passage de centres de taille modeste tels ceux développés dans le cadre de l'INCA qui se limitent à l'analyse des panels de gènes, à des centres dotés de grande capacité va permettre des économies d'échelle importantes du coût de la base séquencée, si des accords préférentiels sont associés à des machines Xten. De ce point de vue, la création de tels centres est économiquement logique et indispensable si comme cela est programmé dans le Plan Cancer, on doit analyser quelques 50.000 génomes complets à l'horizon 2019. Toutefois, l'augmentation des demandes que la création de tels centres de séquençage va susciter engendrera globalement un surcoût important. Inversement, la capacité de meilleurs diagnostics et pronostics associée au choix raisonné d'une thérapeutique mieux adaptée est de nature à engendrer, outre un bénéfice médical et moral, des économies substantielles. Pour régler ces incertitudes, on ne pourra pas échapper à l'analyse du retour économique justifiant les investissements nécessaires à la réalisation du réseau de centres projeté. Le démonstrateur envisagé pourrait relever d'un dossier soumis au Commissariat général aux investissements d'avenir (CGI). Si tel était le cas, il serait nécessaire de faire participer au tour de table du projet, des industriels ou des structures financières qui y verraient une plateforme leur permettant de tester des solutions technologiques et/ou des modèles commerciaux. Une approche de la recherche économique de la valeur issue de ce type d'analyse médicale à grande échelle pourrait être lancée pour évaluer l'intérêt des partenaires potentiels dans différentes structures ou organisations impliquées dans le domaine de la santé : industries pharmaceutiques, mutuelles de santé, sociétés de service informatique etc... .

En toute logique, l'ensemble des données connectées sont de nature à favoriser l'industrie du médicament par le développement de nouvelles molécules thérapeutiques appropriées au génome de l'individu (pharmacogénomique), et aussi le développement de tests génétiques.

Pour permettre une meilleure rentabilité du centre de calcul à mettre en place, on peut imaginer l'ouvrir également à l'analyse des séquences d'ADN issues d'autres secteurs que celui de la santé humaine, par exemple ceux des génétiques végétales et animales, dont les applications sont très importantes pour les activités industrielles de sélection. La France abrite des sociétés leader mondiales dans ces deux derniers domaines.

## Aspects éducatifs

Le développement d'une médecine personnalisée, telle qu'ébauchée ici, ne peut se concevoir sans le développement d'un enseignement global dédié englobant la médecine, la biologie, l'informatique sous toutes ses formes par un rapprochement de l'Université et des Ecoles d'ingénieurs. Tous les experts consultés soulignent le manque criant d'experts dans le domaine de la bioinformatique qui devra être réglé, de façon concurrentielle, avant le déploiement du réseau envisagé.

## Aspects éthiques.

Les questions éthiques soulevées par le NGS étendent le domaine de celles déjà posées par l'usage des analyses génétiques conventionnelles.

### **1-Analyse individuelle du génome et conditions d'utilisation des données obtenues.**

L'analyse du génome permet l'identification de l'individu et la connaissance de maladies

existantes ou potentielles. Ces informations sont de nature personnelle et ne peuvent être utilisées sans le consentement de l'intéressé, sauf s'il y a autorisation d'un magistrat dans une enquête policière. Aucun médecin, laboratoire ou institution quelconque ne peut séquencer, analyser et conserver le génome d'un individu si ce dernier n'a pas donné son consentement écrit après avoir reçu une information compréhensible sur l'utilisation qui en sera faite. Dans le cas d'enfants, l'analyse est possible après autorisation des parents uniquement si elle est d'un intérêt immédiat pour l'enfant ou un membre de sa famille afin de décider de mesures préventives ou thérapeutiques. Un problème majeur reste celui du rendu des données. L'analyse complète du génome permettant de découvrir des mutations ou des polymorphismes dans des milliers de gènes fournit des informations utiles pour de possibles traitements préventifs, les précautions à prendre dans l'usage de médicaments et, également, dans le cas de mutations récessives, pour la décision d'un couple de recourir ou non au diagnostic prénatal. Il est fréquent d'observer des anomalies non prévues en supplément des données recherchées. La plupart des médecins s'accordent sur le fait que le patient doit être préalablement informé de l'éventualité de telles découvertes, de la difficulté parfois d'évaluer leur signification, en particulier lorsque la pénétrance de la mutation est variable, et des conseils médicaux qui pourraient s'ensuivre. Ils s'accordent également sur le fait qu'il convient de faire part aux intéressés de ces résultats inattendus lorsque ceux-ci amènent à leur proposer des traitements ou des mesures de prévention. La législation française limite les possibilités de l'analyse génétique à la pratique médicale, la recherche et les enquêtes judiciaires. En fait, toute personne peut obtenir l'analyse de son génome par un laboratoire étranger. Les résultats transmis par ce laboratoire sont accompagnés de commentaires médicaux et les polymorphismes génétiques prédictifs d'un risque accru de maladies chroniques sont indiqués. Le résultat est le plus souvent d'inquiéter le patient. Il revient au médecin de le rassurer en insistant sur la nature probabiliste de ces données et leur faible valeur prédictive.

**2-Tests préconceptionnels et prénataux.** Les tests préconceptionnels ne sont pas fréquemment pratiqués en France, le risque qu'un homme et une femme tous deux porteurs de la même mutation récessive se rencontrent et aient un projet parental étant faible. La question se posera en cas d'analyse du génome global de la population si un tel projet est mis à exécution. Dans ce cas, plutôt que de fournir aux individus la totalité des renseignements obtenus y compris l'existence de mutations récessives ou dominantes dont les signes cliniques apparaissent à terme, il convient de s'en tenir à ceux ayant des conséquences médicales immédiates comme un traitement ou des mesures préventives. Le diagnostic prénatal classique ou l'analyse préimplantatoire du génome sur des embryons à un stade très précoce de leur développement sont possibles en cas de risque de maladie génétique sévère afin de choisir le ou les embryons indemnes à implanter dans l'utérus. On doit se limiter dans ce cas à la recherche de la mutation à l'origine de la maladie pour éviter toute dérive.

**3-Le projet d'une base nationale de données génomiques.** Il existe déjà dans beaucoup de pays, dont la France, une base de données rassemblant les ADN des délinquants, ce qui permet d'attribuer un crime à un récidiviste fiché. Il s'agit du Fichier National Automatisé des Empreintes Génétiques (FNAEG). Une nouvelle étape est en cours avec la constitution de bases de données nationales ou regroupant un nombre important de sujets. L'intérêt de ces bases de données est multiple. Il représente un outil de recherche épidémiologique essentiel permettant de dénombrer dans la population les mutations et les polymorphismes et, éventuellement, de les relier à une ethnie particulière. Il permet aussi d'associer une mutation encore inconnue à un phénotype donné. Enfin, il étend à toute la population le fichier dont la police dispose pour identifier un criminel. Si le prélèvement est effectué en post natal, les

données acquises se substituent aux tests de dépistage néonataux actuels qui concernent un nombre limité de maladies. La séquence obtenue conservée tout au cours de la vie fournit une « carte d'identité génétique », éventuellement portée par l'individu sur sa Carte Vitale ou son équivalent. En plus du coût qui est loin d'être négligeable, les problèmes éthiques envisagés plus haut de l'éventuelle communication aux parents d'une affection inapparente, mais sévère à terme se posent.

### **Conclusion et recommandations**

Le Comité bi-académique Académie de Médecine – Académie des Technologies est arrivé à la conclusion qu'il devient nécessaire, pour maintenir la place de la France en bonne position dans les avancées de la médecine personnalisée, de développer aussi rapidement que possible à l'échelle nationale des capacités d'analyse suffisantes des génomes utilisant la dernière génération des technologies actuellement disponibles.

Les auditions réalisées par le Groupe de travail commun aux deux académies permettent, en effet, de conclure à un retard certain en France par rapport à des pays comme les Etats Unis, la Chine ou la Grande Bretagne, dans la maîtrise des technologies tant du point de vue du séquençage proprement dit que dans le traitement et stockage des données. Le groupe de travail réuni par Aviesan le montre également fort bien.

Conscients de ce que le développement des capacités d'analyse souhaitable à terme pose de par le volume des données à analyser, de nombreuses questions organisationnelles, réglementaires, technologiques, économiques, financières, éducatives et éthiques nous suggérons fortement qu'une première étape voit la création d'un démonstrateur qui permettra de tester en vraie grandeur les solutions disponibles.

En revanche, il est permis de penser que le changement d'échelle dans l'analyse du génome, tel qu'il est esquissé, offre une grande opportunité pour le développement non seulement de la médecine, mais également de plusieurs filières industrielles dont celle du médicament et des tests diagnostiques. Ainsi, les académies considèrent que si le séquençage nécessitera, dans l'immédiat, un passage obligé par le fournisseur de machines américaines Illumina Inc., les compétences industrielles et de recherche françaises devraient permettre de compenser cet inconvénient par une approche informatique de très haut niveau réalisée dans le cadre national.

A l'issue de l'analyse de la situation présente dans notre pays, l'Académie nationale de médecine et l'Académie des technologies formulent les recommandations suivantes parmi lesquelles les quatrième et cinquième supposent une modification de la législation :

- 1- Mettre en place une unité de démonstration d'une taille suffisante pour réaliser de l'ordre 40.000 analyses de génomes complets par an, leur stockage numérisé et leur interprétation en y associant le plus grand nombre de partenaires « utilisateurs » possibles qui participeront ainsi à la création de valeur ;
- 2- Favoriser la création d'une société française ou européenne fabriquant des appareils de séquençage de capacité équivalente ou supérieure à celle proposée par Illumina Inc afin de mettre fin à terme au monopole de cette société américaine. ;
- 3- Développer en amont du séquençage, des approches microfluidiques de préparation des échantillons, et en aval, des logiciels d'interprétation des données en établissant les contacts nécessaires entre industriels et généticiens.
- 4- Modifier la réglementation actuelle, imposant à tout projet de recherche impliquant le séquençage des génomes de dépendre d'une hypothèse physiopathologique dans la



mesure où l'objectif recherché par ce séquençage systématique est l'établissement de cette relation.,

- 5- Faciliter, en matière de recherches, sous le contrôle de la CNIL, le croisement de fichiers de données génétiques avec des fichiers de données cliniques concernant les mêmes malades en respectant l'anonymat des patients.
- 6- Prévoir dans un second temps la création de 10 à 15 centres répartis sur le territoire, reliés entre eux et inter opérationnels et, de plus, connectés à un centre collectant l'ensemble des données génomiques mais, également, toutes les autres données

## ANNEXE

### LE PROJET DE DEMONSTRATION « ENGLAND GENOMICS »

Le programme « 100.000 génomes » du Département de la santé anglais, lancé par le Premier Ministre anglais fin 2012 est un exemple de l'organisation d'un partenariat public/privé dans le cadre particulier de la médecine « étatisée » anglaise. Le programme est déjà dans une phase opérationnelle.

Ses missions ont été clairement affichées au début du projet :

- créer un programme éthique et transparent basé sur le consentement volontaire ;
- créer un service de médecine génomique pour le NHS (National Health Service) au bénéfice des patients ;
- permettre de nouvelles découvertes scientifiques et médicales ;
- lancer le développement de l'industrie génomique au Royaume Uni ;

Il repose sur la création d'une entreprise privée, « Genomics England », financée sur fonds publics, dont les actionnaires sont différentes entités du Département : National Institute for Health Research, NHS England, Public Health England, Health Education England. Initialement centrée sur l'Angleterre, la compagnie pourra intégrer d'autres parties prenantes publiques du Royaume Uni. L'Irlande du Nord a d'ailleurs récemment rejoint le projet.

Consciente de la difficulté de mise en œuvre du projet dans un cadre technologique encore mouvant, Genomics England a décidé d'avancer par étapes. La première est la réalisation d'un démonstrateur centré uniquement sur 2 types de problématiques médicales:

- le cancer
- les maladies rares.

Ce démonstrateur vise à analyser, d'ici à 2017, 70.000 échantillons d'ADN (100.000 en tenant compte des différentes biopsies pour un même patient cancéreux en cas de métastases). Les échantillons sont fournis sur une base volontaire par les patients et la compagnie s'engage à ce que les résultats, même anonymisés, ne soient pas fournis aux partenaires industriels sans leurs consentements explicites.

#### (i) Séquençage

Genomics England a contracté en 2014 avec la firme américaine Illumina Inc. pour la réalisation des opérations de séquençage. L'accord prévoit un financement public de 78 m£, Illumina Inc. de son côté investissant 162 m£ sur 4 ans en Angleterre dans le projet.

Sur le plan opérationnel Genomics England bénéficie d'un investissement de 27 m£ du Wellcome Trust, pour la construction d'un bâtiment situé sur le campus du Wellcome Trust près de Cambridge. Le Sanger Institute, également financé par le Trust, est également partie prenante au travail de séquençage.

### **(ii) Informatique**

La partie informatique du projet est financée en partie par le Medical Research Council pour un montant de 24 m£.

Tout récemment (Novembre 2015) Genomics England a choisi et contracté avec WuXi Next CODE, une compagnie américaine filiale du groupe chinois WuXi App Tec<sup>4</sup> pour assurer l'interprétation clinique des résultats du séquençage. Cette société privée est elle-même une « spin out » de deCODE genetics<sup>5</sup>.

La compagnie a aussi annoncé ces derniers jours avoir aussi choisi Cognizant pour aider à définir et mettre en place son environnement informatique opérationnel. Cognizant est une société américaine dédiée au service informatique, entre autres dans le domaine de la pharmacie et de la santé.

### **(iii) Partenariats**

NHS England a prévu un budget de 20 m£ sur la durée du projet pour financer un appel à projet destiné à identifier les futurs centres de médecine génomique du NHS. A ce jour 28 équipes de recherche publique ont été retenues. Elles sont intégrées dans un « GENE Consortium » aux côtés de 10 compagnies pharmaceutiques et biotechnologiques privées<sup>6</sup> qui apportent également leur contribution financière au projet.

Cette organisation très opérationnelle montre que plutôt que d'avancer uniquement à partir de la recherche publique, le choix a été fait dès le début de s'entourer des meilleures compagnies privées, éventuellement étrangères, pour la réalisation des objectifs dans un temps limité.

L'investissement public, d'après les chiffres communiqués, s'élève à un total de 129 m£, Illumina Inc. de son côté investissant 162 m£ (sur 4 ans, probablement pour la mise à disposition de séquenceurs de dernière génération, des réactifs pour leur fonctionnement, et du personnel dédié correspondant).

### **(iv) Ethique**

Le suivi éthique du programme est assuré par la mise en place d'un Comité en charge de la supervision du rendu des analyses, qui, en liaison étroite avec le NHS, doit mettre en place le système réglementaire associé.

---

<sup>4</sup> A côté de WuXi App Tec, elle-même filiale du groupe pharmaceutique chinois WuXi Pharma, les investisseurs présents au tour de table de WuXi Next CODE sont les firmes de capital-risque Polaris Partners, Arch Venture Partners et deCODE Genetics.

<sup>5</sup> deCODE Genetics est une société islandaise, filiale de la compagnie pharmaceutique américaine Amgen. Elle est pionnière dans l'analyse génétique des maladies depuis de nombreuses années.

<sup>6</sup> Abbvie (US) ; Alexion pharma (UK) ; Astra Zeneca (UK); Biogen (US); Dimension Therapeutics (UK); GSK (UK); Helomics (UK); Roche (Swiss); Takeda (Japon).

Pour copie certifiée conforme  
Le Secrétaire perpétuel

Professeur Daniel COUTURIER