Le déploiement de la médecine génomique en France au travers du Plan France Médecine Génomique 2025

Quelles avancées pour l'oncopédiatrie ?

Frédérique NOWAK

Equipe de coordination du Plan France Médecine Génomique 2025,
Institut thématique technologies de la Santé, Inserm, Paris, France

DOI : https ://doi.org/10.17184/eac.9229

Résumé : Le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025) intègre la médecine génomique dans le parcours de soins des patients, afin de personnaliser davantage leur prise en charge diagnostique et thérapeutique. D'abord déployé dans le champ de la cancérologie et des maladies rares, il permet un accès équitable au séquençage du génome complet et s'inscrit dans un continuum entre les soins et la recherche. La mise en œuvre du PFMG2025 repose sur l'identification d'indications cliniques, la mise en place d'un parcours de soins et la création d'infrastructures dédiées pour le séquençage et l'analyse des données. En cancérologie, l'implémentation du PFMG2025 s'appuie sur l'organisation nationale mise en place au travers des Plans Cancer successifs pour le développement de la médecine de précision. Au 31 Décembre 2023, 70 préindications ont été validées, dont deux dans le champ de l'oncopédiatrie. Les deux premiers laboratoires de séquençage génomique sont opérationnels et effectuent les examens pangénomiques pour l'ensemble des patients sur le territoire. Ils ont reçu plus de 26000 prescriptions, dont plus de 1000 concernent des enfants, adolescents ou jeunes adultes atteints d'un cancer. Afin d'obtenir un consentement réellement éclairé, il est indispensable que l'information délivrée soit accessible à tous les patients, quel que soit leur niveau de compréhension. Le PFMG2025 a répondu à cet enjeu éthique au travers d'une démarche participative qui a conduit à la publication de notices d'information adaptées à différents niveaux de compréhension. Le Collecteur Analyseur de Données (CAD) est l'infrastructure nationale de partage des données PFMG2025. La réutilisation des données pour la recherche se veut la plus large possible, dans une dynamique de science ouverte, tout en assurant leur sécurité et le respect d'un certain nombre de critères scientifiques et éthiques. Par ailleurs, le PFMG2025 s'inscrit dans un cadre européen, notamment à travers l'initiative 1+ Million Genomes, visant à mettre en œuvre le partage des données génomiques à l'échelle européenne. Le PFMG2025 a également signé plusieurs accords de collaboration avec des initiatives européennes de médecine génomique afin de favoriser le partage d'expériences autour d'enjeux communs. Une nouvelle organisation nationale se met ainsi progressivement en place, impliquant les acteurs du soin et de la recherche, afin de répondre aux enjeux majeurs, à la fois médicaux, scientifiques, technologiques, organisationnels, économiques et éthiques soulevés par le déploiement la médecine génomique.

Mots-clés : Médecine génomique, médecine de précision, oncopédiatrie, information des patients, consentement, partage des données

Abstract : The France Genomic Medicine Plan 2025 (PFMG2025) integrates genomic medicine into the patient care pathway, to further personalize diagnostic and therapeutic management. Initially deployed in the field of oncology and rare diseases, it provides equitable access to whole-genome sequencing and

is part of a continuum between care and research. Implementation of the PFMG2025 is based on the identification of clinical indications, the establishment of a care pathway and the creation of dedicated infrastructures for sequencing and data analysis. In oncology, the implementation of PFMG2025 is based on the national organization set up through successive Cancer Plans for the development of precision medicine. By December 31, 2023, 70 preindications had been validated, including two in the field of pediatric oncology. The first two genomic sequencing laboratories are now operational, performing genome-wide tests for all patients in France. They have received over 26,000 prescriptions, more than 1,000 of which concern children, adolescents or young adults with cancer. In order to obtain truly informed consent, it is essential that the information provided is accessible to all patients, whatever their level of understanding. The PFMG2025 has responded to this ethical challenge through a participatory approach that has led to the publication of information leaflets adapted to different levels of understanding. The Data Analyzer Collector (DAC) is the national infrastructure for sharing PFMG2025 data. The reuse of data for research is intended to be as broad as possible, in a dynamic of open science, while ensuring their security and compliance with a certain number of scientific and ethical criteria. The PFMG2025 is also part of a European framework, notably through the 1+ Million Genomes initiative, which aims to implement genomic data sharing on a European scale. The PFMG2025 has also signed several collaboration agreements with European genomic medicine initiatives, to encourage the sharing of experience around common challenges. A new national organization is thus gradually being put in place, involving players in the healthcare and research sectors, to meet the major medical, scientific, technological, organizational, economic and ethical challenges raised by the deployment of genomic medicine.

Keywords : Genomic medicine, precision medicine, oncopediatrics, patient information, consent, data sharing

1 Introduction

En lançant le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025) en 2016, la France s'est dotée d'un plan national d'implémentation de la médecine génomique en pratique clinique, avec l'ambition de permettre un accès équitable aux examens pangénomiques pour tous les patients qui en ont besoin. Grâce au séquençage de leur génome ou du génome tumoral, les patients peuvent bénéficier d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus personnalisée. Par ailleurs, au-delà de l'intégration des examens pangénomiques dans la pratique clinique, le PFMG2025 vise à adosser et à encourager une activité de recherche et développement autour de ces analyses et des données qui en résultent. La médecine génomique est d'abord déployée pour les maladies rares et les cancers, avec une extension prévue aux maladies communes, en fonction de l'évolution des connaissances.

Dans les maladies rares, il s'agit d'abord de lutter contre l'impasse diagnostique en identifiant la cause génétique de la maladie. Les maladies rares constituent un enjeu majeur de santé publique, avec 3 millions de personnes touchées par 7000 maladies différentes en France, dont 80% ont une origine génétique. La réduction de l'errance diagnostique est d'ailleurs un des axes du Plan National Maladies Rares (PNMR) 2018-2022 et du prochain PNMR4, en cours d'élaboration. Au-delà du diagnostic, un nombre croissant de traitements innovants modifiant largement le pronostic et la qualité de vie des patients ont été développés ou sont en cours de développement.

Dans les cancers, il s'agit principalement d'adapter les traitements aux variations génétiques tumorales, tout en les adaptant également au patrimoine génétique des individus. En permettant d'effectuer une analyse plus approfondie de la tumeur, le séquençage du génome complet augmente la possibilité d'identifier une cible actionnable et d'administrer ainsi un traitement adapté. Depuis l'introduction des thérapies ciblées il y a vingt ans, le nombre de médicaments ciblant des altérations spécifiques est

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

en augmentation constante. Les examens pangénomiques peuvent également révéler la présence de variations génétiques constitutionnelles dans des gènes de prédisposition aux cancers, permettant de proposer des mesures de suivi et de prévention adaptées au patient et à sa famille. En 2023, le nombre de nouveaux cas de cancers en France est estimé à 430 000 en France et le nombre de décès à 160 000. 2 200 de ces nouveaux patients sont des enfants et des adolescents. Si le taux de survie à cinq ans dépasse désormais 80 % pour les jeunes patients, les pronostics pour les tumeurs malignes métastatiques et certaines tumeurs du système nerveux central restent sombres, nécessitant de nouvelles approches thérapeutiques basées sur une connaissance fine des mécanismes tumoraux impliqués dans le développement de ces cancers.

Les PNMR et les Plans Cancers successifs ont permis de structurer depuis de nombreuses années l'organisation des soins dans le champ des maladies rares comme des cancers, constituant ainsi une assise solide pour le déploiement du PMG2025. En cancérologie, la médecine de précision a été développée par l'Institut National du Cancer (INCa), au travers de la création des 28 plateformes de génétique moléculaire, pour la réalisation des tests moléculaires sur les tumeurs, et du dispositif d'oncogénétique, pour l'identification et la prise en charge des personnes à risque héréditaire de cancer. En parallèle, l'INCa a créé et soutient financièrement un réseau de 16 centres labellisés de phase précoce (CLIP) qui sont répartis dans tout le pays pour améliorer l'accès des patients aux traitements innovants. Ces centres conçoivent et réalisent des essais cliniques de phase précoce. Une attention particulière a été portée au soutien aux CLIP² intégrant une activité de phase précoce en cancérologie pédiatrique. Parmi les 16 CLIP² ayant été labellisés pour la période 2019-2024, sept présentent une double labellisation pour leur activité en cancérologie adulte et pédiatrique. Par ailleurs, les Plans cancer successifs ont conduit à la mise en place d'une organisation des soins et de traitement du cancer adaptée aux besoins spécifiques de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte, s'appuyant sur une expertise pluridisciplinaire, un parcours de soins coordonné, une information éclairée et la mise en place de mesure d'accompagnement et de soutien social, scolaire ou professionnel.

Le déploiement de la médecine génomique nécessite de répondre à des enjeux multiples, tant médicaux, que scientifiques, technologiques, organisationnels, économiques, réglementaires et éthiques. En premier lieu, la mise en place d'un dispositif national dans le cadre du soin doit amener un bénéfice médical pour les patients y ayant accès, qu'il faut être en mesure d'optimiser et d'évaluer. Sur le plan opérationnel, cela implique d'être en mesure d'effectuer des examens pangénomiques répondant aux contraintes réglementaires pour un grand nombre de patients sur l'ensemble du territoire et d'être capable de transférer dans le cadre du soin de nouvelles analyses innovantes plus performantes. L'ensemble du parcours génomique des patients doit s'intégrer dans l'organisation des soins existante, tout en étant soutenable sur les plans organisationnel et économique. Par ailleurs, les examens pangénomiques produisent des quantités massives de données qu'il faut analyser dans le cadre du soin, conserver et mettre à disposition pour la recherche. De nouvelles expertises deviennent ainsi indispensables aux différentes étapes du parcours de soin génomique, entrainant des besoins majeurs de formation initiale et continue. Les questions d'ordre éthique sont centrales, de par la réalisation d'examens génétiques et la production massive

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

de données pouvant être réutilisées pour la recherche. Enfin, la médecine génomique est déployée pour les patients atteints de maladies rares et de cancers, adultes et enfants. Le PFMG2025 doit s'adapter aux spécificités de ces groupes de patients, notamment dans le champ de l'oncopédiatrie, pour mieux répondre à leurs besoins et s'intégrer aux organisations déjà mises en place. Pour répondre à ces enjeux sur un plan opérationnel, le PFMG2025 s'organise en 3 objectifs et 14 mesures. Centré autour du patient, il intègre la mise en place d'un parcours de soins spécifique, la priorisation de préindications cliniques et la création d'infrastructures dédiées : un réseau de laboratoire de séquençage génomique (appelées LBM-FMG pour Laboratoire de Biologie Médicale France Médecine Génomique), un Centre de Référence, d'Innovation, d'eXpertise et de transfert (CRefIX) et un centre national de collecte, d'analyse et de mise à disposition des données génomiques pour le soin et la recherche, le Collecteur Analyseur de Données (CAD). Le PFMG2025 s'appuie également sur des actions transversales indispensables à sa mise en œuvre, notamment pour répondre aux enjeux éthiques, réglementaires, de formation et de soutenabilité de l'organisation. Enfin, le PFMG2025 s'inscrit dans un contexte international de déploiement de la médecine génomique au travers de l'établissement de collaborations avec des partenaires internationaux ou de participation à des projets européens.

Ce chapitre décrit dans une première partie l'organisation mise en œuvre pour implémenter la médecine génomique dans le cadre du soin, puis les actions menées pour permettre la réutilisation des données pour la recherche. Il s'intéresse ensuite aux aspects réglementaires et éthiques, puis à l'intégration du PFMG2025 dans le contexte international de la médecine génomique. Enfin, il présente dans une dernière partie le bilan d'activité dans le cadre du soin et de la recherche. Un focus est effectué tout au long de ce chapitre sur les spécificités du PFMG2025 pour les enfants et les adolescents atteints d'un cancer.

2 Mise en œuvre des mesures du PFMG2025 dans le cadre du soin

2.1 Priorisations des préindications

Les patients peuvent bénéficier d'un examen pangénomique dans le cadre de préindications cliniques bien définies. Elles ont été proposées par des professionnels de santé et retenues à l'issue de trois phases de validation effectuées par un groupe de travail piloté par la Haute Autorité de Santé (HAS) (la première en 2019, la seconde en 2020 et la troisième en 2022). Une quatrième phase de validation de nouvelles préindications est en cours. Au 31 Décembre 2023, il est possible de prescrire un examen pangénomique pour 70 préindications, dont 60 pour les patients atteints de maladies rares, dix pour les patients atteints de cancers et deux pour les patients avec une prédisposition héréditaire au cancer (oncogénétique).

Deux préindications ont été proposées en oncopédiatrie sous l'égide de la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE). La préindication Cancers et leucémies pédiatriques en échec de traitement a été validée en 2019 pour les enfants, les adolescents ou les adultes jeunes éligibles à un traitement expérimental ou à un essai clinique. Cette préindication a pris le relais de l'essai clinique européen MAPPYACTS (MoleculAr Profiling for Pediatric and Young Adult Cancer Treatment Stratification) qui a

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

permis, entre 2016 et 2020, de donner accès aux enfants atteints d'un cancer ou d'une leucémie réfractaire ou en rechute à une analyse pangénomique de leur tumeur (Berlanga et *al.*, 2022). La préindication Cancers et leucémies au diagnostic a été validée en 2021. Elle est ouverte pour le moment aux patients atteints de neuroblastomes, de tumeurs cérébrales, de cancers rares, de leucémies et d'ostéosarcomes et va continuer à se déployer progressivement à d'autres pathologies.

Dans un deuxième temps, chaque préindication sera évaluée par la HAS en vue de sa prise en charge par l'Assurance Maladie. Afin de fournir des éléments indispensables à cette évaluation, le PFMG2025 comprend la mise en place d'un programme de recherche associé aux aspects médico-économiques de l'implantation de la médecine génomique dans la pratique médicale. Le Ministère en charge de la Santé a ainsi financé le projet Seqogen pour effectuer l'évaluation médicale et économique de l'organisation proposée par les LBM-FMG.

2.2 Mise en place des LBM-FMG

Les projets de création des deux premiers laboratoires de séquençage à très haut débit, SeqOIA et AURAGEN, ont été sélectionnés en 2017 dans le cadre d'un appel à candidatures lancé par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) au sein du Ministère en charge de la Santé.

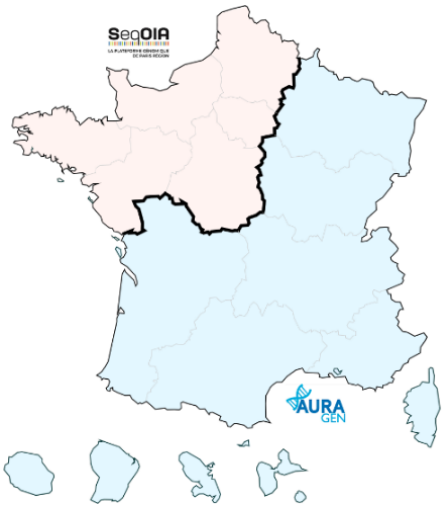


Fig. 1 : Répartition territoriale de SeqOIA et AURAGEN pour la réalisation des examens pangénomiques

SeqOIA, situé à Paris, est un Groupement de Coopération Sanitaire (GCS) constitué de l'AP-HP, de l'Institut Curie et de Gustave Roussy. AURAGEN, situé à Lyon, est un GCS rassemblant quatre Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) et deux Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC), ainsi que l'Institut de Cancérologie de la Loire.

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

kSeqOIA et AURAGEN couvrent l'ensemble du territoire national afin d'assurer une équité d'accès au séquençage génomique pour les patients, la répartition de la prise en charge des examens se faisant en fonction de la localisation du prescripteur. Ces deux laboratoires ont un statut de laboratoire de biologie médicale et assurent dans ce cadre la réalisation des étapes pré-analytiques (réception des prélèvements et qualification, extraction des acides nucléiques), analytiques (analyses génomiques et traitement bio-informatique), et post analytiques (interprétation clinico-biologique) en vue de rédiger un compte-rendu remis au prescripteur.

Une procédure spécifique a été mise en place pour permettre aux deux laboratoires de solliciter des biologistes experts exerçant sur l'ensemble de territoire pour interpréter les données des examens pangénomiques, tout en respectant le cadre de la loi relative à la biologie médicale. Les GCS des LBM-FMG peuvent établir des conventions avec les établissements employeurs des biologistes concernés sur la base d'un modèle élaboré en 2021 par un groupe de travail piloté par la DGOS. Les établissements reçoivent ensuite un défraiement forfaitaire lié au nombre de dossiers validés et signés par chaque praticien. Cette action a permis de renforcer de manière très significative la capacité d'interprétation des laboratoires du PFMG2025, en s'appuyant sur l'ensemble des expertises disponibles sur le territoire.

2.3 Mise en place des parcours de soin

Un parcours de soins générique a été mis en place pour l'ensemble des préindications. Des consultations médicales dédiées à l'information des patients, au recueil de leur consentement et au rendu des résultats sont réalisées à différentes étapes du parcours de soin. La prescription s'effectue par voie électronique, *via* des outils dédiés développés par les LBM-FMG. Ce parcours de soins intègre également la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP-FMG) en amont du séquençage pour la validation des prescriptions et de réunions de concertation pluridisciplinaires en aval des examens pangénomiques (RCP-FMG d'aval) pour discuter de l'actionnabilité des variations génomiques figurant dans le compte-rendu et conduire à des recommandations thérapeutiques spécifiques.

Ce parcours de soins générique a ensuite été adapté aux spécificités de chacune des préindications, avec notamment l'organisation des RCP-FMG et des circuits des prélèvements. Ainsi, la préindication Cancers et leucémies pédiatriques en échec de traitement a mis en place deux RCP-FMG interrégionales d'amont, une pour le périmètre de SeqOIA et une pour le périmètre d'AURAGEN. La préindication Cancers et leucémies pédiatriques au diagnostic a quant à elle mis en place une RCP-FMG d'amont nationale.

Le déploiement des examens pangénomiques dans le cadre du soin entraîne des changements de pratiques importants, rendant nécessaire la formation et l'accompagnement des équipes médicales. Dans le cadre du PNMR3, la DGOS a financé en 2020 24 postes d'assistants de prescription, avec les missions de former et d'accompagner les prescripteurs des établissements de santé de leur périmètre géographique, de contribuer à mettre en en place au niveau local, puis à fluidifier, les parcours de soins des différentes préindications dans le champ des maladies rares. Après avoir reconnu l'utilité

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

de ce dispositif, la DGOS l'a déployé en 2022 en finançant 51 postes de chargés de parcours génomique, pour toutes les préindications du PFMG2025 et pour une durée de trois ans.

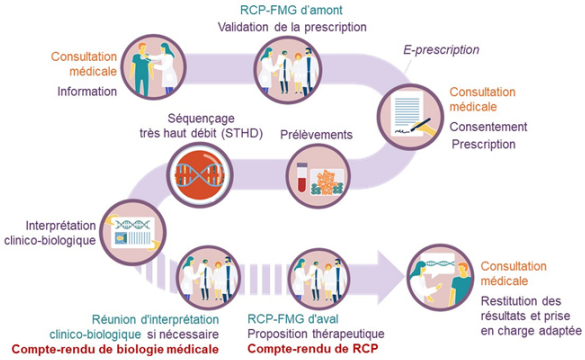


Fig. 2 : Parcours de soin générique de la première consultation médicale au rendu de résultat

2.4 Gestion des données constitutionnelles pour les préindications de cancérologie

Alors que le séquençage du génome tumoral est effectué à visée thérapeutique, il peut aussi révéler la présence de variants constitutionnels dans des gènes de prédisposition aux cancers, permettant de proposer des mesures de suivi et de prévention adaptées à la personne malade et à sa famille. C'est notamment le cas pour les patients atteints d'une tumeur à un âge pédiatrique, pour lesquels la présence d'un variant pathogène dans un gène de prédisposition au cancer est identifiée dans 7 à 12 % des cas (Berlanga et *al.*, 2022 ; Wadensten et *al.*, 2023). Il est donc nécessaire de mettre en place des circuits spécifiques pour délivrer aux patients une information de qualité et les accompagner en cas de découverte d'une prédisposition héréditaire au cancer. Un groupe de travail a ainsi été mis en place et a publié en 2021 des recommandations concernant la gestion des données constitutionnelles pour les préindications de cancérologie, en articulation avec le dispositif d'oncogénétique.

3 Réutilisation des données pour la recherche

Le PFMG2025 s'inscrit dans un continuum entre le soin et la recherche et la réutilisation des données issues du soin pour des projets de recherche au travers du Collecteur Analyseur de Données (CAD) en est un des axes majeurs. Le CAD a pour ambition de fournir une infrastructure de collecte des données génomiques et de mise à disposition de services, sur le volet du soin pour aider les praticiens à interpréter ces données et en faire bénéficier leurs patients, et sur le volet de la recherche pour offrir aux chercheurs la possibilité de mener des projets de recherche sur des données collectées de manière homogène. Il doit intégrer les données génomiques produites par les LBM-FMG dans le cadre du soin et les données provenant des quatre projets pilotes du PFMG2025. Le CAD a été conçu comme une infrastructure nationale portée par la puissance publique, notamment pour garantir la souveraineté des données, l'intérêt

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

général et l'encadrement médical de l'utilisation des données. Il suit ainsi les recommandations émises par Comité Consultatif National d'Ethique en 2019 concernant les données massives en santé (avis 130). Le CAD va proposer une puissance de calcul intensif, un éventail de services informatiques, un accès à une base nationale des variants du PFMG2025 et à des bases de connaissances externes, ainsi qu'à une capacité de stockage adaptée.

La réutilisation des données du PFMG2025 pour la recherche s'inscrit dans une dynamique de science ouverte. L'ouverture des données se veut la plus large possible, tout en assurant leur sécurité et en respectant un certain nombre de critères scientifiques et éthiques définis par un groupe de travail dédié et validés par la gouvernance du PFMG2025 : contribution du projet au bien commun et pertinence des usages visés, faisabilité du projet sur la base des données disponibles et de l'expertise technique, adéquation du jeu de données PFMG2025 au projet de recherche, sensibilité des résultats une fois le projet terminé, conformité au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et au cadre réglementaire. Une procédure d'accès aux données a été définie, avec la mise en place d'un Comité Scientifique et Ethique (CSE) multidisciplinaire en charge de valider les demandes d'accès aux données sur la base du respect de ces critères. Celui-ci rassemble des experts dans le champ des maladies rares et de l'oncologie, des juristes, des experts en éthique et dans le champ des sciences humaines et sociales, des bioinformaticiens et des experts en données massives et en sécurité informatique, ainsi que des représentants des associations de patients ou parents.

Après validation du CSE et finalisation des démarches réglementaires, les données du PFMG2025 nécessaires au projet seront mises à disposition de l'équipe de recherche au sein d'une bulle sécurisée spécifique. Les chercheurs pourront disposer aussi d'outils d'analyse et de la capacité de calcul nécessaire. En outre, ils auront la possibilité d'importer dans cette même bulle sécurisée leurs propres outils d'analyse et données. Ils pourront ainsi mener leur projet de recherche dans un environnement qui leur sera réservé, garantissant ainsi à la fois la sécurité des données et la confidentialité de leurs travaux. La mise en place opérationnelle du CAD est en cours de finalisation.

4 Aspects réglementaires et éthiques

Le déploiement de la médecine génomique implique de garantir un parcours de soin sécurisé et de qualité et de prendre en compte les dimensions éthiques et réglementaires liées à la collecte, à la conservation et au traitement des données des patients non seulement pour le soin, mais aussi pour la recherche. En cela, le PFMG2025 s'inscrit dans plusieurs cadres réglementaires. Tout d'abord, il doit répondre à la réglementation liée à la pratique de la biologie médicale dans le cadre du soin. SeqOIA et AURAGEN ont ainsi un statut de laboratoire de biologie médicale, ce qui les oblige notamment à répondre à des exigences réglementaires pour assurer la qualité des examens réalisés. Par ailleurs, de par ses conséquences individuelles, familiales, éthiques et psychologiques, la pratique de la génétique médicale dispose d'un cadre juridique spécifique fixé par la loi de bioéthique révisée en 2021. Enfin, le traitement des données cliniques et génomiques, pour le soin comme pour la recherche, est encadré par le RGPD, entré en application en 2018. Il vise à rendre au citoyen le contrôle de ses

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

données personnelles et renforce la responsabilité des organismes qui les gèrent en leur demandant d'assurer une protection optimale.

Le consentement et l'information des patients sont au cœur de ce cadre réglementaire. A l'échelle individuelle, l'information du patient doit lui permettre de comprendre les enjeux liés aux résultats de l'examen, pour lui et les membres de sa famille, et à la conservation de ses données personnelles en vue de leur réutilisation pour la recherche. En cancérologie, il faut aussi prendre en compte l'identification possible de déterminants constitutionnels. En effet, l'examen pangénomique effectué dans le cadre du PFMG2025 effectue une analyse de l'ADN constitutionnel en parallèle de l'ADN tumoral, pouvant conduire à l'identification de gènes de prédisposition au cancer. Par ailleurs, que ce soit dans le champ des maladies rares ou de la cancérologie, une proportion significative des patients adressés au PFMG2025 sont des enfants ou des adolescents. Afin de les associer au mieux à la prise de décision concernant leur santé, il est indispensable de leur délivrer une information adaptée à leur niveau de compréhension.

Des modèles de consentement pour les examens effectués dans le cadre du PFMG2025 ont été rédigés par un groupe de travail piloté par la Direction Générale de la Santé (DGS) et composé de professionnels de santé, de représentants des ministères en charge de la Santé et de la Justice, des institutions (INCa, Inserm, Agence de la biomédecine) et des patients. En 2019, ils ont été mis à disposition des cliniciens pour la prescription d'analyses génomiques au sein des LBM-FMG. Outre la réalisation de l'examen, le patient consent ou non à la poursuite de la démarche diagnostique, à différentes modalités d'information à la parentèle, à la conservation des échantillons en vue de leur réutilisation en recherche et à la conservation des données en vue de leur réutilisation en recherche. Pour les préindications de cancérologie, le patient peut consentir à être informé en cas de découverte de données constitutionnelles en lien avec sa maladie. Plusieurs modèles de consentement ont été rédigés afin de répondre aux différentes situations des patients : pour les majeurs ou les parents des mineurs, mais aussi dans le cas des préindications de génétique constitutionnelle, pour les cas index, les apparentés, les représentants légaux de majeurs sous tutelle, les parents de mineurs décédés ou de fœtus décédés. Le groupe de travail a rédigé en parallèle deux notices d'information, pour les patients atteints d'une maladie rare ou d'un cancer, venant en support des explications données par le clinicien en consultation afin que les patients soient en mesure de donner un consentement éclairé.

Un travail de simplification des notices d'information a ensuite été entrepris pour les adapter à différents niveaux de compréhension, l'objectif étant d'élaborer des documents compréhensibles par tous. Il a été mené par un groupe de travail multidisciplinaire, piloté par le Collège des relecteurs de l'Inserm, associant des professionnels de santé et de la recherche, des chercheurs, des représentants d'associations de patients, des juristes, des médiateurs scientifiques et des graphistes (Gozlan et *al.*, 2023). Le groupe a mené une réflexion sur la façon de s'adresser à la personne selon son niveau de compréhension en veillant à ne pas la stigmatiser. Il a ainsi fait le choix d'élaborer des notices illustrées pour les enfants et les adultes. Pour ces derniers, le recours à une notice illustrée permet de simplifier l'écrit sans pour autant infantiliser la per-

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

sonne en lui remettant une notice dédiée aux enfants. Il a également veillé à prendre en compte l'hétérogénéité de compréhension existant entre les mineurs d'une même tranche d'âge, pouvant s'expliquer notamment par des environnements socio-culturels différents ou la présence de troubles intellectuels plus ou moins sévères. Ainsi les deux notices d'information initiales ont été déclinées en sept versions supplémentaires : deux pour les personnes majeures (simplifiée et illustrée), trois pour les personnes mineures (classique, simplifiée et illustrée) et deux pour leurs parents (simplifiée et illustrée). Ces nouvelles notices ont été envoyées pour relecture à de futurs utilisateurs, des chargés de parcours génomique et des professionnels de santé, afin d'effectuer un premier test en pratique avant leur publication. Elles ont été mises à disposition des professionnels au début de l'année 2023 (sur le site du PFMG dans la rubrique notice d'information) et sont maintenant en cours de traduction en anglais et en arabe pour les personnes maitrisant mal le français.

Les notices ont vocation à évoluer. Elles devront en particulier prendre en compte le rendu des données incidentes, suite à la promulgation de la nouvelle loi de bioéthique en 2021 et à la publication du décret de génétique en fin d'année 2023. Un processus d'évaluation de ces notices sera également mis en place, afin de prendre en compte le retour d'expérience des utilisateurs, professionnels de santé ou patients.

5 Les collaborations internationales

5.1 Les initiatives internationales de médecine génomique

Les années 2010 ont vu la mise en place de plusieurs programmes nationaux de génomique des populations visant à identifier des variations génétiques normales en séquençant des cohortes de population générale. On peut citer à titre d'exemple l'Estonie, avec l'Estonian biobank, le Royaume-Uni, avec UK biobank, les Etats-Unis, avec All of Us Research Program, ou le Qatar, avec Qatar Genome (Leitsalu et *al.*, 2015 ; Callaway, 2023 ; All of Us Research Program Investigators, 2019 ; Mbarek et *al.*, 2022). Une autre approche a consisté à mettre en place des programmes de séquençage de cohortes de personnes malades, comme le projet 100 000 Genomes au Royaume Uni (100,000 Genomes Project Pilot Investigators, 2021). Par ailleurs, à l'instar de la France, d'autres pays ont mis en place des initiatives nationales pour implémenter la médecine génomique dans leur système de soins, comme en Angleterre, en Suède, au Danemark ou en Allemagne (Stenzinger et *al.*, 2023). Elles ont en commun de prendre en charge les patients atteints de maladies rares et de cancers, en particulier les enfants atteints de cancer. Ainsi, suite à une phase pilote, les pédiatres suédois ont recommandé récemment la réalisation en pratique clinique d'un examen pangénomique au diagnostic pour tous les enfants atteints d'un cancer (Wadensten et *al.*, 2023).

Le PFMG2025 met en œuvre une politique de collaboration avec ces initiatives nationales de médecine génomique. Il s'agit avant tout de dialoguer autour de problématiques communes, telles que l'organisation des parcours de soins, les difficultés techniques rencontrées ou encore le partage des données produites. L'objectif est de mutualiser les expériences de mise en œuvre de la médecine génomique et de définir des standards internationaux pour le séquençage et le partage des données. Le

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

PFMG2025 a ainsi signé des Memorandum of Understanding (MoU) avec Genomics England en 2018, Genomic Medicine Sweden en 2021 et l'initiative coordonnée par le Danish National Genome Center en 2023. Des discussions sont en cours avec le NHS Gemonic Medicine Service en Angleterre et la Hartwig Medical Foundation aux Pays Bas.

5.2 L'initiative européenne 1+Million Genomes

L'Union Européenne a lancé en 2018 l'initiative 1+ Million Genomes (1+MG) afin de rendre accessibles au niveau européen les données génomiques et cliniques générées dans le cadre des différentes initiatives nationales de médecine génomique. 1+MG rassemble 25 pays signataires de l'Union européenne, ainsi que le Royaume-Uni et la Norvège. Les données génomiques et phénotypiques seront conservées dans les pays qui les ont produites et rendues accessibles par une approche fédérée en vue d'une analyse collective. La mise en œuvre de 1+MG nécessite d'établir des consensus sur les aspects éthiques et réglementaires, les standards, les items cliniques minimaux associés et les critères de qualité pour le séquençage. Cette initiative constitue pour la commission européenne un outil pivot pour favoriser l'implémentation de la médecine génomique dans le système de santé des états signataires. En fin d'année 2023, le groupe 1+MG a approuvé une feuille de route 2023-2027 pour la poursuite de ce programme.

Plusieurs projets européens structurants, dans lesquels le PFMG2025 et/ou le CAD sont partenaires, sont menés dans le cadre de cette initiative. Le projet Genomic Data Infrastructure (GDI), rassemblant 17 pays, vise à créer une infrastructure fédérée pour le partage des données génomiques au niveau européen dont le CAD sera le nœud français. Le projet Genome of Europe a quant à lui pour objectif de fournir une référence sur les fréquences des variants génétiques dans la population européenne au travers du séquençage du génome de 100 000 citoyens représentatifs de la population vivant en Europe. Par ailleurs, plusieurs projets sont menés en lien étroit avec l'initiative 1+MG. Le PFMG2025 est partenaire du projet CAN.HEAL, rassemblant 17 pays et visant à développer la médecine de précision en cancérologie. Le PFMG2025 et le CAD sont partenaires du projet européen European Rare Diseases Research Alliance (ERDERA) dont un des axes vise à la réanalyse mutualisée des données de patients pour qui un diagnostic génétique n'a pu être posé, dans le prolongement et le déploiement de l'initiative Solve-RD (Zurek et *al.*, 2021).

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

6 Bilan d'activité du PFMG2025

6.1 Déploiement dans le cadre du soin

Au 31 Décembre 2023, 26 610 prescriptions ont été effectuées dans le cadre du PFMG2025 et 16 130 comptes-rendus ont été remis aux prescripteurs. Pour l'année 2023, on constate une augmentation de 47 % du nombre de prescriptions et de 58 % du nombre de comptes-rendus par rapport à l'année 2022 (Figure 3).

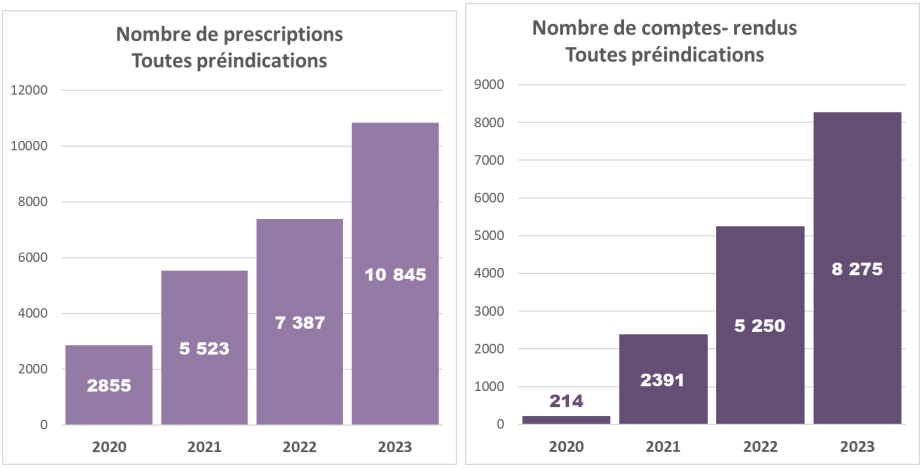


Fig. 3 : Evolution du nombre de prescriptions et de comptes-rendus

Dans le champ des maladies rares, 13 % de l'ensemble des dossiers prescrits sont en attente de réception du dossier complet par les LBM-FMG (prélèvements et consentement reçus par les LBM-FMG et conformes), 29 % sont en cours d'analyse (séquençage et interprétation clinico-biologique) et 58 % ont été remis aux prescripteurs. En cancérologie, 18 % des dossiers sont en attente de réception du dossier complet par les LBM-FMG, 7 % des dossiers sont en cours d'analyse et 76 % des dossiers ont été remis aux prescripteurs. Ainsi, un nombre plus élevé de dossiers de maladies rares sont en attente ou en cours d'interprétation clinico-biologique, conduisant à une différence significative du nombre de dossiers rendu par rapport au nombre de dossiers prescrits.

Plus de 80% des prescriptions concernent les maladies rares (Figure 4). 1017 prescriptions ont été effectuées en oncopédiatrie, dont 741 prescriptions pour de jeunes patients atteints d'un cancer ou d'une leucémie en échec de traitement (17% des prescriptions en cancérologie) et 276 prescriptions pour de jeunes patients atteints d'un cancer ou d'une leucémie au diagnostic (6% des prescriptions en cancérologie) (Figure 4).

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

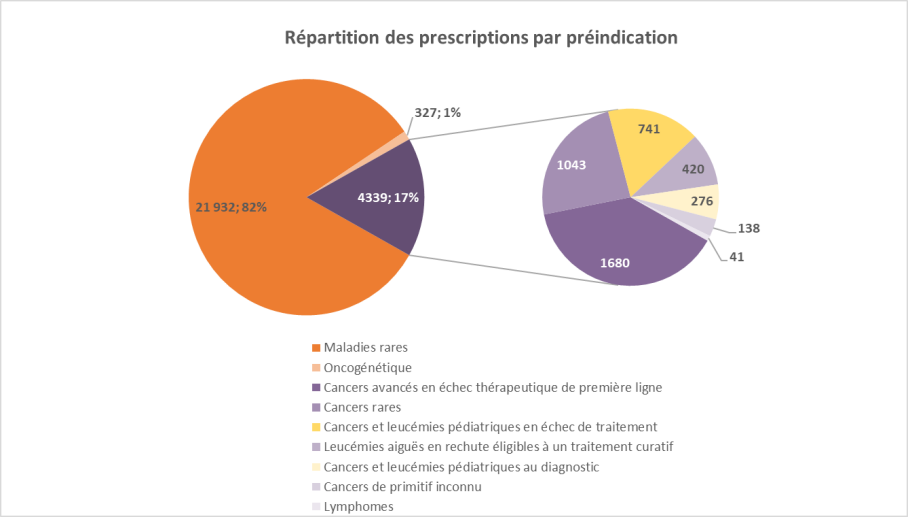


Fig. 4 : Répartition du nombre de prescriptions pour les préindications de cancérologie

Le nombre de prescriptions effectuées en 2023 pour les jeunes patients en échec de traitement est resté stable par rapport à l'année 2022 et semble avoir atteint un équilibre. En revanche, le nombre de prescriptions pour les jeunes patients au diagnostic a progressé de 85% en 2023 par rapport à l'année 2022 (Figure 5).

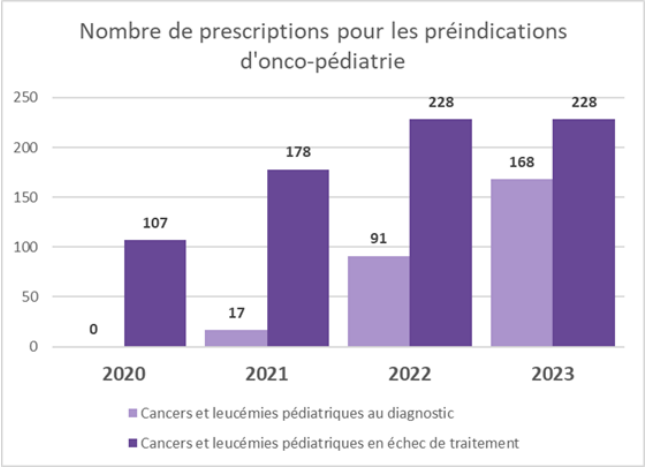


Fig. 5 : Evolution du nombre de prescriptions pour les préindications d'oncopédiatrie

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

6.2 6.2. Actions menées dans le cadre de la recherche

A ce jour, 10 projets de recherche ont été validés par le CSE. L'un d'entre eux concerne l'oncopédiatrie, dans le cadre de l'essai clinique coordonné par B. Geoerger « Accès Sécurisé — Essai européen de stratification thérapeutique de preuve de concept d'anomalies moléculaires dans les tumeurs récidivantes ou réfractaires » (AcSé-ESMART) (NCT02813135). AcSé-ESMART est un essai multi-bras, au sein duquel de nouveaux traitements sont ajoutés au fur et à mesure pour explorer de nouvelles stratégies thérapeutiques guidées par la biologie de la tumeur.L'accès aux données génomiques va permettre de mener une étude rétrospective exploratoire afin d'identifier de nouveaux biomarqueurs associés à la réponse à des traitements évalués dans le cadre d'AcSé-ESMART.

Le démarrage effectif de ces premiers projets validés par le CSE, une fois l'infrastructure du CAD opérationnelle, contribuera à lancer la dynamique de réutilisation des données pour la recherche.

7 Conclusion

Depuis 2016, la France s'est dotée d'un plan national pour implémenter la médecine génomique dans le parcours de soins, en s'inscrivant dans un continuum entre le soin et la recherche. Depuis son lancement, la mise en œuvre du PFMG2025 s'appuie sur la mobilisation de plusieurs centaines de personnes issues de différentes institutions, telles que les établissements de santé, les organismes de recherche, les universités, les ministères, les agences sanitaires etc. Cette mobilisation s'effectue aussi bien au niveau national, que régional et local, en particulier pour le déploiement des parcours de soins génomiques dans les établissements de santé. Elle doit ensuite se poursuivre au quotidien, que ce soit au niveau des cliniciens prescripteurs, de l'organisation régulière des RCP-FMG ou des biologistes contribuant à l'interprétation clinico-biologique des examens pangénomiques. Cette implication indispensable d'un grand nombre d'acteurs constitue une des raisons pour lesquelles la structuration et le déploiement du parcours de soins pour les 70 préindications ont nécessité plus de temps qu'envisagé initialement. L'activité de séquençage des LBM-FMG a démarré de manière significative en Août 2020, avec ensuite une progression continue du nombre d'examens pangénomiques effectués.

Moins de 20% des prescriptions concernent des patients atteints de cancers, mettant en évidence un retard des prescriptions pour les préindications de cancérologie. La mise en place de plusieurs actions pour faciliter le parcours de soins, comme le déploiement de postes de chargés de parcours génomique pour accompagner les prescripteurs et le déploiement progressif de la possibilité d'analyser des prélèvements tumoraux fixés au formol et inclus en paraffine (un mode de conservation utilisé en pratique clinique par toutes les structures d'anatomopathologie au contraire de la congélation), devraient contribuer à augmenter le nombre de prescriptions. Néanmoins, ce retard n'est pas constaté pour les deux préindications d'oncopédiatrie qui représentent quasiment un quart des prescriptions effectuées pour les patients atteints de cancer. Les oncopédiatres sont ainsi largement mobilisés au sein du PFMG2025.

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

La mise en œuvre de la médecine de précision s'appuie à la fois sur le déploiement de nouvelles approches diagnostiques et le développement de nouveaux traitements ciblés. L'accès aux traitements innovants pour les patients ayant bénéficié d'un examen pangénomique dans le cadre du PFMG2025 est donc un enjeu majeur. Un nombre croissant de thérapies ciblées dont la prescription est guidée par la présence d'un biomarqueur sont en cours de développement clinique, non seulement au stade métastatique, mais également à un stade précoce de la maladie. La mise en place de nouveaux essais de médecine personnalisée constitue ainsi un moyen important pour les patients d'accéder à des traitements innovants. L'oncologie pédiatrique est un bon exemple, avec la mise en place en 2016 de l'essai clinique AcSé-ESMART. Avec plus de 240 patients inclus, ayant eu accès à 13 nouveaux médicaments ou combinaisons de médicaments, cet essai représente la principale voie d'accès aux nouveaux traitements de précision pour les enfants atteints d'un cancer avancé en Europe.

Au-delà de l'évaluation de l'efficacité de nouveaux traitements, AcSé-ESMART constitue aussi, par l'analyse conjointe des données de réponse au traitement et des données génomiques, une opportunité unique pour conduire des études rétrospectives exploratoires permettant d'identifier de nouveaux biomarqueurs associés à la réponse aux traitements. Le CAD sera l'outil central pour la conduite de ces projets de recherche, en permettant un accès aux données génomiques produites non seulement en France, mais aussi au niveau européen dans le cadre de la participation de la France au programme 1+MG. Un des projets validés par le CSE du CAD concerne d'ailleurs l'analyse des données génomiques des patients adressés au PFMG2025 et inclus dans AcSé-ESMART.

Ainsi, l'oncopédiatrie constitue un exemple emblématique du déploiement de la médecine génomique dans le cadre du soin, au travers notamment de la mobilisation des pédiatres pour adresser les patients au PFMG2025, des efforts mis en œuvre pour articuler le diagnostic avec un accès facilité à des traitements innovants, de l'interface étroite entre le soin et la recherche et de la prise en compte de la dimension européenne de la médecine génomique.

Bibliographie

All of Us Research Program Investigators ; Denny, Joshua (2019) « The "All of Us" Research Program », *The New England journal of medicine*, vol. 381, N° 7, éditions Massachusetts Medical Society, Etats Unis, p. 668-676. doi : 10.1056/NEJMsr1809937.

Berlanga, Pablo, Gaelle Pierron, Ludovic Lacroix, Mathieu Chicard, Tiphaine Adam de Beaumais, Antonin Marchais, and others. (2022). The European MAPPYACTS trial : Precision Medicine Program in Pediatric and Adolescent Patients with Recurrent Malignancies. Cancer Discovery, vol. 2, N° 5, éditions American Association for Cancer Research, Etats Unis, p. 1266-1281. doi : 10.1158/2159-8290.CD-21-1136

Callaway, Ewen (2023), 'World's Biggest Set of Human Genome Sequences Opens to Scientists', *Nature*, 624.7990, p. 16–17, doi : 10.1038/d41586-023-03763-3.

100,000 Genomes Project Pilot Investigators ; Smedley, Damian (2021) « 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care – Preliminary Report. », *The New England journal of medicine*, vol. 385, N° 20, éditions Massachusetts Medical Society, Etats Unis, p. 1868-1880. doi : 10.1056/NEJMoa2035790.

Gozlan, Diane, Marion, Mathieu, Sandrine, de Montgolfier, Lucie Morillon, Béatrice Demaret, Carole Pierrart, and others (2023), 'Vers un consentement plus éclairé – Rendre l'information accessible', *Médecine/sciences*, 39.8–9, p. 650–57, doi :10.1051/medsci/2023092

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

Leitsalu, Liis, Helene Alavere, Mari-Liis Tammesoo, Erkki Leego, and Andres Metspalu (2015), 'Linking a Population Biobank with National Health Registries—The Estonian Experience', *Journal of Personalized Medicine*, 5.2, p. 96–106, doi :10.3390/jpm5020096

Mbarek, Hamdi, Geethanjali Devadoss Gandhi, Senthil Selvaraj, Wadha Al-Muftah, Radja Badji, Yasser Al-Sarraj, and others (2022), 'Qatar Genome : Insights on Genomics from the Middle East', *Human Mutation*, 43.4, p. 499–510, doi :10.1002/humu.24336

Stenzinger, Albrecht, Ejner K. Moltzen, Eva Winkler, Fruzsina Molnar-Gabor, Nisar Malek, Alexandru Costescu, and others (2023), 'Implementation of Precision Medicine in Healthcare—A European Perspective', *Journal of Internal Medicine*, 294.4, p. 437–54, doi : 10.1111/joim.13698.

Wadensten, Elisabeth, Sandra Wessman, Frida Abel, Teresita Diaz De Ståhl, Bianca Tesi, Christina Orsmark Pietras, and others (2023), 'Diagnostic Yield From a Nationwide Implementation of Precision Medicine for All Children With Cancer', *JCO Precision Oncology*, 7, doi :10.1200/PO.23.00039

Zurek, Birte, Kornelia Ellwanger, Lisenka E. L. M. Vissers, Rebecca Schüle, Matthis Synofzik, Ana Töpf, and others (2021), 'Solve-RD : Systematic Pan-European Data Sharing and Collaborative Analysis to Solve Rare Diseases', *European Journal of Human Genetics*, 29.9, p. 1325–31, doi : 10.1038/s41431-021-00859-0.

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496