Joint Academic Report and Recommendations in regard to implementing Next Generation Genome (NGS) Sequencing techniques in France

Francis Galibert (ANM) and Bruno Jarry (NATF)
on behalf of the Members of a joint academic working party instated by the National Academies of Medicine and Technologies of France*

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 Centre 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.

An Academic Report sets out the official stance of the Academy – the National Academy of Medicine of France (ANM) adopted the Report and Recommendations at its plenary session convened Tuesday February 23, 2016 by a vote.

A great many examples demonstrate the relevance of this approach. This category of medical analysis is already used in hospital services round France to screen, identify and monitor "rare diseases" and also as part of cancer treatment protocols for which purpose the National Institute for Cancer Research (INCa) set up a nationwide organization comprising 28 platforms for molecular genetic tumour studies. In this way, the screening process to identify genetic mutations responsible for hereditary diseases is made easier and also serves to throw light on the extreme heterogeneity of tumours that can affect one type of organ, this leading to specifically targeted therapies, as for example in the case of stage 4 colorectal cancer, where mutations of the K-RAS gene render treatment by the monoclonal anti EGFR antibody inefficient, whereas for a metastatic melanoma, in reverse, the V600E mutation of the *BRAF* gene can indicate a case for using *verumafinib* [a B-Raf enzyme inhibitor] treatment.

These techniques are also widely used in research activities, whether it be to gain a better understanding of the relationships between phenotypes and genotypes in the two sorts of pathology just mentioned above, but also in discovering their variants ("single nucleotide polymorphism" or SNP) present in common non-transmissible diseases. The question then is not *"Should we develop a genomic approach in medicine?"* but rather *"How do you proceed from a targeted analysis of a few genes to the whole exome, or better still, the complete genome?",* given that only the sequencing of the complete genome allows you to have a full picture of the exome. Moreover, analysis of the complete genome offers considerably more and paramount information about gene regulation than that of the exome alone and is of better quality, even if at the present time we do not yet know how to analyse and understand all of them. Furthermore, in parallel to the development of personalized medical care, if we had sufficient capacity to carry out large-scale sequencing genome screening, it could be used as a substitute for amniocenteses that may cause abortions or present risks to the foetus, *i.e.,* by analysing foetal DNA that is present in the mother's bloodstream.

France is definitely lagging behind in the area of NGS and does not have national high through-put sequencing infrastructures capable of carrying out thousands of analyses each year, as is the case for certain other countries *e.g.,* the USA, China or the United Kingdom which have already created (or are in the process of committing themselves to) such infrastructures.

Inasmuch as the ANM and the NATF national academies in France were fully aware of the acceleration in implementation of these technologies, they decided to appoint and commission a joint working party in 2014 to assess these developments with the remit to make recommendations related to designing and building such structures, including the some of the necessary organizational, regulatory, technological, economic, educational and ethical factors, as described hereinafter:

Organization

The proposal made by the AVIESAN[1] group, based on data provided by INCa suggests the creation of between 10 to 15 centres each having an analytical capacity comparable to that of an Xten Illumina sequencer, *viz.,* 19 000 whole human genomes analysed every year. In this organisation scheme proposed by this Group, each sequencing centre possesses the capacity to analyse its own data, for the purpose of establishing a n initial report to the practitioner that details not only the relevant sequences for the investigation, but also offers an interpretation by way of a diagnosis, prognostics and possible treatment all of which constitutes an aid to a medical decision process under the sole responsibility of the doctor in charge of the patient or of a specialist. The patient-practitioner relationship is vital inasmuch as – *inter alia* – it enables the patient (and possibly his/her ascendants and descendants who do not have the disorder in question (heterozygotes)) to understand and to accept the rationale of a genome analysis, and also to make sure that the ill person and his close family members correctly understand the results of the analysis and their possible implications. In the scheme proposed all the sequencing centres are inter-connected and inter-operational. Moreover, they would be connected to a centralised data processing centre that collects all the genomic data to optimise the analyses but also collect all the other clinical data related to

[1] In parallel to this work, the French Prime commissioned Aviesan (national alliance for life sciences and health questions) by letter dated April 17, 2015 with the mission to assess the national capacity in NGS and to make Recommendations to improve existing infrastructures.

the patient, even including data from various connected objects that are rapidly developing today, the complete picture constituting the patient's personal medical file. The core objectives of the central data processing unit are both immediate and long-term: they are immediate in terms of the interpretation given to the genomic data plus other clinical data, and long-term to the extent that the centralised data will be preserved and thereby build up a rich store of centralised data that will prove very valuable for research work and, as the advancement pf knowledge progresses in this field, might be re-interpreted.

Both of our Academies agree with this organisational scheme. They nonetheless point out that there are numerous, dissimilar problems arising from a change in scale of genomic analysis implied by personalised medical care, as we mentioned earlier.

We shall now examine, non-exhaustively, these problems which led the academic Working Party to recommend that in the first instance a demonstrator be designed and built, in order to test the various solutions possible before full national implementation of the scheme as proposed by AVIESAN.

Technologies

1 – DNA sequencing

Today, the world scene of DNA sequencing units is largely dominated by an American company, Illumina Inc., who consequently enforce their sequencing technology, their data digitising algorithms, the unit prices their equipment and also those for the reactives. This as yet undisputed monopoly enables the company to establish (and enforce), as the standard in the field, its sequencing technologies and protocol as well as its data storage procedures for which Illumina Inc. will be the official owner of the rights and, beyond these considerations, the methods to be used for diagnosis[2] purposes. There is very little chance in the near future of seeing this situation cease because the alternative solutions, such as that envisaged by Complete Genomics, a subsidiary of the Beijing Genomics Institute (BGI, Chine) seemingly are abandoned, for the moment. And the situation will probably continue unchanged for several years. A technological watch-tower operation is needed to learn as early as possible about possible new projects that could put an end to Illumina's monopoly. In the meantime, we should be seeking to establish the bases for a long-term contract with Illumina Inc. Such an agreement however, should not mask or obviate the conditions needed to create a sufficiently robust and viable downstream market, so as to be able to launch a real genomic data interpretation software industry. The example that come to mind is "Genomics England", a project which began in the UK in 2012 (described below in the Appendix); it merits all our attention to see how the British chose to solve this essential question. Notwithstanding, it can be noted that the development of techniques used before and after the actual sequencing phase remain open to competition and could readily be developed by innovative start-ups, upstream in the area of micro-fluid mechanics to prepare samples for sequencing and associate reactive agents – fields in which the skills and knowledge already exist in France (*e.g.* at the CEA-LETI Lab., at ESPCI, *etc*., and downstream in the fields of genomic data analysis and storage.

[2] In July 2015, Illumina set up a subsidiary, Helix in California with exactly that remit. Helix has signed agreements with Mayo clinic and Lab Corp of America.

Lastly, we can only hope that with the decade or so, sequencing itself will no longer be limited to Illumina's Xten type machines and that a French sequencing sector, or European for that matter, could be developed[3].

2 - Digital processing of digitised data derived from DNA sequencing operations

Today, while it is commonplace to carry out DNA sequence comparisons, the processing of very large quantities of genetic sourced data via rapid analysis protocols with results made accessible to the practitioners is an evolving scene. For a very large computer centre such as that at the CEA-TGCC installation, France disposes of tools such as the CCRT (450 teraflops) research unit which is open to industrialists or the Curie (2 petaflops) unit used for European level research projects, financially supported by the Genci programme (acronym in French for national large scale intensive computation systems), operated by the CEA. The Teratec, a European cluster of skills in high-level modelling which brings together various private companies working in the digital analysis field (and which houses the TGCC) has actors who are fully competent and are capable of handling programmes such as ATOS or INTEL both in terms of software and hardware skills. A few start-ups, specialist in this kind of analysis, such as Biofacet or Intragen seems to be interested in participating in the technology-intensive challenge, including the software lead company Dassault Systems. The CCRT already holds digitized sequences for the France Genomics Group and could serve as a data storage node for data forthcoming from the proposed Demonstrator. Moreover, the development of algorithms specifically targeting medical and biological data (in a wide connotation) is also necessary.

These advantageous factors, industrial as they are in essence, must necessarily be reinforced in the framework of personalized medical care. It is obvious that future challenges will not lie in the sequencing but more in data storage and analysis (involving confidentiality and sensitive information about patients) as well as being important for research, for diagnosis and choice of treatments.

In terms of regulatory texts

It is also important to separate research-oriented activities from diagnosis, inasmuch as the regulations applicable will differ in these two approaches.

As far as very large scale sequencing is concerned (for the exome or whole genome) in the framework of research activities, the regulations applicable are somewhat complex and those that exist today are not exactly adapted to the cases. This problem is made even more complex when the genetic characteristics of persons are analysed and recorded.

Today, biomedical research can only be conducted after an "in favour" decision of the special committee for the protection of persons (CPP in French) and the computerized files must be declared to the French national committee for computer sciences and liberties (CNIL). All participants must sign a document to indicate their informed consent. The precise nature of the files is not specified in the law, and this removes problems concerning nucleic acid DNA sequences (if the CPP above declares them to be justified)? This regulatory context makes it

[3] A noteworthy approach in this area is that for original sequencing protocol by the company PICOSEQ, based on research by physicists at the ENS (Ecole normale supérieure).

difficult to carry out systematics screen studies of human genomes which by definition do not normally relate to physio-pathological hypotheses; the objective of the studies is to show an association between a given phenotype (generally, this refers to clinical symptoms that cannot be attributed to a particular pathology) and genome sequences.

Moreover, there are medical data collected over numerous years screening of millions of individuals stored on the computers of the French ministry in charge of Health. They represent a major source of data for any research in terms of personalized medical care. This data storage is perfectly legal *per se*. In contradistinction, the authorization to compare medical data with genome data will prove much more difficult to obtain. To conclude, even it at the moment there is nothing to legally prevent studies with a defined pathology in mind, it will probably be necessary to introduce changes in legislation for major personalized medical care programmes. A serious amount of work and collaboration will be needed with the CNIL committee who are especially vigilant when it comes to comparing and cross-analysing files. Storing data for nucleic acid sequences does not raise any technical problems or issues. Several private companies already offer this service and have been duly authorized to do so. The factors that enable authorization rely mainly on a demonstrated safe conservation of the data and its confidentiality. Implementing very large-scale storage infrastructures in France should not consequently encounter any difficulties.

As far as diagnostic activities are concerned, the regulations currently enforced are clear, especially since the law known as “Hospitals, health and territory (HPST)” was adopted in Parliament, which initially covered the “biological” aspects in the executive order paper N°2010-49, January 13, 2010 on medical biology – the so-called Ballereau order. Any diagnostic test is considered as a medical act which can only be performed in a bio-medical centre (laboratory) by a practitioner, a doctor or a chemist holding a specialist diploma (DES) in medical biology. These laboratories must be certified by the French centre for accreditation (COFRAC). Wherever genetic tests are carried out, various other regulations apply, defined in the successive laws on bio-ethics, the latest version of which dates back to 2011 and which very precisely sets out the procedures for prescription of the tests, their implementation and the way in which the results are made known to the patient. Any structure that aims at conducting large scale tests must therefore be a medical biology laboratory, whether it be a public or a private structure, in compliance with current regulations.

This restriction to activities will only become problematic later, since a medical test can only be proposed to a patient if and only if its medical value notably its predictive results, including both negative and positive aspects, is high and totally demonstrable. A considerable amount of work remains to be done here in order to have these perquisites attainable, thereby enabling a test to be proposed for personalized medical care for commonplace diseases. Given the prevailing context today– but maybe probably for some time to come, this will not extend to Whole exome sequencing (WES) or to whole genome sequencing (WGS) which are in the assignment by the Prime Minister (*cf*. footnote 1).

The decision taken last summer by the ministry in charge of Health entrusting the cost of genome sequences less than 500 kb to the Social Security system illustrates the limitation well, excluding de facto (and intentionally) both WES and WGS testing which remain considered as research and not diagnostic activities. If new tests, compatible with the specifications of medical biology, become operational, the question of their implementation should be resolved fairly easily, since there are more than 100 laboratories in France who have the required skills and knowledge bases. The problem will lie with the equipment available and

the question as to whether it would prove better to mutualise the equipment among a small number of vert large-scale structures. The law as it stands today (regulating all medical biological practices) would become a serious handicap to progress and it would require adaptation if the option above were to be take, seriously.

In economic terms

The changeover from small-scale centres such as those currently being developed by INCa, limited to analysing panels of genes, to vert large-scale centre appropriately equipped to the point that they would generate important economies of scale for the cost per base sequenced and analysed, if there are preferential agreements associated with the use of Xten type machines. From this point of view, the creation of large-scale centre is economically logical and necessary if as is announced in in the National Cancer Plan, an analysis of 50 000 whole genomes by year 2019. However, the increase in screening demands induced by the existence of these large centres will lead to a high overhead cost. In reverse, having the capacity to make better diagnosis and prognosis associated with a reasoned choice he it comes to a better adapted therapy will not only lead to the patient's having better morale and medical benefits, will also provide for substantial cost savings. In attempting to clarify these areas of uncertainty, we simply cannot avoid analysing economic return on the investments (ROI) needed to implement such a network of large centres as proposed. The Demonstrator we have in mind could be included in an application lodged with the General Commissariat for Future Investments (CGI). Should this policy option be adopted, we would have also to ensure the financial participation of industrialists and/or financial partners who view the platform as an opportunity to test various technological solutions and/or business models. An assessment of the economic value that would stem from this sort of large-scale medical screening and analysis could be launched in the health sectors, to measure the potential input from, *e.g.,* pharmaceutical companies, health sector mutual insurance companies, computer science and applications companies, *etc.*

Logically speaking, the sheer mass of data interconnected in this way should enhance the medicinal drug sector through development of new therapeutic molecules deemed suitable for appropriate action on the human genome (pharmaco-genetics) and likewise for the development of genetic tests.

To ensure better levels of profitability for the future computation Centre, we could imagine using the computers available to carry out analyses of DNA samples from other sectors, for example, from plant or animal sources, where we foresee some very important applications for breeding and selection purposes. France has some companies who are already world class leaders in plant selection and animal breeding.

In terms of education

Development of personalized medical care as outlined here can only be conceived with an accompanying development of training that includes medicine, biology, computer sciences in all sorts of format, with a closer tie between the Universities and the French Engineering Schools *(grandes écoles*). All the experts consulted underline the cruel shortage of skilled personnel in the area of bio-computing and data processing, which shortfall must be settled in a competitive manner before the network envisaged here is deployed.

In terms of ethics

The ethical questions that arise through forecast uses of NGS extend the range of existing questions that stem from today's classic genetic analyses and protocols.

1- **Individual genome analyses and uses made of data.** Genome analysis allows for a perfect identification of a person and gives valuable indications about existing disorders and potential disease risks. This information is personal and therefore cannot be used without the prior consent of the person tested, except when there is a legally authorized injunction taken in the course of a police enquiry. No practitioner, laboratory or institution whatever can sequence, analyse and preserve genome samples unless the person involved has given consent in writing and furthermore has been properly informed about the use(s) that will be made of his/her data. In the case of children, analysis is possible with the parents' consent if and only if there is an immediate interest for the child or a member of the family to make decisions that can be preventive or therapeutic. One outstanding problem is that of how to report the analyses.

   Given that a whole genome analysis allows you to discover genetic mutations or polymorphisms in thousands of genes provides information, that can prove useful when it comes to choosing among possible preventive treatments, and identifies the precautions to be taken in the case of administration of medicinal drugs and also, in the case of recessive mutations, to aid the decision of a couple to employ (or not) a prenatal diagnosis. It is not uncommon for the practitioners to discover various anomalies that were not predicted over and above the data being investigated. Most doctors agree that the patient must be informed correctly in advance as to the possibility of such discoveries, of the deficit often to interpret their significance in particular when the penetration level of the mutation is variable, and to offer medical advice to the patients. They likewise agree on the fact that it is important to clearly inform the patients of these unexpected results when treatment or preventive measures are proposed. French legislation today limits the possibilities of carrying out genetic analysis to medical practice, research and to assist in legal enquiries. In reality, anyone can obtain a genome analysis via a foreign laboratory. The results in this case are forwarded to the patient, together with medically oriented comments, and mentioning genetic polymorphisms that can indicate above average risks for various chronic illnesses. In most cases, this serves only to increase the patient's anxiety. It is then the practitioner's role to reassure the patient as to the probabilistic nature of the data and their low predictive impact.

2- **Preconception and prenatal testing.** Preconception tests are not often taken in France, since the chances of a man and a woman with the same recessive genetic mutation who wish to procreate is very small. The question will, however, arise in the case of a global genetic screening test programme on a population. In such circumstances, rather than give the individuals in the population all the information obtained through screening, including the observation of recessive or dominant mutations with clinical symptoms that will become observable in the long term, it would be better to limit the information to that with immediate medical consequences that call for treatment or preventive measures. Classic prenatal diagnosis or pre-

implant genome analysis of very early stage embryos are permissible when there is a risk of a severe genetically inherited disorder in order to make choices among 'clean' embryos for the uterine implant operation. In such cases, the genome investigation must be restricted to seeking the mutation that triggers the illness in question, to avoid any inappropriate practice.

3- **The project to build a national genome data base.** There already are data bases in numerous countries, including France, to store the DNA of those with criminal records, this enabling possible attribution of criminal offences to individuals "on record" in the French National Automated Genetic Print File (FNAEG). A new step is currently under way to build u national data bases for large numbers of individuals. There are multiple advantage in having such bases. They can be a prime epidemiological research tool to discover and quantify in certain populations the existence of various mutations and polymorphisms and, in the long term, to relate these phenomena with certain ethnic origins. The bases could also allow research practitioners to associate as yet unknown mutation to given phenotypes. Lastly, it allows the authorities to extend the national file system with data that supersedes today's neonatal screening tests, that concern only a small number of medical, genetic disorders. Personal sequencing data can be stored for a lifetime, as a sort of "genetic ID card", that might even be included on the French *'carte vitale'* (today's social security medical care card) or its equivalent. Over and above the fact that the associate costs would not be negligible, there are also those ethical issues (mentioned earlier) that would stem from possible communication to parents of an as-yet not apparent disorder for their child, but which ailment might possibly be severe in the long run.

Conclusion and Recommendations

The joint Academic Committee (National Academy of Medicine (ANM) and the National Academy of Technologies of France (NATF)) came to the conclusion – if France is to preserve its excellent position as personalized medical care policies progress - that it is now necessary to develop as rapidly as possible at a national level those genome analytic capacities needed, by using the latest generation of sequencing technologies available.

Indeed, the hearings conducted by the joint Working Party representing both academies underlined the fact that France is falling behind compared with other countries such as the USA, China or the UK in the mastery of the technologies both from a purely sequencing point of view and in the fields of data processing and storage. Another working party, appointed by Aviesan (*cf.* footnote N°1) also very clearly demonstrates this weakening position in its findings.

Inasmuch as we are fully conscious that the long term development of the analytic capacities needed raises numerous questions (given the sheer mass of data to be processed), in terms of organization, regulatory texts, technologies, economics, finance, education, training and ethic, we strongly recommend that a first step should consist of setting up a demonstrator unit to test on a scale one those solutions available and seen as possible.

By way of contrast, we can, however, imagine that the change in scale in genome analyses, as we have outlined in this Report, will offer a major opportunity for the development not only of medical practice, but also in the industrial sectors focused on medicinal drugs and diagnostic test protocols. Thus, the Academies consider that whereas the sequencing needed

today will for the near future necessarily require the services of the American units provided by Illumina Inc., French industrial and research skills and know-how will be able to compensate this setback, notably through very high level computer science applications on a national scale.

Following suit to an analysis of the situation in France, both academies ANM and NATF issue the following recommendations among which the fourth (#4) and fifth recommendations (#5) presuppose that the current legislation be modified.

ANM-NATF Recommendations:

#1- To set up a demonstrator unit sufficiently large that it can carry out some 40 000 whole genome analyses per year, can assure their digital format storage and interpretation in associating the largest number of "user" partners possible who will thereby contribute to its added value.

#2- To encourage the creation of a French (or European) company to assemble sequencing units with an equivalent (or superior) capacity than that proposed by Illumina Inc., in order to bring the monopoly of this US company to an end.

#3- To develop, upstream of the sequencing operations, micro-fluidic approaches to prepare the samples for analysis and downstream, the data interpretation software needed by setting up the contacts needed between industrialists and geneticists.

#4- To modify current rules and regulations, to enforce the fact that all research projects that implying genome sequencing be dependent on a physio-pathological hypothesis to the extent that the objective sought by systematic screening sequencing is to establish this very relationship.

#5- Under the control of the French national committee for computer sciences and liberties (CNIL), to facilitate for research purposes only, the cross-referencing of genetic data files with clinical files related to the same, given patients, whilst respecting their anonymity.

#6- In a second phase, to foresee and plan the creation of between 10 to 15 Centres located round the country, inter-connected and inter-operational, plus one centre specifically dedicated to collecting not only all the genetic data from the sequencing operations, but the entire range of data generated concomitantly.

APPENDIX

THE GENOMICS ENGLAND DEMONSTRATOR PROJECT

The "100.000 genome" programme of the Department of Health, launched by the British Prime Minister end 2012 is a good example pf public/private partnership in the specific framework of State run health services. This programme has already become operational.

The programme missions and objectives were clearly set out at the start of the project:

- To create a genomic medicine service within the NHS (National Health Service) bringing benefit to patients
- To create an ethical and transparent programme based on consent of participants

- To enable new scientific discovery and medical insights
- To kick-start the development of a UK genomics industry

The project called for the setting up of a private company "*Genomics England",* financed through public funding sources with various stakeholders in the Health Department: the National Institute for Health Research, NHS England, Public Health England and Health Education England.

Initially focusing on England, the company could integrate other public parties from the United Kingdom. North Ireland recently joined the ranks of the Project.

Fully aware of the difficulties to implement such a project in an ever-moving technological framework, *Genomics England* have decided to progress by stages. The first step consists of building a 'demonstrator" focused exclusively on two medical problem areas:

- cancer
- rare diseases.

The demonstrator envisages aims at analysing 70 000 DNA samples (100 000 if we take into account multiple biopsies from a single patient in the case of cancer metastases).

The samples will be taken on an informed consent voluntary basis and the company has committed itself to guarantee that the results – even when made anonymous – will not be forwarded to interested industrial partners without prior and explicit consent.

(i) **Sequencing**

Genomics England signed a contract in 2014 with the American company Illumina Inc. to carry out the sequencing operations. The agreement has a public financial support amounting to 78 m£; Illumina Inc. will be investing 162 m£ in England over a 4 year period for this project.

On an operational level, Genomic England will benefit also from an investment of 27 m£ for a building to be erected on the Welcome Trust Campus, near Cambridge. The Sanger Institute, also financially supported by the Trust, is a party to the sequencing operations.

(ii) **Genomic data processing**

The data collecting and processing aspects will be partly funded by the Medical Research Council for an amount of 24 m£.

Very recently - (November 2015), Genomics England was chosen and contracted with WuXi Next Code, an American subsidiary of the Chinese Group WXi App Tec[4] to ensure clinical interpretation of the sequencing results. This private company is itself a spin-out of deCODE Genetics[5].

The company has recently announce that it has chosen Cognizart to help define and implement an operation computer and data processing environment. Cognizart is an

[4] Alongside WuXi App Tec, a subsidiary of the Chinese pharmaceutical company WuXi Pharma, the investors with WuXi Next CODE are the capital risk companies, Polaris Partners, Arch Venture Partners and deCODE Genetics.

[5] deCODE Genetics is an Islandic company, subsidiary to the American pharmaceutical company Agmgen. DeCODE Genetics has been a pioneer in genetic analysis of diseases for many years.

American EDP specialist company working, *inter alia* in the health and pharmaceutical fields.

(iii) **Partnerships**

NHS England has programmed a 20 m£ budget for the duration of the project to finance a call for project to identify the future genomic medicine centres for the NHS. To date, some 28 public research teams have been selected. They are integrated into what is known as the "GENE Consortium", alongside 10 private pharmaceutical and biotechnology-intensive companies who will also make financial contributions to the overall project.

The highly operational organization described here illustrates the choice that rather than progressing solely on the basis of public research, the option was made from the start to bring in some of the best private sector companies as partners[6], including some foreign partners, to fulfil the objectives within a limited time horizon.

The level of public investment, as per the figures communicated, totals 129 m£, with Illumina Inc. investing some 162 m£ (over a 4 year period, covering the access rights to the latest generation machines, for the reactive agents and for the specialist personnel need to run the operations).

(iv) **Ethics**

Ethics monitoring of the programme is ensured by nomination of a Committee the assigned role of which will be to supervise the reporting of the genomic analyses and, in close liaison with the NHS, to draft the associated regulatory texts and system.

Signed and certified
The Permanent Secretary
Prof. Daniel COUTURIER

Académie nationale de médecine
16 rue Bonaparte
F75272 PARIS CEDEX 06

Phone: +33 1 42 34 57 86

Académie des technologies
Grand Palais des Champs Elysées–Porte C
Avenue Franklin D. Roosevelt
F75008 PARIS
Phone: +33 1 53 85 44 44

[6] Abbvie (US) ; Alexion pharma (UK) ; Astra Zeneca (UK); Biogen (US); Dimension Therapeutics (UK); GSK (UK); Helomics (UK); Roche (Swiss); Takeda (Japon).

ORIG FR 4870 Rapport séquençage - P2-10

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, parralélllement ➔ 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 foetus, une analyse de l'ADN foetal présent dans le sang maternel circulant ALAN – il y a un PROBLEME d'ENCHAINEMENT
La France accuse un retard certain dans le domaine du NGS

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 oeuvre 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[1], 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

[1] 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.

3

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.

xx 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 noeud 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 oeuvre 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[2]. 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 ➔ semblent pour l'instant abandonnées. 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

[2] 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.

4
(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[3].

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 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

[3] 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.

5

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'induira 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.
6

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

7

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 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 maitrise 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

9

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 oeuvre 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 Welcome Trust, pour la construction d'un bâtiment situé sur le campus du Welcome 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[4] pour assurer l'interprétation clinique des résultats du séquençage. Cette société privée est elle-même une « spin out » de deCODE genetics[5].

La compagnie a aussi annoncé ces derniers jours avoir aussi choisi Cognizart pour aider à définir et mettre en place son environnement informatique opérationnel. Cognizart 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[6] 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.

[4] 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.

[5] 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.

[6] Abbvie (US) ; Alexion pharma (UK) ; Astra Zeneca (UK); Biogen (US); Dimension Therapeutics (UK); GSK (UK); Helomics (UK); Roche (Swiss); Takeda (Japon).

11

Pour copie certifiée conforme
Le Secrétaire perpétuel
Professeur Daniel COUTURIER