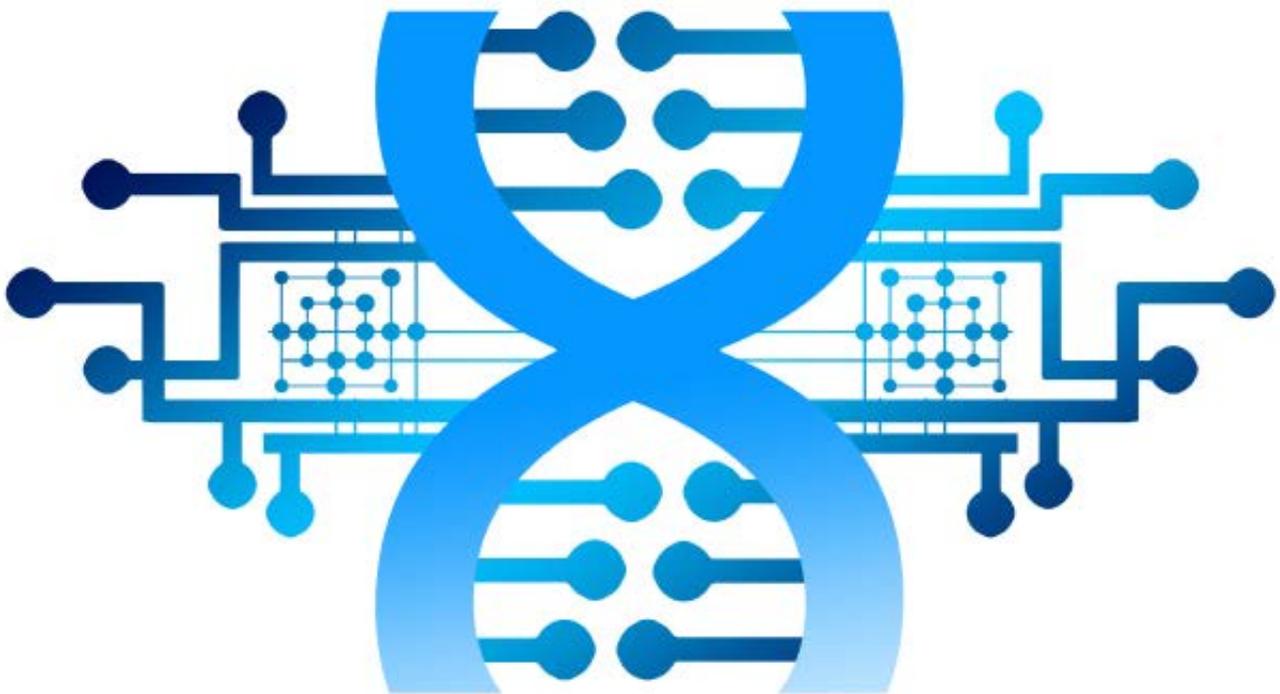


# Science & Technologie au Royaume-Uni

Février 2019



## La médecine de précision en Angleterre

par Jean Arlat, Conseiller pour la science et la technologie

Les vocables « médecine personnalisée » et « médecine de précision » [1] visent à caractériser une nouvelle approche « augmentée » de la médecine qui s'appuie sur une masse de plus en plus importante de données issues d'analyses de plus en plus fines (génomiques, moléculaires, environnementales, etc.) et propres à chaque patient.

Cette évolution est destinée à développer une meilleure compréhension des mécanismes biologiques à l'origine du développement et de la progression des maladies, telles que les différentes formes de cancers. En effet, il existe une multitude de types de cancers, chacun caractérisé par des anomalies particulières. Il s'agit de développer de nouveaux traitements individualisés ciblant explicitement les perturbations causées par ces anomalies. Les premières approches mises en œuvre visent aussi les maladies rares. Dans chaque cas, l'objectif est d'affiner le diagnostic et d'identifier des traitements adaptés, ainsi que de faciliter le suivi thérapeutique. Au-delà d'une démarche « centrée-patient », les grandes contributions attendues concernent aussi l'amélioration du dépistage et la réduction des coûts de santé associés à ces maladies.

L'amélioration des connaissances en biologie et en pathologie humaines et les avancées technologiques liées à l'essor de l'informatique (objets communicants, puissance de calcul, espace de stockage, etc.) rendent désormais possible le développement d'outils performants d'aide à la décision associés à l'émergence effective de l'intelligence artificielle. Le quatrième item ci-dessus est capital : pour cela, il est fondamental d'obtenir la confiance du public, et ainsi le consentement des patients potentiels, quant à la collecte et à l'usage de leurs données médicales. En effet, l'accès à de grandes masses de données est essentiel pour que les progrès mentionnés assurent le succès de la médecine de précision : aussi, le recueil, le partage et l'exploitation doivent être **maîtrisés et être mis en œuvre en toute sécurité**. Plusieurs de ces aspects (médecine numérique et aide à la décision) sont à relier aux travaux présentés dans deux précédents rapports [2].

Au moment où la France développe son plan « France Médecine génomique 2025 », ce dossier dresse un point utile sur le positionnement du Royaume-Uni en matière de médecine de précision, notamment sur la base du « 100 000 Genome Project ». Lancé en 2012 par le gouvernement britannique, ce projet a atteint son objectif d'effectuer le séquençage de 100 000 génomes au dernier trimestre 2018.

Après une brève introduction (**chapitre 1**) sur la notion de médecine de précision et les principaux défis posés pour son développement, le rapport est articulé en 8 chapitres et une conclusion et est complété par deux annexes. Le **chapitre 2** donne quelques définitions et présente le cadre historique associé. Les deux chapitres suivants présentent successivement les enjeux de la médecine de précision (**ch. 3**) et les actions développées dans le cadre de *Genomics England Ltd*, l'entreprise anglaise de la médecine de précision (**ch. 4**). Les cinq chapitres suivants présentent les différents acteurs relatifs : au parcours des usagers de la santé (**ch. 5**), à la recherche et à l'innovation (**ch. 6**), à l'enseignement et à la formation (**ch. 7**), aux aspects légaux, réglementaires et éthiques (**ch. 8**), et aux cercles de réflexion et de lobbying (**ch. 9**). La conclusion met notamment l'accent sur la protection de la vie privée des patients dans la gestion des données médicales. Les deux annexes précisent respectivement les étapes du séquençage du génome et les principes des essais cliniques mis en œuvre en oncologie.

Bonne lecture !

[1] Alors que l'usage de ces deux vocables est largement répandu en France, c'est celui de médecine de précision qui est utilisé au Royaume-Uni. Cette appellation met l'accent sur la précision qui est associée aux différentes étapes qui la caractérisent. Cela permet aussi d'éviter le biais introduit par le terme « personnalisé » — la médecine ayant toujours revendiqué une approche personnalisée. C'est donc cette terminologie qui est retenue dans ce rapport.

[2] « Le paysage britannique de la santé numérique », Science et Technologie au Royaume-Uni, n°82, octobre 2018 et « Intelligence artificielle – stratégie et recherche au Royaume-Uni » Science et Technologie au Royaume-Uni, n°83, décembre 2018. Ces deux rapports sont disponibles depuis le site : <https://uk.ambafrance.org/-Science-et-Technologie->.

Science & Technologie au Royaume-Uni  
Journal d'information du Service Enseignement  
Supérieur, Recherche et Innovation  
de l'ambassade de France à Londres  
ISSN 2042-7719

Février 2019

Numéro 84

Directeur de la publication et rédacteur en chef

Jean Arlat

Responsable de la publication

Claire Mouchot

Dossier rédigé par :

Claire Mouchot

En couverture :

« DNA Evolution »

Crédits : CCO, domaine public

Nous contacter

Service Enseignement Supérieur, Recherche et

Innovation

Ambassade de France au Royaume-Uni

6 Cromwell Place

Londres SW7 2JN

Téléphone: (44) 207 073 13 80

Télécopie: (44) 207 073 13 90

[info@ambascience.co.uk](mailto:info@ambascience.co.uk)

Taux de change de la livre le 25/01/2019

1 GBP = 1,29 USD

1 GBP = 1,14 EUR

[www.ambascience.co.uk](http://www.ambascience.co.uk)

## Sommaire

1. Introduction .....	4
2. Définitions et historique.....	5
3. Les enjeux de la médecine de précision .....	5
4. <i>Genomics England Ltd</i> : centre névralgique de la médecine de précision.....	8
5. Les acteurs du parcours des usagers de la santé .....	9
6. Les acteurs de la recherche et de l'innovation .....	12
7. Les acteurs de l'enseignement et de la formation.....	17
8. Les acteurs légaux, réglementaires et éthiques .....	17
9. Les cercles de réflexion et de lobbying.....	19
Conclusion .....	20
Annexe 1 : Les étapes de séquençage du génome .....	22
Annexe 2 : Conception des essais cliniques « panier » et « parapluie » .....	24
Glossaire.....	26



Représentations de la double hélice d'ADN, de la pharmacogénomique et de la métabolomique.

Crédit : CCO Public Domain

Le Royaume-Uni est l'un des pays les plus avancés en matière de mise en œuvre de la médecine personnalisée, que les pouvoirs publics ont préféré nommer « médecine de précision ». Émergent des progrès de l'informatique, de la génétique et de la pharmaceutique, encore à la frontière entre la recherche et les soins, elle ouvre de nouvelles perspectives pour la qualité des soins et pourrait réduire significativement les coûts de santé publique. En parallèle, elle ouvre également la porte à des défis éthiques, en particulier concernant l'accès à, et la protection de, la vie privée.

Ce dossier propose un état de l'art du paysage de la médecine de précision dans la région Angleterre, en présentant les projets, les acteurs du parcours de soins et de la formation, ainsi que les groupes de réflexion et les instances réglementaires et éthiques ayant un rôle de consultance ou de garde-fou.

## 1. Introduction

Les progrès de la génétique, de la pharmaceutique et de l'informatique ont jeté les bases d'une révolution biomédicale et clinique d'où est en train d'émerger la médecine personnalisée, qui ouvre de nouvelles perspectives en matière de qualité des soins. On pourrait en effet parler de la médecine personnalisée comme de la médecine 2.0, car elle bouleverse les approches conventionnelles. En effet, le diagnostic et les traitements prescrits dans le cadre de la médecine personnalisée reposent sur l'analyse des caractéristiques génétiques, moléculaires, phénotypiques et environnementales de la personne malade, et non plus simplement sur les symptômes présentés.

Les attentes et les promesses de cette médecine du 21<sup>ème</sup> siècle, qui affiche une volonté de souscrire aux « quatre P » - prévention, prédiction, précision et personnalisation - sont nombreuses : amélioration et multiplication des tests de diagnostics ; transformation des méthodes d'essais cliniques ; optimisation des traitements prescrits et réduction de leurs effets secondaires ; prévention des pathologies « évitables » ; réduction des coûts de santé.

En parallèle, les défis sont également nombreux : repenser et refondre les infrastructures et les services médicaux afin d'y intégrer la bioinformatique, pierre angulaire de la

médecine personnalisée ; développer de nouveaux outils informatiques tels logiciels et algorithmes fournissant des analyses électroniques, informatiques ou mathématiques ; former les nouvelles générations de bio-informaticiens et de personnels de santé capables de comprendre et d'interpréter les analyses effectuées et de mettre en œuvre le meilleur plan de traitement possible. Cela va sans dire, la relation médecin traitant/patient va en être modifiée et l'arrivée de nouveaux corps de métiers non formés à la médecine ou aux professions paramédicales pourrait créer des tensions.

L'un des plus grands défis de la médecine personnalisée sera de réussir le passage à l'échelle de l'utilisation de ces données à des fins médicales, c'est-à-dire l'intégration complète de leur exploitation dans les systèmes de santé nationaux. Or, ces derniers sont par définition spécifiques à chaque nation en matière réglementaire, de gouvernance, d'organisation, de financements et de procédures de remboursement des médicaments, etc.

En Angleterre, la médecine personnalisée est déjà une réalité pour des usagers de la santé atteints de maladies génétiques, telles les cancers ou les maladies rares. La mise en œuvre du projet d'envergure « 100 000 Genomes », géré par *Genomics England Ltd*, offre l'intégration de l'analyse du génome de ces patients au sein du système de santé, le *National Health Service England (NHS England)*, et la prescription

de traitements ciblés et appropriés. Ce programme national vient accélérer la révolution engagée par les avancées de la science de la donnée, de la génomique et des technologies informatiques. Il n'en reste pas moins que le paysage de la médecine de précision en Angleterre est complexe, comme l'illustre l'existence de plus de 400 infrastructures financées par le secteur public et les associations à but non lucratif (« *charities* »), en plus des entreprises privées.

Ce rapport commence par définir, et par donner l'histoire et le contexte de cette médecine d'avenir (Chapitre 1), avant de décrire les enjeux généraux qu'elle engendre (Chapitre 2). Le Chapitre 3 détaille le centre névralgique de la médecine de précision dans le paysage anglais actuel - *Genomics England Ltd.*, et le projet d'envergure qu'il mène, le « 100 000 Genome Project ». Les quatre chapitres suivants décrivent l'ensemble des infrastructures, organismes et services de ce secteur, créés pour favoriser l'harmonisation et l'intégration des technologies dans le service de santé, et plus spécifiquement pour : i) accompagner la totalité du parcours des usagers de la santé (chapitre 4) ; ii) favoriser la recherche et l'innovation (chapitre 5) ; iii) développer et fournir l'enseignement et la formation (chapitre 6) ; iv) développer et assurer les cadres légal, réglementaire et éthique adaptés (chapitre 7). Le chapitre 8, quant à lui, liste l'ensemble des parties prenantes non-exécutives et indispensables à la réflexion et au lobbying, en particulier auprès des pouvoirs publics.

Avant d'entrer dans le vif du sujet, il est important de faire quelques remarques d'ordre général et pratique : depuis 1999, les secteurs de l'enseignement supérieur, de la recherche et de la santé sont dévolus au Royaume-Uni, les gouvernements de chaque région (Angleterre, Écosse, Pays de Galles et Irlande du Nord) étant par conséquent souverains dans ces domaines. Ce dossier ne décrira donc que le paysage de la médecine de précision en Angleterre, qui abrite 83% de la population britannique. Les organisations et infrastructures présentées peuvent opérer à l'échelle de l'Angleterre ou du Royaume-Uni, auquel cas cela précisée. D'autre part, un glossaire est proposé en fin de document, pour les termes scientifiques et médicaux spécifiques et généralement peu usités dans le langage courante.

## 2. Définitions et historique

### 2.1 Définitions

Les terminologies « médecine de précision », « médecine personnalisée », « médecine stratifiée » ou encore « médecine génomique » semblent être utilisées de manière plus ou moins interchangeable. À y regarder de plus près cependant, tous les acteurs rencontrés pour la préparation de ce dossier ont souligné qu'il existe des distinctions, comme suit :

- « **médecine personnalisée** » est peu acceptée par les professions médicales qui rappellent que le médecin a toujours diagnostiqué et prescrit un traitement aussi personnalisé que possible à tout usager de la santé, dans les limites des connaissances du moment ;
- « **médecine stratifiée** » est principalement utilisée par l'industrie, dans la mesure où le terme illustre clairement le travail effectué par ces sociétés, qui utilisent des

sous-groupes de populations dans le développement de nouveaux médicaments ou thérapies ;

- « **médecine de précision** » se focalise sur les mécanismes physiologiques pour diagnostiquer et prescrire le meilleur traitement disponible, de manière aussi individuelle que possible. La médecine de précision n'est donc pas restreinte à l'utilisation des technologies de génomique ;
- « **médecine génomique** », enfin, donne un éclairage spécialisé permettant d'identifier les causes génétiques à l'origine des maladies.

Au plan technologique, les avancées permettent d'améliorer les connaissances et la compréhension de la machine humaine, laissant entrevoir une approche de la médecine qui sera très différente de la manière avec laquelle elle est dispensée aujourd'hui, quelle que soit la terminologie utilisée. En revanche, pour nombre d'interlocuteurs interrogés, la médecine de précision, terme choisi par le gouvernement britannique, ne présente pas un changement de paradigme, les objectifs ultimes étant toujours de :

- prescrire les médicaments les plus efficaces ;
- réduire les effets secondaires ;
- développer de nouveaux médicaments ciblant des maladies génétiques sévères ; et
- accélérer la prévention personnalisée.

### 2.2 Historique

L'émergence de la médecine génomique repose principalement sur les avancées technologiques fulgurantes en informatique des 30 dernières années, et représente une des nombreuses applications du projet international « *Human Genome Project* ». Les objectifs de ce projet étaient de séquencer la totalité des 3 milliards de « lettres » (paires de bases) constituant l'ADN humain. Nécessitant 13 ans pour être complété, son coût a été estimé à près de 2Mds£. Depuis, tout comme l'informatique personnelle, les coûts de séquençage de l'ADN ont dégringolé : en 2014, le séquençage d'un génome humain entier s'élevait à 7 000£, et aujourd'hui, il faut compter moins de 700£. De plus, le temps nécessaire à séquencer un génome complet est passé de 13 ans pour le premier génome, à quelques jours seulement à l'heure actuelle. La figure 1 illustre les étapes les plus importantes dans la mise en œuvre de la médecine de précision en Angleterre, depuis 2006.

## 3. Les enjeux de la médecine de précision

Les progrès technologiques en informatique accroissent le volume global de connaissances fondamentales et appliquées dans toutes les disciplines scientifiques, grâce à une augmentation du nombre de données collectées et à l'amélioration de leur exploitation. Dans le domaine biomédical, ces données massives aideront à mieux appréhender les processus à la fois pathologiques et de bonne santé. En parallèle, la réduction importante des coûts d'achat et de fonctionnement des nouveaux outils d'exploitation de ces données ouvre la voie vers une démocratisation de leur utilisation et une transformation majeure des méthodes scientifiques et médicales mises en œuvre. Ces changements radicaux, parfois qualifiés de révolution, engendrent des enjeux importants aux niveaux technologique, d'infrastructure, de santé publique, éthique et socio-économique.

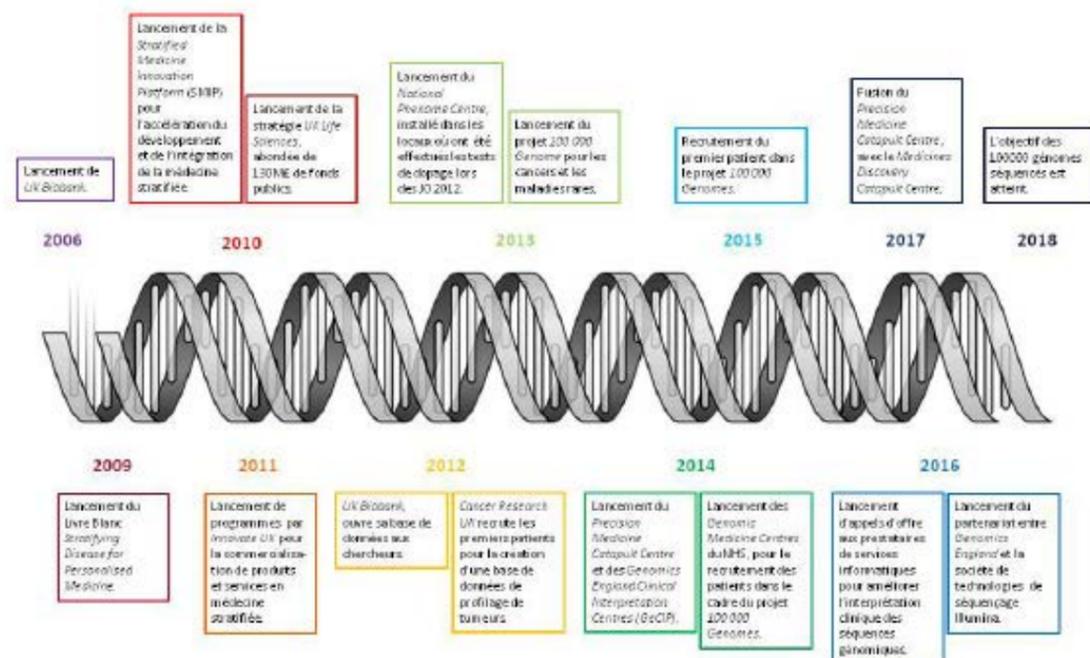


Figure 1 : Représentation chronologique des événements marquant le développement de la médecine de précision en Angleterre. Mise à jour à partir de «Stratified Medicine in the NHS: an assessment of the current landscape and implementation challenges for non-cancer applications (ABPI, 2014), <http://bit.ly/1LlIs8V>. Crédit : ESRI.

### 3.1 Enjeux technologiques

Actuellement, le séquençage du génome des usagers de la santé peut prendre différentes formes selon les objectifs souhaités. S'agit-il : i) de découvrir une mutation encore inconnue ; ii) d'identifier de nouveaux facteurs génétiques et de développer un test de diagnostic ; iii) d'effectuer des études de pharmacogénomique et de développer une thérapie ciblée ; iv) d'identifier les modifications génomiques régulant la résistance de microorganismes responsables de maladies infectieuses ; v) d'identifier une séquence à remplacer par des techniques d'édition de génome ?

La longueur du brin d'ADN génomique séquencé sera adaptée à l'objectif médical ou scientifique recherché : un brin court de quelques centaines de paires de bases (panel de gènes) dans le cas d'une mutation préalablement identifiée, pour l'obtention d'un diagnostic ; un brin ne comptant que les exomes (voir glossaire) appelé *Whole Exom Sequencing* (WES) lorsqu'il existe une hypothèse forte qu'il s'agisse d'un gène causant une pathologie ; ou encore le génome dans sa totalité (*Whole Genome Sequencing*, WGS), utilisé aujourd'hui principalement à des fins de recherche, et dans le cadre du « 100 000 Genome Project » (voir §4.1). Quelle que soit l'approche utilisée, les données recueillies représentent une taille gigantesque, un génome entier unique représentant environ 1,5Gb de données, soit l'équivalent de 2 films en DVD.

Au-delà du génome lui-même, d'autres données sont également importantes. Il s'agit principalement de l'identification de nouveaux biomarqueurs, définis comme les caractéristiques moléculaires et physiologiques pouvant être identifiées et évaluées comme indicateur de l'action de médicaments, ou comme un changement observable et/ou

mesurable au niveau moléculaire ou génomique. Les biomarqueurs peuvent indiquer l'expression, la fonction ou la régulation d'un gène et ainsi représentent un indicateur des processus biologiques normaux ou pathologiques. Pour la génomique, ils peuvent prendre la forme de mutations, de réarrangements, de petites séquences, de variation dans le nombre de répétitions de séquences... Ces biomarqueurs sont développés à l'aide de tests spécifiquement associés à des médicaments ou traitements divers, et dont la finalité est le diagnostic, le dépistage ou le suivi thérapeutique. Selon l'origine du biomarqueur, le test associé appartiendra à une catégorie différente, comme indiqué tableau 1.

Voici donc que le domaine médical est entré de plein pied dans l'ère des données massives, ou méga données, terme qui désigne d'une part, le volume gigantesque des données recueillies, impossible à traiter avec des systèmes classiques et, d'autre part, les méthodes de traitement informatique qui permettent de les exploiter et d'en tirer des informations significatives. Ces dernières présentent des objectifs variés à finalité descriptive, prédictive ou prescriptive, soulignant que les enjeux technologique sont donc de parvenir à gérer cette complexité toujours plus grande.

Tableau 1 : Catégories de biomarqueurs et tests associés.

Biomarqueur	Catégorie du test associé
Brin d'ADN	Génomique
Brin d'ARN	Transcriptomique
Protéine	Protéomique
Métabolite	Métabolomique

La bioinformatique, qui jusqu'alors présentait un rôle de soutien à la recherche biomédicale, désigne donc aujourd'hui un domaine de recherche à part entière, qui inclut les données biologiques, l'informatique, les mathématiques et les statistiques, l'ingénierie et le corps médical. Le secteur privé se diversifie rapidement, avec une forte augmentation du nombre de PME technologiques ou sociétés de services, dont l'activité se focalise sur l'interprétation du génome (annotation automatisée, fonctionnelle ou relationnelle/comparative, classification et bases de données), et sur l'interprétation clinique en vue d'identifier une stratégie thérapeutique appropriée.

### 3.2 Enjeux d'infrastructures

Les volumes colossaux de données collectées devant être stockés présentent des enjeux non négligeables de passage à l'échelle. Les infrastructures incluent bien entendu les nuages, les systèmes distribués, des pare-feu performants et fiables, mais aussi les méthodes de collecte qui permettent une interopérabilité des données recueillies, et enfin les centres nationaux spécialisés pour les patients (§4.1), pour les données (§4.2) et pour les diagnostics (§4.6). Les pouvoirs publics britanniques mettent peu à peu en place ces nouvelles infrastructures pour créer une masse critique d'expertise dans chacun de ces domaines.

D'autre part, l'ensemble de ces infrastructures doivent répondre à des objectifs variés, qu'il s'agisse de soins personnalisés, de santé publique ou de travaux de recherche, tout en garantissant une sûreté sans faille et en satisfaisant des exigences éthiques, réglementaires et sociétales incontournables.

### 3.3 Enjeux de santé publique

L'intégration de la génomique dans la pratique médicale quotidienne nécessite des systèmes et infrastructures spécialisés et du personnel qualifié formé à la gestion et à l'analyse des données génomiques. Ces compétences, telles la bioinformatique, le génie des procédés, les statistiques, la modélisation mathématique et l'informatique (qui permettent le stockage, l'analyse et l'interprétation des données), n'existent pas dans le secteur de la santé conventionnelle. Au-delà donc des enjeux technologiques et d'infrastructures décrits ci-dessus, ce sont les infrastructures humaines qu'il faut repenser. La relation médecin/patient ne pourra rester exclusive dans le cadre de la médecine de précision où s'inviteront d'autres spécialistes sans formation médicale. Ces derniers seront indispensables à la chaîne d'information qui fournit des résultats pertinents, lisibles et compréhensibles pour la diade initiale.

Si ces enjeux se répètent dans tous les pays où se met en place une stratégie de médecine de précision, les infrastructures, la gouvernance, la réglementation, ou encore les outils facilitant l'interaction entre les différents acteurs ne peuvent être transposés directement, en raison des spécificités nationales des systèmes de santé.

### 3.4 Enjeux sociaux-économiques

Les enjeux sociaux-économiques du secteur médical sont indéniablement liés au succès de la médecine de précision. La raison en est simple : l'augmentation des coûts de R&D

(développement de nouveaux traitements, depuis la découverte de nouvelles molécules jusqu'à leur validation et leur mise sur les marchés) observée ces dernières décennies, en parallèle avec la forte décroissance du nombre de nouvelles molécules et thérapies efficaces d'une part, et l'accroissement de la longévité de la population d'autre part, a conduit à des coûts non viables à long terme dans les sociétés occidentales.

La médecine génomique ne pourra réellement s'implanter que si elle offre des opportunités de développer une nouvelle filière industrielle, et permet de réduire les coûts en termes de traitements. Ces derniers seront liés à la réduction des effets indésirables, de l'inefficacité, des nuitées d'hôpital, ou encore à une meilleure prévention des pathologies, bénéfique à la société dans son ensemble d'un point de vue économique. Il sera également nécessaire que le modèle socio-économique qu'elle propose soit accepté à la fois par les autorités et la population. Les pouvoirs publics, relativement confiants que la première condition sera remplie, ont mis en œuvre un plan (voir §4.1) liant conjointement la recherche et la clinique, pour un large éventail de pathologies telles le cancer ou les maladies rares mais aussi en matière de dépistage des nouveau-nés.

Ce plan doit créer une dynamique en matière d'innovation, de formation et d'apprentissage dans de nombreux domaines : conservation, mise à disposition et traitements mathématiques des données massives en santé, Web sémantique et Web des objets, dispositifs médicaux, dématérialisation, numérisation et e-santé, etc. L'objectif est de réduire l'actuel goulot d'étranglement existant en termes d'interprétation, de génération de rapports, d'application clinique et de transfert de données aux équipes cliniques.

### 3.5 Enjeux sociétaux et éthiques

Comme toute innovation de rupture, l'émergence des technologies de génomique dans la vie quotidienne pose des questions d'ordre sociétal, liées à l'incertitude et/ou aux risques encourus notamment au regard de l'accès à, et de la protection de la vie privée. Au Royaume-Uni, les pouvoirs publics cherchent à informer la population, à impliquer les usagers de la santé, à expliquer les tenants et aboutissants de ces technologies et à rassurer sur les changements qu'elles engendrent.

Les questions éthiques reposent principalement sur les principes philosophiques d'autonomie, de bienveillance, d'intégrité et de justice. De manière plus spécifique, celles posées dans le cadre de ce dossier s'articulent, pour l'individu, autour des termes de confidentialité, d'accès, de partage des données personnelles médicales [1] et de consentement. Condition incontournable à son succès, la médecine de précision devra s'appuyer sur des modèles et des algorithmes qui seront d'autant plus robustes qu'ils seront nourris d'un large nombre de données ; on parle donc aussi de médecine participative, qui nécessite une grande transparence, tout en maintenant des garde-fous. En particulier, il est indispensable que la totalité des informations personnelles recueillies et stockées sous forme informatique soient sécurisées au plan informatique et leur accès réglementé.

De ce fait, l'accroissement de la connaissance émanant des technologies de génomique (et des autres « omiques », voir glossaire) ne pourra être réalisé, à terme, que si patients, familles et société dans son ensemble acceptent que les données comportant des traits cliniques et confidentiels soient utilisées pour le bien commun, et donc partagées. Ceci pourrait conduire à une meilleure intégration entre les soins de santé et la recherche, dans un contexte de santé publique comme de santé personnelle.

Dans son rapport annuel 2017 intitulé « *Generation Genome* », Dame Sally Davies, *Chief Medical Officer*, souligne l'importance de changer de paradigme, et soulève ainsi de nouvelles questions d'ordre éthique et juridique. Pour elle :

- les données génomiques de chaque patient, collectées et interprétées, ne sont pas la propriété personnelle de l'individu mais offrent une information à propos de (sur) l'individu, ou pour être plus juste encore, une information sur l'état de santé de l'individu – « *not my data but data about me* » ;
- l'information génétique est traitée différemment de l'information sur la santé mentale ou sur les habitudes comportementales d'une personne : cette information génétique devrait-elle avoir un statut spécifique, et pour quelles raisons ?
- la constitution du NHS doit être réformée pour faire évoluer le « contrat social », les termes duquel préservent la confidentialité entre le patient et son médecin. Il s'agit d'élargir le cadre du consentement pour que les données médicales personnelles puissent être utilisées à des fins directes de soin et à des fins de recherche – selon des conditions strictement réglementées.

#### 4. Genomics England Ltd. : centre névralgique de la médecine de précision en Angleterre

##### 4.1 Le « 100 000 Genomes Project »

En Décembre 2012, le Premier Ministre britannique David Cameron annonce le « 100 000 Genomes Project », dont l'objectif est non seulement d'effectuer le séquençage complet de 100 000 génomes mais également de favoriser le passage à l'échelle en vue d'intégrer la médecine génomique au sein du système de santé anglais. Pour relever le défi, le gouvernement crée alors *Genomics England Limited* (GEL), société publique dont le seul actionnaire est le ministère de la santé anglais (*Department of Health*, DH), à la fois financeur, décisionnaire et opérateur du projet. Les missions de GEL sont au nombre de quatre :

- accroître le nombre de traitements, de dispositifs médicaux et de tests de diagnostic disponibles pour les usagers de la santé ;
- intégrer au *NHS England* les traitements, dispositifs médicaux et tests de diagnostic pour élargir l'offre de soins ;
- favoriser l'essor de la filière industrielle dans le domaine de la santé génomique ; et
- garantir le soutien de l'ensemble de la population dans un secteur en pleine évolution.

Ce projet d'envergure est considéré comme l'équivalent d'une étude pilote, centrale à l'évaluation et à la modélisation des coûts et bénéfices du séquençage du génome et à son intégration au sein du système de santé de manière routinière.

En sus d'une étroite collaboration avec les autres membres de la « famille anglaise en santé » labélisés *NHS England*, *Public Health England* et *Health Education England*, très rapidement, les pouvoirs publics britanniques décident de travailler en partenariat étroit avec le secteur privé. À noter toutefois que GEL reste le seul acteur responsable de la gestion de la sécurité pour les données cliniques personnelles collectées et stockées via le « 100 000 Genomes Project », selon les règles d'usage du NHS qui visent à protéger la vie privée des usagers de la santé.



Figure 2 : Une scientifique charge un extrait d'ADN dans un séquenceur Illumina à Cambridge.

Source : *Genomics England Ltd.* <https://www.genomicsengland.co.uk/understanding-genomics/genome-sequencing/>

Ces procédures visent à faciliter et à accélérer : i) l'optimisation du formulaire de consentement (qui satisfasse à la fois les besoins de la recherche et la protection des données personnelles des patients), ii) l'enregistrement des patients avec un identifiant NHS unique, iii) l'amélioration de la qualité des données cliniques (en santé et pathologiques) pour les travaux d'analyses statistiques, et iv) l'amélioration des données cliniques temporelles (avant et après déclenchement d'une pathologie).

Pour être éligible, un usager de la santé doit être atteint d'une maladie rare sans diagnostic ou d'une pathologie cancéreuse sans réponse thérapeutique, et le corps médical doit juger que le séquençage du génome complet pourrait faciliter un diagnostic ou améliorer le traitement, les soins et/ou la prise en charge de l'individu. Dans le cadre de ce projet, un patient peut consentir à recevoir des découvertes fortuites (découverte par hasard d'une anomalie lors l'une démarche diagnostique) si celles-ci sont « actionnables », c'est-à-dire si une action clinique peut être déclenchée pour contenir et/ou traiter cette anomalie, et qu'elle est exploitable en termes de soins.

Début décembre 2018, GEL a tout juste passé la barre des 100 000 génomes entiers séquencés. Au cours des six

années d'existence, le projet a inclus des individus atteints de 19 types de cancers et 89 maladies rares.

##### 4.2 Partenariat avec la société Illumina

Comme rapidement mentionné plus haut, les pouvoirs publics britanniques ont fait le choix de travailler en étroit partenariat avec le secteur privé pour mener à bien le « 100 000 Genomes Project ». À la suite d'un appel d'offre, ils décident de travailler avec la société américaine Illumina pour effectuer l'ensemble du séquençage des génomes entiers de ce projet (Fig. 2).

Selon les accords signés, la société Illumina ne retient aucune séquence d'ADN sortant de ses séquenceurs. En contrepartie, le large nombre de génomes entiers séquencés offre à Illumina la possibilité d'accélérer le développement de ses propres technologies. Plus en aval, GEL contractualise des sociétés de services spécialisées dans le séquençage, le rapprochement, le couplage, l'analyse, l'interprétation et le stockage des données.

##### 4.3 Transformer l'excellence locale en standards nationaux

Les difficultés les plus importantes ont été spécifiquement liées à l'envergure du projet « 100 000 Genomes ». Son déroulement, qui a lieu dans les hôpitaux dont la capacité avait été évaluée lors d'une étude de faisabilité menée par *Cancer Research UK* (CRUK, voir §5.5.1), a notamment mis en lumière des savoir-faire localisés et assurés par un petit nombre d'individus experts d'une spécialité médicale. C'est, selon l'appellation consacrée des britanniques, le « *cottage industry* », ou industrie artisanale. Pour faire de ce projet une réussite, les acteurs britanniques travaillent donc au déploiement de ces expertises à l'ensemble du territoire.

GEL a travaillé à la mise en œuvre de standards, et s'attèle à convaincre ces experts brillants d'abandonner leurs méthodologies (qui fonctionnent parfaitement) pour embrasser ces nouveaux standards. En effet, qu'il s'agisse de collecte d'échantillons, de méthodes analytiques, d'annotation des séquences numériques ou encore de stockage, la standardisation est la condition *sine qua non* pour permettre l'analyse et la comparaison des données et des résultats à l'échelle nationale, voire à l'international. En guise d'exemple, la collecte des échantillons de biopsie dédiés au séquençage est traditionnellement réalisée à l'aide de méthodes impliquant des étapes de préservation dans du formol, puis d'incorporation dans des blocs de paraffine. Or, les séquenceurs de la société Illumina offrent des séquences d'ADN de meilleure qualité si les biopsies sont congelées immédiatement après collecte. Si cela semble être un détail, il s'agit en fait d'une modification importante dans les méthodologies usitées au bloc opératoire.

#### 5. Les acteurs du parcours des usagers de la santé

Le parcours de l'ADN du patient depuis l'échantillon biologique jusqu'à son analyse et interprétation clinique est schématisé dans la figure 3. Les étapes successives sont reprises dans le texte ci-après, et sont schématisées en Annexe 1.

#### 5.1 Les hôpitaux et leurs *Genomic Medicine Centres*

##### NHS Genomic Medicine Centres



Paving the way to personalised medicine

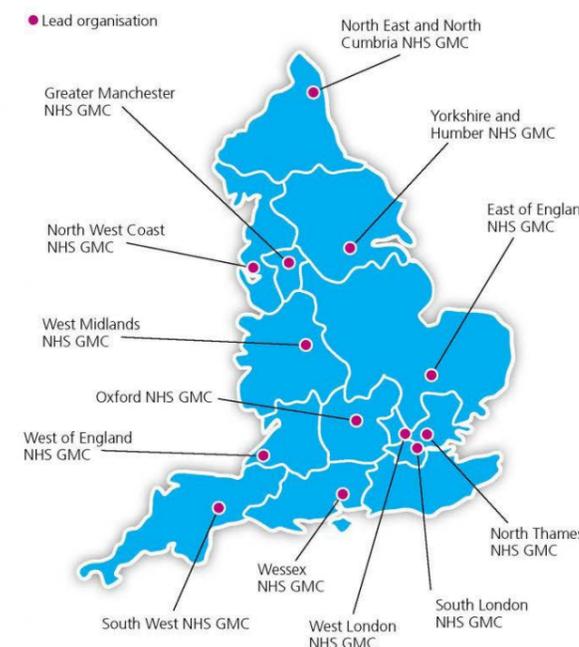


Figure 4 : Localisation des 13 « Genomic Medicine Centres » (Angleterre).

Source et crédits : <http://bit.ly/2jBqKuL>, *National Health Service England*.

Au nombre de 13 dans les hôpitaux répartis sur l'ensemble du territoire anglais, les « *Genomic Medicine Centres* » [2] (GMC, Fig. 4) sont les lieux de recrutement des patients pour le « 100 000 Genomes Project ». Ils sont l'interface entre le projet et les usagers de la santé participant au projet.

Labélisés à la suite d'un appel à candidatures et administrés localement, ces centres doivent fournir un quota d'échantillons biologiques à GEL. Le personnel a été spécifiquement formé au consentement des participants, à l'extraction et à la collecte des échantillons biologiques, et à la compréhension des résultats d'analyse des données cliniques. Ces personnels ont la possibilité d'être formés à la génétique clinique, avec pour objectif l'amélioration de l'aide aux patients, en termes de soutien psychologique et d'aide à la compréhension des résultats d'analyse et de leurs implications cliniques pour les patients.

Au sein des GMC, les professionnels de la santé sont également responsables du recrutement de patients pour des essais cliniques, que ces derniers fassent partie du « 100 000 Genomes Project » ou non. Au moment de boucler ce dossier, ces essais cliniques labélisés incluent les 19 cancers malins et invasifs indiqués dans le tableau 2.

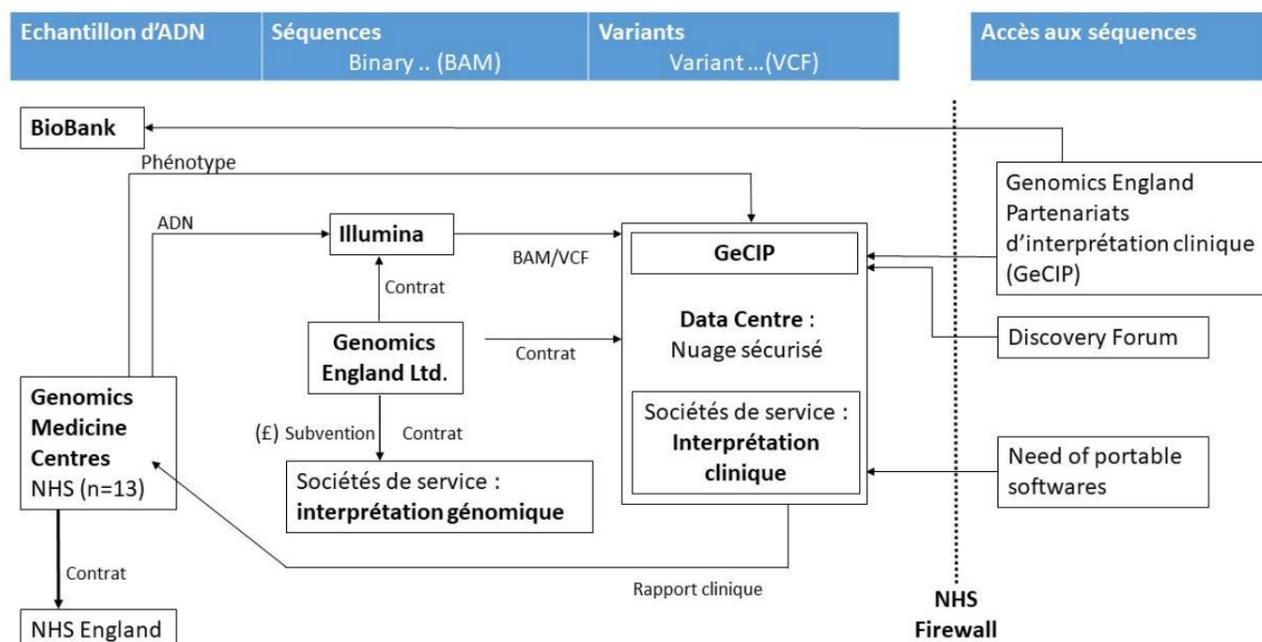


Figure 3 : Parcours de l'ADN depuis les échantillons biologiques jusqu'aux données génomiques et cliniques. Source : Adaptation de Genomics England. Crédit : ESRI.

## 5.2 Le Centre National de données biologiques

Les GMC envoient au *National Biosample Centre*, aussi connu sous le nom de « *UK Biocentre* » [3], l'ADN extrait des échantillons biologiques (biopsies, sang, etc.). Pour chaque échantillon collecté, les scientifiques travaillant au *UK Biocentre* s'assurent de la qualité de l'ADN reçu, et en préparent environ 25% pour son passage dans un séquenceur. Le reste est conservé au sein du *UK Biocentre*, en petites quantités distinctes pour des analyses ultérieures, si nécessaire.

C'est déjà dans cette infrastructure physique que sont stockés les échantillons biologiques constituant *UK Biobank* [4]. Les équipes scientifiques de la banque offrent par ailleurs aux chercheurs une palette de services allant du conseil relatif à la gestion des processus jusqu'à la distribu-

tion des échantillons, en passant par la gestion de la qualité des échantillons ou l'aide à l'établissement de projets de recherche.

## 5.3 Le générateur de données : Illumina

Une fois l'ADN acheminé à Illumina, située au sud de Cambridge, la société américaine effectue le séquençage. Pour chacun des échantillons d'ADN, Illumina restitue automatiquement les résultats à GEL sous forme de fichier numérique connu sous le nom de BAM, qui correspond à la séquence (sous forme de lettre) de l'ensemble du génome. Tout ADN résiduel est détruit et Illumina n'a pas accès aux données numériques qu'elle génère. Ces fichiers BAM sont acheminés dans un nuage de données privé et hautement sécurisé appartenant à GEL.

Dans ce nuage, toutes les informations pouvant identifier les participants sont stockées séparément des informations médicales en tant que telles. Les données personnelles ainsi générées sont donc « dé-identifiées » et liées par un code, permettant ainsi de les relier à leur propriétaire dans le cas par exemple ou des analyses médicales supplémentaires s'avèreraient nécessaires à une date ultérieure, ou que des nouveaux traitements appropriés devenaient disponibles. Les chercheurs souhaitant utiliser ces données personnelles à des fins de recherche scientifique et biomédicale n'ont accès qu'aux données dé-identifiées.

## 5.4 Le Discovery Forum

Le *Discovery Forum* offre une plateforme d'interaction et de collaboration entre les différents acteurs de la médecine de précision, GEL, universités, secteur privé, NHS, etc. Cette plateforme permet aux entreprises de travailler dans un environnement précompétitif, avec un accès à une large sélection des séquences de génomes entiers. L'accès aux données est restreint pour les chercheurs, quel que soit leur employeur (voir §5.1), et les informations accessibles incluent :

- les fichiers BAM/VCF (*Variant Call Format*) qui correspondent à un format numérique qui ne conserve que les variations du génome, en parallèle avec un génome de référence ;
- des données cliniques et phénotypiques [5] provenant des GMC (des hôpitaux) et facilitant l'interprétation des données génomiques ;
- les HES (*Hospital Episode Statistics*, ou données concernant les séjours hospitaliers).

## 5.5 Les sociétés de service : interprétation des données génomiques et cliniques

L'interprétation des données est un processus itératif et infini dans la mesure où les connaissances et le développement des technologies permettent régulièrement d'approfondir les recherches. Par exemple, la force statistique nécessaire à la détection d'une nouvelle mutation – qui peut causer ou être un facteur de risque d'une nouvelle maladie rare, ou induire une croissance cancéreuse – est positivement corrélée au nombre de participants et/ou de patients recrutés dans les essais cliniques. D'après GEL, il faudrait environ 10 patients pour identifier une nouvelle mutation causant une maladie rare ; dans le cas d'un cancer où plusieurs gènes sont souvent impliqués, il faudrait compter environ 5 000 patients pour identifier de nouveaux gènes facteurs de risques.

Pour améliorer la qualité et l'efficacité de ces travaux d'interprétation, GEL a lancé un appel à candidatures, puis identifié parmi les répondants un groupe initial de 3 sociétés de services (Omicia, Congenica et WixiNextCode). Contractées par GEL, elles effectuent non seulement l'interprétation des données génomiques, mais opèrent au sein du *Data Centre* en fournissant des interprétations cliniques, grâce aux données phénotypiques supplémentaires (voir glossaire) auxquelles elles ont accès. Ces interprétations sont issues des algorithmes comparant l'ensemble des données connues du patient dont on cherche à déterminer le problème médical, avec les données connues de patients références ayant présenté des problèmes similaires.

Une fois l'interprétation effectuée, un rapport clinique individuel est renvoyé à l'équipe médicale en contact direct avec le patient, au *Genomic Medicine Centre*, à l'aide d'un mécanisme semi-automatique. Dans les cas de cancers complexes, la durée totale du parcours des données du patient, depuis l'extraction d'ADN jusqu'à la réception du rapport est actuellement d'une vingtaine de jours. À l'heure actuelle, une proportion non négligeable de rapports est encore renvoyée au GMC avec du retard, car ils présentent des inconsistances ou des lectures encore non interprétées de manière satisfaisante, démontrant la complexité de la tâche.

En ce qui concerne les « *electronic Health Records* » (eHR, ou dossier médical dématérialisé), l'interprétation des données cliniques qu'ils contiennent repose sur des panels de gènes pré-identifiés par des experts, et connus pour être impliqués dans des pathologies particulières. Au-delà de la finalité médicale personnelle, les données des eHR peuvent aussi être extraites à des fins de santé publique (stockées par *Public Health England*), de statistiques de séjours hospitaliers (retenues par *NHS Digital*)...

## 5.6 Les centres de diagnostic

Jusqu'à maintenant, il existe au Royaume-Uni un réseau de centres de tests diagnostiques localisés et spécialisés qui offre une large palette d'expertise et de compétences des tests génétiques existants. Sur recommandation de Dame Sally Davis, et visant à créer une masse critique de compétences, d'expertise et une réduction des coûts, *NHS England* a créé en octobre 2018 un « *National Genomic Medicine Service* », réseau coordonné regroupant sept centres de tests diagnostiques appelés *Genomics Laboratory Hubs* (GLH). Ce réseau propose une liste unique de tests de diagnostic standardisés et une base de données unique liée aux infrastructures informatiques des hôpitaux, des laboratoires de pathologie, et des laboratoires de diagnostics existants. Les sept centres sont répartis sur le territoire anglais (Fig. 5). L'objectif est d'accomplir une interopérabilité complète où chaque institution connectée pourra commander un test électroniquement, dans une liste accessible à tous.

Ceci semble d'autant plus important pour les acteurs du domaine que le secteur du diagnostic a progressé de manière fulgurante ces dernières années, en partie en raison des avancées technologiques et en partie dû à une nette amélioration de la compréhension des pathologies. Dans les pathologies cancéreuses par exemple, les chercheurs ont découvert qu'au sein d'un même cancer, les mutations évoluent en parallèle avec l'évolution de la maladie, qu'il est possible de détecter des cellules cancéreuses circulantes, ou encore que de l'ADN libre, appartenant aux cellules cancéreuses, circule librement par voie sanguine...

## 6. Les acteurs de la recherche et de l'innovation

### 6.1 Le Medical Research Council et les centres de recherche biomédicale ou de recherche clinique

L'agence pour le financement de la recherche biomédicale (*Medical Research Council*, MRC) a choisi de maintenir le terme de « médecine stratifiée », plutôt que d'adopter celui de « médecine de précision ». Depuis le lancement de

Tableau 2 : Types de cancers considérés dans les essais cliniques dans le cadre du «100 000 Genome Project».

Adult Brain Tumours	Hepatopancreatobiliary tumours
Bladder cancer	Lung cancer
Brain Tumours (adult)	Melanoma
Breast cancer	Neuroendocrine tumours (except benign)
Cancer of Unknown Primary	Prostate cancer
Childhood Solid Tumours	Renal cancer
Colorectal cancer	Sarcoma (including paediatric and adult sarcoma)
Upper gastrointestinal (GI) tumours	Testicular cancer
Gynaecological cancers (encompassing several anatomical descriptions/sites including fallopian, endometrial, ovarian and primary peritoneal)	Thyroid cancers (except micropapillary thyroid carcinoma with no metastases)
Haematological Malignancies (see below)	
Head and Neck cancers	
	Pour les cancers du sang: ALL, AML, CLL, CML, lymphomes et myélomes plus quelques autres.

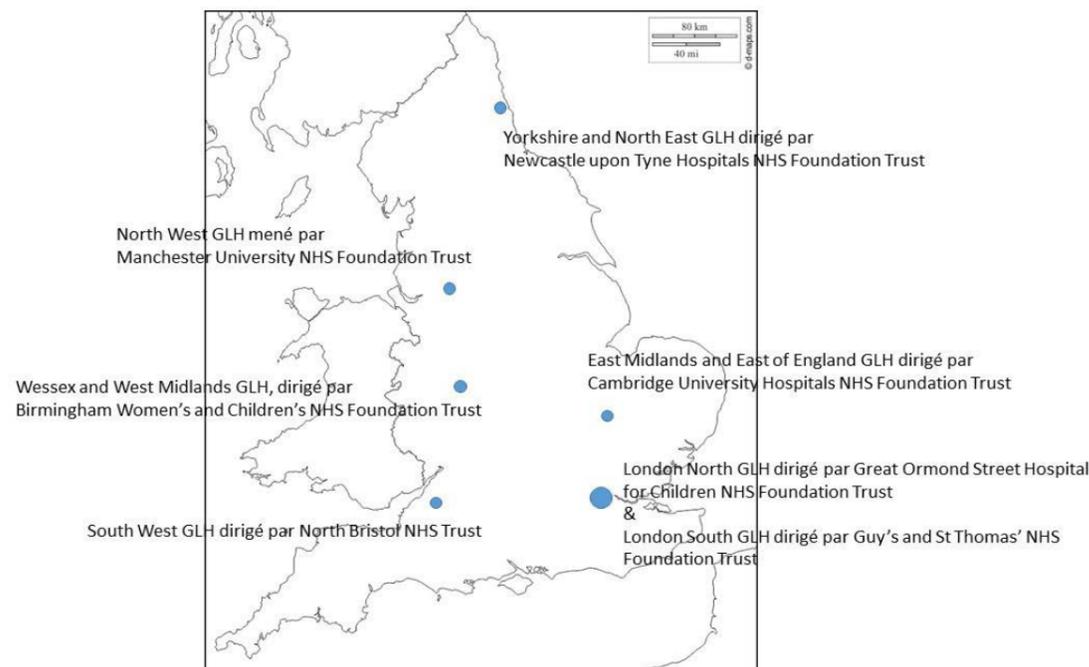


Fig. 5 : Cartographie des Genomics Laboratories Hubs. Crédit : ESRI.

L'initiative « médecine stratifiée » en 2010, le MRC finance des projets de recherche selon une approche verticale pour trois pathologies (broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), arthrite rhumatoïde et diabète), afin de répondre à leurs besoins de stratification et à l'identification de biomarqueurs.

Par ailleurs, le MRC, en collaboration avec l'agence de financement de la recherche pour les sciences de l'ingénieur et des sciences physiques (*Engineering and Physical Sciences Research Council*, EPSRC), a démarré en 2014 le financement de six centres physiques, ou « nœuds », spécialisés en pathologie moléculaire [6]. Chaque nœud s'intéresse à une pathologie donnée (Tableau 3), et a pour objectif de développer de nouveaux outils de diagnostic moléculaire. Ils sont situés dans les universités d'Édimbourg, de Manchester, de Newcastle, de Glasgow, de Leicester et de Nottingham.

Au total, le MRC a alloué environ 60M€ à des consortia regroupant l'expertise thématique, où qu'elle se situe géographiquement au Royaume-Uni, et qu'elle soit d'origine académique ou privée.

Le MRC coordonne ses activités avec les autres membres du « *Stratified Medicine Innovate Platform Coordination Group* » qui inclut l'agence de l'innovation (*Innovate UK*), l'institut pour la recherche en santé (*National Institute for Health Research*, NIHR), les ministères de la santé de chacune des quatre nations britanniques, et les « charities » *Cancer Research UK* et *Alzheimer's Research UK*.

**6.2 Health Data Research UK (HDR UK)**

En 2017 a été inauguré un institut virtuel de recherche pour la santé et la bioinformatique biomédicale, financé conjointement par plusieurs organismes, et dirigé par le

MRC. Nommé *Health Data Research UK* (HDR UK), et dirigé par le Prof. Andrew Morris, l'organisme se focalise sur le développement de nouvelles mathématiques, statistiques et informatique appliquées, à des fins de santé et de soins. Au-delà des objectifs de recherche, il aura également pour mission de développer les compétences interdisciplinaires dans le domaine de l'informatique, pour former les bio-informaticiens de demain et créer de véritables structures de carrières interdisciplinaires.

La création de HDR UK est dans la lignée des investissements récents du MRC en matière d'infrastructures informatiques d'une part, et de subventions de recherche visant à transformer la manière d'utiliser les jeux de données de larges cohortes de patients, d'autre part.



Figure 6 : Logos des institutions finançant HDR UK. Source : Adaptation de *hdruk.ac.uk*. Crédit : ESRI.

Tableau 3 : Liste des centres, ou « nœuds », spécialisés en pathologie moléculaire.

Université hôte	Nom du « Nœud »	Objectifs spécifiques
Édimbourg/ St Andrews	Consortium for Molecular Pathology, Informatics and Genome Sciences	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intégrer le diagnostic moléculaire dans la pratique médicale courante, via l'utilisation des technologies de pointe de génomique et d'informatique, pour un éventail de maladies.</li> <li>Développer des biopsies liquides pour l'analyse de l'ADN des tumeurs circulantes.</li> </ul>
Glasgow	Glasgow Molecular Pathology (GMP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utiliser les technologies de génomique et d'informatique à des fins de compréhension des mécanismes pathologies.</li> </ul>
Leicester/ Loughborough	East Midlands Breathomics Pathology Node	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adapter des technologies développées pour la détection d'explosifs dans les zones de guerre pour le développement de tests d'haleine qui pourrait offrir un diagnostic immédiat pour un éventail de pathologies.</li> </ul>
Manchester	Manchester Molecular Pathology Innovation Centre	<ul style="list-style-type: none"> <li>Développer des biomarqueurs à partir de tests de pathologie moléculaire.</li> </ul>
Newcastle	Newcastle Proximity Laboratory	<ul style="list-style-type: none"> <li>Développer de nouveaux tests pour les maladies chroniques et les maladies rares</li> <li>Former les nouvelles générations d'experts.</li> </ul>
Nottingham	Nottingham Molecular Pathology Node	<ul style="list-style-type: none"> <li>Combiner l'informatique, la modélisation et la pathologie moléculaire pour identifier de nouveaux biomarqueurs, pour un éventail de maladies, en particulier celles touchant l'appareil digestif, l'appareil respiratoire et le foie.</li> </ul>

HDR UK est distribué géographiquement au sein des centres d'excellence en informatique tels que le *FARR Institute*, et de quelques autres centres d'excellence reconnus et financés par le MRC. Six sites identifiés suite à un appel à candidatures se focalisent sur quatre priorités de recherche pré-identifiées : i) analyse des données de santé actionnables, ii) médecine de précision, iii) conception d'essais cliniques du 21<sup>ème</sup> siècle, et iv) modernisation de la santé publique. Ces sites seront soutenus financièrement sur le long terme (au moins 10 ans), avec une enveloppe individuelle de 25M€ pour les 5 premières années. HDR UK est financé à hauteur de 30M€ par plusieurs acteurs du secteur intervenant à différents niveaux du paysage géopolitique britannique (Fig. 6) :

- Royaume-Uni : les agences de financement MRC, EPSRC et *Economic and Social Science Research Council* (ESRC) pour les sciences économiques et sociales, et les *charities* *British Heart Foundation* et *Wellcome Trust* ;
- Angleterre : NIHR ;
- Écosse : *Chief Scientist Office* (CSO) ;
- Pays de Galles : *Health and Care Research Wales* ;
- Irlande du Nord : *Health & Social Care Research & Development Division*.

Les six sites sont :

- Cambridge – *Wellcome Sanger Institute*, *European Bioinformatics Institute* (EMBL-EBI) et Université de Cambridge ;
- London – UCL, Imperial College London, King's College London, Queen Mary University of London, The London School of Hygiene & Tropical Medicine ;

- Midlands – Université de Birmingham, Université de Leicester, Université de Nottingham, Université de Warwick, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust ;
- Oxford – Université d'Oxford ;
- Scotland – Université d'Édimbourg, Université d'Aberdeen, Université de Dundee, Université de Glasgow, Université de St Andrews, Université de Strathclyde ;
- Pays de Galles/ Irlande du Nord – Université de Swansea, Queen's University Belfast.

Dans un deuxième temps, HDR UK s'attèlera à développer une plateforme intégrée d'information sur la recherche en santé qui inclura à la fois des données cliniques approfondies et des données moléculaires non structurées de patients et de populations. Les données ne seront pas stockées à HDR UK, mais ses experts travailleront en collaboration avec les partenaires et les contrôleurs de données pour faciliter le partage des analyses et des résultats.

**6.3 Les Genomics England Clinical Interpretation Partnership (GeCIP)**

Les GeCIP sont des consortiums de chercheurs et cliniciens britanniques et internationaux, menés par des chercheurs basés au Royaume-Uni, qui visent à étudier des groupes de population ou encore à améliorer les interprétations cliniques des jeux de données collectées dans le cadre du « *100 000 Genomes Project* ». Les GeCIP, répartis par pathologie ou par thématiques multidisciplinaires, comptent actuellement 43 groupes focalisés sur les maladies rares (n=14), les différents types de cancers (n=17), et sur des questions multidisciplinaires (n=12). Pour chacun d'eux, les

travaux de recherche autorisés ont pour objectifs :

- d'améliorer les connaissances et la compréhension de la médecine génomique, et ses applications aux soins ;
- d'améliorer les connaissances et la compréhension des maladies ;
- d'ouvrir de nouveaux horizons en matière de diagnostics et de traitements.

Plus de 2 600 chercheurs répartis dans 24 pays sont actuellement inscrits dans ces GeCIP. Pour être membres, ils doivent appartenir à une institution contractée avec GEL (contrat définissant les responsabilités et les obligations de l'institution dans le cadre de la participation au « 100 000 Genomes Project ») et obtiennent une durée limitée d'accès aux données en ligne, après quoi le temps supplémentaire est facturé. Les chercheurs français membres appartiennent au CNRS et à l'Inserm.

De ce fait, les chercheurs doivent avoir un projet scientifique précis et indiquer le type de données qu'ils souhaitent consulter. Les informaticiens de *Genomics England* procèdent à l'extraction des données requises, dé-identifiées, et fournissent aux chercheurs un code leur permettant de les exploiter dans une fenêtre spécialement ouverte dans le nuage, pendant une période donnée. Tout comme une bibliothèque de consultation, ces données ne peuvent quitter ce lieu sûr : seules leurs interprétations peuvent en sortir.

Les outils à disposition des chercheurs incluent notamment une application participative (*PanelApp*) qui permet de déposer un panel de gènes, d'obtenir une externalisation ouverte d'expertise et enfin d'associer un diagnostic dudit panel de gènes. En d'autres termes, cette application facilite le partage et la participation ouverte d'expertise d'interprétation sur des séquences d'ADN mises en ligne.

#### 6.4 Innovate UK et le Knowledge Transfer Network (KTN)

*Innovate UK* est l'agence britannique pour l'innovation, dont le rôle est de favoriser la productivité et la croissance nationale en créant un environnement dé-riské pour les entreprises sur le sol britannique. Depuis sa création en 2007, les dépenses d'*Innovate UK* se montent à 1,8Md£, un montant égalé par des co-financements de partenaires publics ou privés. Il est estimé qu'*Innovate UK* a facilité la création de 70 000 emplois sur l'ensemble du territoire britannique.

Plusieurs interlocuteurs ont indiqué que les technologies de génomique sont vouées à être utilisées dans tous les domaines thérapeutiques et deviendront, à ce titre, un outil transférable. C'est la raison pour laquelle un centre d'innovation spécialisé sur la médecine de précision (« *Catalyst centre* ») a été fermé en 2017 après seulement deux ans d'existence. En revanche, *Innovate UK* utilise ses voies de financements fléchés pour soutenir la médecine de précision : un appel à projets clos en octobre 2017, dont l'enveloppe globale se montait à 6M£, a permis de financer des projets à fort impact à travers le développement de technologies innovantes ; un nouveau « *Precision Medicine Fund* » [7] a été lancé en juillet 2018 avec pour objectifs de faciliter et d'accélérer le développement des technologies de médecine

de précision.

En parallèle, et en collaboration avec le MRC, *Innovate UK* finance des projets innovants via le programme *Biomedical Catalyst*, administré par les *Knowledge Transfer Networks* (KTN). Le KTN a notamment publié en ligne le paysage de la médecine de précision au Royaume-Uni [8], qui n'inclut pas le secteur privé. Selon nos interlocuteurs, ce secteur comprend principalement des sociétés de diagnostic.

#### 6.5 Les Charities



Le secteur des *Charities* impliquées dans la recherche biomédicale est incontournable au Royaume-Uni, avec des financements pour la recherche qui s'élevaient en 2017-18 à 1,6Md£, soit l'équivalent des efforts combinés du secteur public via le NIHR (recherche clinique) et le MRC (recherche biomédicale). Les quatre plus grosses organisations financent à elles seules près de 85 % de ce montant : *Wellcome Trust* (720M£), *CRUK* (530M£), *British Heart Foundation* (100M£) et *Alzheimer's Research UK* (13M£). Seuls le *Wellcome Trust* et le *CRUK* seront mentionnés dans ce dossier, au vu de leur implication forte dans le domaine de la médecine de précision.

##### 6.5.1 Le Cancer Research UK

Au début des années 2000, un constat alarmant s'est fait jour : seuls 20% des patients atteints d'un cancer répondaient de manière positive au traitement prescrit. Une méta-analyse d'essais cliniques focalisés sur le cancer du poumon a montré qu'il était extrêmement difficile, pour ce type de cancer, de stratifier les patients au moment du dépistage.

Ce constat a poussé *CRUK* à lancer, en 2011, le programme pilote « *Stratified Medicine Programme 1* » (SMP1), qui de fait se trouve être le précurseur du « 100 000 Genomes Project ». Les objectifs de SMP1 ont été de déterminer les meilleures manières de tester les modifications des gènes dans les cellules cancéreuses, d'une part, et de déterminer si des étapes de pré-dépistage pouvaient être menées dans les infrastructures existantes du NHS, d'autre part. Sept pathologies y ont été incluses, à savoir les cancers du sein, du poumon, de l'ovaire, de la prostate, de la peau, colorectal et le mélanome. Le programme s'est avéré être un succès : 10 000 patients y ont été recrutés dans 26 centres référents, et leurs échantillons traités à des fins de recherche et non médicales dans 8 laboratoires hospitaliers connus sous le nom de *Experimental Cancer Medicine Centres* (ECMC), répartis sur l'ensemble du territoire britannique. Surtout, SMP1 a démontré que les infrastructures existantes du NHS rendaient possible les étapes de pré-dépistage à grande échelle. Il a également permis le développement de plusieurs panels de gènes connus pour être des facteurs de risque de déclenchement du cancer du poumon.

Depuis 2014 court le programme successeur, SMP2, dont l'objectif est de tester les gènes impliqués dans le cancer « *non small cell lung* » et de lier le pré-dépistage à l'essai clinique de phase 2A *National Lung Matrix Trial* [9], essai parapluie adaptatif (Fig. 2, Annexe 2). Ce cancer a été choisi en raison d'une forte prévalence, de faibles taux de survie des patients et du peu de connaissances existantes. Ce programme rassemble des acteurs de tous les secteurs, public, privé, santé, charities, etc. Les infrastructures impliquées dans SMP2 incluent : 18 ECMCs, 70 hôpitaux référents et trois laboratoires de tests diagnostiques. Les échantillons utilisés pour l'étude sont les « restes » de biopsies utilisées à des fins médicales et de diagnostic, qui sont séquencés pour 28 gènes. Lorsque le clinicien référent reçoit les résultats, il/elle peut inclure les patients éligibles à l'une des branches de l'essai parapluie.

Comme le montre ces initiatives, *CRUK* est l'un des pionniers de la médecine de précision au Royaume-Uni. Au vu des avancées technologiques et des investissements plus récents par les pouvoirs publics, *CRUK* réfléchit actuellement aux orientations à prendre pour continuer à apporter une valeur ajoutée pour les personnes souffrant de cancer. Il se pose notamment la question de savoir s'il est approprié de se focaliser sur des panels de gènes, quand le séquençage des génomes entiers pourrait entrer dans la pratique clinique de routine dans un avenir proche.

*CRUK* juge cependant qu'il a un rôle important à jouer dans le domaine de la formation des cliniciens notamment, et à ce titre, travaille en collaboration avec *Health Education England* au développement de cursus adaptés. En parallèle, *CRUK* prend très au sérieux l'implication et la représentation des groupes de patients à tous les niveaux de réflexion et de décision, ultimement pour faciliter et améliorer le parcours de soins de ceux-ci. Pour cela, les groupes de patients ont un siège dans diverses commissions, et certains sont également représentés au conseil d'administration.

##### 6.5.2 Le Wellcome Trust

Le *Wellcome Trust* est une fondation finançant des chercheurs basés au Royaume-Uni, et dans une moindre mesure des chercheurs basés dans des pays en développement, principalement en Asie du Sud-est et en Afrique, pour des travaux de recherche sur les maladies infectieuses.

Historiquement, le *Wellcome Trust* est fortement impliqué dans les efforts de recherche sur le génome, son centre phare, le *Wellcome Trust Sanger Institute* situé à Cambridge ayant été l'un des acteurs majeurs du *Human Genome Project*. La recherche, fondamentale, qui y est menée actuellement s'intéresse par exemple aux programmes de vieillissement somatique, aux modèles cellulaires et organoïdes pour le cancer ou encore aux caractéristiques somatiques des mutations. Dans le cadre de la médecine de précision, le *Wellcome Trust* est impliqué à travers les GeCIP car il finance des chercheurs inscrits dans ces consortia internationaux.

À noter également qu'on assiste aujourd'hui à une évolution de la stratégie de financement du *Wellcome Trust*. Au-delà des axes traditionnels que sont l'engagement avec le public, l'éthique et les SHS pour mieux comprendre les

enjeux sociétaux, l'acceptation du public pour les nouvelles technologies, ou encore la sécurité informatique, le développement d'algorithmes et l'*open science*, la fondation montre aujourd'hui un visage également tourné vers l'international. En effet, le *Wellcome Trust* envisage de financer des chercheurs du monde entier à la condition qu'ils soient inscrits dans l'un des GeCIP, et qu'ils collaborent avec des chercheurs basés au Royaume-Uni. Le projet devra ainsi apporter une valeur ajoutée à la recherche britannique.

#### 6.6 Le NHS Digital

*NHS Digital* est le partenaire information et technologie du *NHS England*. Il est responsable de la numérisation du système d'information visant à harmoniser le travail entre les différentes sections du NHSE et à stocker et à assurer la sécurité des données médicales des patients. Les infrastructures informatiques gérées par *NHS Digital* incluent notamment la messagerie interne au NHSE, et la mise en œuvre de systèmes pouvant relier, à des fins de partage des résultats médicaux et pour une meilleure efficacité du système, les 23 000 systèmes informatiques existant sur le territoire. Par ailleurs, *NHS Digital* est responsable de la mise en œuvre des recommandations du rapport Caldicott, listées au §8.1.

À l'heure actuelle, la médecine génomique étant restreinte au projet « 100 000 Genomes » qui s'effectue dans des conditions strictes d'accès aux données et de partage, les infrastructures informatiques ont été largement conçues spécialement pour le projet et *NHS Digital* est peu impliqué dans celui-ci.

#### 6.7 Le secteur privé

Sans surprise, le secteur privé est fortement impliqué dans le développement et le passage à l'échelle de la médecine de précision au Royaume-Uni, les pouvoirs publics ayant fait le choix de travailler en partenariat avec les entreprises. Pour les britanniques, l'accord entre GEL et Illumina offre aux deux parties un partenariat gagnant-gagnant : Illumina traite un large échantillon de génomes et peut ainsi faire progresser le développement de ses méthodes de séquençage à vitesse accélérée ; GEL a accès à une plateforme de séquençage capable de traiter l'ensemble des 100 000 génomes du projet pilote de manière efficace, rapide et homogène.

Dans le cadre de ce dossier, nous avons rencontré un représentant de la société pharmaceutique belge de taille moyenne UCB qui, au Royaume-Uni, se focalise essentiellement sur les pathologies immuno-inflammatoires et les médicaments biologiques. Ses activités se concentrent sur la découverte de processus pathologiques montrant une origine génétique. Les chercheurs de UCB sont fortement impliqués dans les projets de l'*Innovative Medicines Initiative* (IMI) de l'Union Européenne et la société travaille avec des acteurs académiques en fonction de ses besoins.

Comme la majorité des acteurs du secteur privé, UCB préfère le terme de médecine stratifiée à celui de médecine de précision, car leurs résultats reposent davantage sur des probabilités et des études statistiques que sur l'individu. UCB fait partie, avec d'autres entreprises pharmaceutiques, du *Discovery Forum* (§5.4) et a accès aux données du projet

« 100 000 Genomes », selon les conditions décrites ci-dessus. Selon UCB, les technologies de génomique et d'informatique sont aujourd'hui mûres, et les défis proviennent principalement de leur passage à l'échelle et de leur intégration dans les systèmes de soins.

Pour les interlocuteurs du secteur privé questionnés, la génomique ne représente pas un changement de paradigme et les données recueillies aujourd'hui ne représentent qu'une extension de celles obtenues dans le passé. L'ensemble de ces interlocuteurs semblent également être d'accord sur le fait que les essais cliniques développés actuellement tels que les essais parapluie, ou essais panier (Fig. 1 & Fig. 2, Annexe 2), devraient être plus efficaces pour stratifier les groupes de patients atteints de cancers et ainsi améliorer l'efficacité des traitements prescrits.

Dans le cas de maladies complexes en revanche, dont l'origine provient de déséquilibres moléculaires et non génétiques, les experts interrogés suggèrent que ce sont directement les éléments moléculaires liés à la pathologie qui devraient être testés au sein des essais cliniques, et non les patients. Les pouvoirs publics britanniques ont bien reçu le message et ont commencé à mettre en place l'infrastructure nécessaire, en particulier avec les *Molecular Pathology Nodes* financés par le MRC (§5.2) et leur rapprochement avec le « 100 000 Genomes Project ».

### 6.8 L'Association of British Pharmaceutical Companies

L'Association of British Pharmaceutical Companies (ABPI) est l'association professionnelle des entreprises de biopharmaceutique d'où émane une recherche innovante. Elle est fortement engagée dans les consultations et les sphères d'influence de la politique et de la stratégie nationale, le secteur des sciences du vivant étant le 2<sup>ème</sup> secteur économique britannique (derrière le secteur automobile). Par ailleurs, les entreprises membres de l'ABPI (plus de 150, dont UCB) fournissent près de 80% de la totalité des médicaments de marque prescrits au NHS England.

Dans le domaine de la médecine de précision, les interlocuteurs de l'ABPI font la différence entre les avancées scientifiques qui tendent à personnaliser les traitements, et les modèles économiques qui sont fondés sur une stratification des populations et des statistiques. Pour eux, si l'on se fonde sur les valeurs économiques, les avancées actuelles en matière de nouveaux produits ne se traduisent pas encore en réduction de coûts à la sortie des pipelines industriels. Nos interlocuteurs ont nommé **cinq défis majeurs pour un passage à l'échelle réussi** de la médecine de précision :

- **scientifique et technologique** : nécessité d'obtenir des données de sous-phénotypes moléculaires (liés à des causes distinctes d'une même maladie) de meilleure qualité pour améliorer la stratification des pathologies et accélérer la validation clinique de la génomique ;
- **réglementaire** : la réglementation des médicaments et de leurs diagnostics compagnons doit être effectuée en parallèle ;
- **remboursement** : le remboursement des traitements et de leurs diagnostics compagnons doit être effectué en tandem ;

- **planification** : la prospective est de bonne qualité mais le processus de planification, notamment dans le cadre des allocations des ressources de soins doit être amélioré ;
- **propriété intellectuelle** : un régime robuste qui favorise l'investissement doit être maintenu (par exemple les fonds de pension qui investissent dans le secteur pharmaceutique).

Enfin, d'après nos interlocuteurs, la majorité des membres de l'ABPI juge non optimal l'accès aux données de génomique du « 100 000 Genomes Project ». En effet, ces données sont stockées dans un nuage sécurisé, qui peut être comparé à une bibliothèque de consultation où les ouvrages ne peuvent être sortis du bâtiment. Si cette sécurité a été mise en œuvre pour la protection de la vie privée des patients, les chercheurs sont des gens curieux par nature et se disent prêts à payer des données à l'étranger, en Islande, en Estonie ou encore aux États-Unis pour avoir plus de liberté. Le personnel de GEL, quant à lui, juge que les données émanant du projet « 100 000 Genomes » présentent une qualité non égalée à travers le monde, et estime qu'à moyen terme, la masse critique sera inestimable et enviée de par le monde. GEL insiste sur le fait que le critère clé de ces avancées est le soutien de la population, sans quoi aucune donnée médicale ne serait partagée, ni à des fins de recherche, ni à des fins de soins.

### 6.9 La British In-Vitro Diagnostics Association (BIVDA)

BIVDA est l'organisation professionnelle de l'ensemble des entreprises de production et de distribution des produits de diagnostics *in vitro*, maillons importants du parcours de soins. Il s'agit de dispositifs médicaux destinés à être utili-



Figure 7 : Quelques chiffres décrivant l'écosystème du secteur des diagnostics *in vitro*.

Source : [www.bivda.org.uk](http://www.bivda.org.uk).

### Au moment de boucler la rédaction de ce rapport, voici quelques chiffres intéressants :

- les 100 000 génomes ont été séquencés ;
- 87% provenant de patients atteints de maladies rares et de leurs familles ;
- 21 Petabytes (Pb) de données ont été produits (pour comparaison, il faudrait compter 2 000 ans pour écouter en totalité et en continu 1Pb de musique mp3) ;
- 85 hôpitaux et 1 500 personnels sont impliqués dans ce projet en Angleterre ;
- 2600 chercheurs, dans 24 pays à travers le monde, ont accès à ces données.

sés *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, dans le but de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou potentiel. Aujourd'hui, 60 à 70% des décisions médicales se fondent sur les résultats d'un tel test.

BIVDA représente plus de 95% des industriels du secteur, soit plus de 100 sociétés de toutes tailles. Le secteur emploie environ 8 000 personnes au Royaume-Uni et présente un chiffre d'affaires global national de 900M€. Il s'agit d'un secteur innovant qui offre des solutions pour améliorer la santé et les soins aux patients, l'efficacité du système de santé et de soins (Fig. 7).

## 7. Les acteurs de l'enseignement et de la formation

### 7.1 Le Health Education England (HEE)

HEE est la branche « éducation » du NHS England, qui propose de nouveaux modules en médecine génomique sous forme de Master traditionnel en un an, de cours en ligne ou de développement tout au long de la vie, pour les professionnels de la santé. Développés en collaboration avec NHS England, le Department of Health and Social Care (Ministère de la santé et des soins), GEL, Public Health England et les Royal Colleges (organisations professionnelles), les cursus incluent des enseignements de pratique clinique et de recherche clinique, ainsi que des questions relatives au consentement. Dix universités britanniques proposent ces Masters entièrement financés par le NHS. À l'international, HEE a mis en œuvre des partenariats avec l'Australie, le Canada, les États-Unis et l'European Society of Human Genetics.

Au sein de HEE, le Genomics Education Programme (GEP) a pour objectif de former l'ensemble du personnel du NHSE à la génomique, selon les spécificités et les activités de chacun. Il s'agit d'un réseau travaillant en collaboration avec les GMC et les GeCIPs. Le GEP s'occupe également du développement de l'expertise scientifique et de leadership au plus haut niveau du NHSE, en particulier pour les technologies de génomique. Via ce programme, on assiste à une augmentation du nombre de contrats post-doctoraux et de doctorats en génomique et en bioinformatique. Au moment de boucler ce dossier, le GEP finance plus de 550 Masters et plus de 1 000 modules de formation professionnelle continue, répartis sur l'ensemble des professions médicales, paramédicales ou d'ingénierie.

### 7.2 L'Université

Au Royaume-Uni, l'université est le lieu où la majeure partie des efforts de recherche sont effectués même si l'on observe, depuis une vingtaine d'années, une augmentation

importante du nombre et de l'ampleur des partenariats et des coopérations avec d'autres types d'organisation (centres de recherche, industrie, hôpitaux, charities). Avec quatre universités dans le Top 10 des classements mondiaux, l'université britannique est toujours un vivier de chercheurs d'excellence comme le montre par exemple les 129 Prix Nobel décernés (seuls les États-Unis d'Amérique en compte plus).

En matière d'enseignement et de formation pour la médecine de précision, certaines universités - via leurs facultés de médecine - se sont davantage impliquées que d'autres dans la mise en œuvre de nouveaux programmes pour étudiants et personnels de santé. On retrouve donc aujourd'hui des Masters spécialisés à Imperial College London ; Queen Mary, University of London ; St George's, University of London ; Birmingham ; Cambridge ; et Manchester ; ou encore des cours en ligne sur la plateforme MOOCs de Future Learn.

## 8. Les acteurs légaux, réglementaires et éthiques

Cette section fournit une information sur les questions légales, réglementaires et éthiques plus larges que celles spécifiquement liées au « 100 000 Genomes Project », qui, bien que d'envergure, reste un projet très cadré dans ses missions, ses objectifs et sa mise en œuvre. En effet, la réflexion a eu lieu en amont et les patients éligibles sont informés, avant de remplir un formulaire de consentement, de l'ensemble des procédures, implications et ramifications du dons de données médicales, utilisées à des fins médicales et de recherche.

La transition depuis ce projet à une médecine génomique de routine posera bien entendu des questions différentes et complexes, ne serait-ce que du fait du passage à l'échelle.

### 8.1 Le National Data Guardian Office

Le National Data Guardian (NDG) est un poste, et un cabinet, dont le rôle est de questionner régulièrement le système de santé et de soins pour assurer, d'une part, le maintien de la sûreté et de la sécurité des informations confidentielles des citoyens et, d'autre part, que leur utilisation se fait dans un cadre approprié préétabli. Le NDG conseille le gouvernement dans la mise en œuvre et l'évolution nécessaire du cadre, en parallèle avec les avancées technologiques.

Dame Fiona Caldicott est National Data Guardian (NDG) depuis 2014. Son dernier rapport, publié en juillet 2016, préconise 26 recommandations au Ministre de la santé (Angleterre) pour renforcer les mesures de protection des données médicales individuelles et assurer que les citoyens soient correctement informés avant de prendre toute décision rela-

tive au partage de leur données. Ces recommandations sont fondées sur la confiance : i) confiance que « mes » données médicales seront utilisées à bon escient, et que l'information qui me concerne (« *information about me* ») peut accroître la connaissance qui nous concerne tous (« *knowledge about us* ») ; et ii) confiance que ce partage d'information bénéficiera à tous.

Parmi ces recommandations, notons de nouveaux standards de sécurité pour les données de santé, la possibilité pour les individus de choisir le type d'information médicale personnelle qu'ils souhaitent partager, et avec qui, pour tout ce qui sort du cadre médical direct :

- chaque personne doit avoir accès au maximum d'information sur sa santé via les eHR (*electronic Health Records*, dossier médical dématérialisé), et à une liste de tous les professionnels (du système de santé ou qui s'y rapportent) ayant eu accès à cette information ;
- la nécessité d'inclure par défaut les personnels sociaux dans l'équipe multidisciplinaire de soins ;
- la nécessité pour les organisations de santé d'informer les patients sur : i) la manière avec laquelle leurs informations médicales peuvent être utilisées lorsqu'elles ont été de-identifiées ; et ii) leur droit de ne pas consentir à partager cette information pour toute activité n'étant pas directement liée à leur santé.

Le gouvernement a accepté [10] l'ensemble de ces recommandations à l'été 2017 et a rendu public le cadre de leur mise en œuvre [11]. Ce cadre inclut notamment un investissement de 21M£ supplémentaires à destination des sites de traumatismes majeurs (*major trauma sites*) pour sécuriser leurs systèmes informatiques, et pour améliorer les capacités de réponse et de contrôle de *NHS Digital*. Cette somme fait partie d'une enveloppe plus large de 50M£ qui visera à renforcer la cybersécurité.

Seront donc mis en place : i) un système de désengagement où les patients pourront choisir de partager, ou non, leurs informations médicales, et pourront également changer d'avis ; ii) un système transparent, où, d'ici mars 2020, les citoyens pourront utiliser un service en ligne pour suivre l'utilisation de leurs informations médicales par le NHS – à des fins autres que les soins ; iii) de nouveaux standards de sécurité, dont la mise en œuvre sera de la responsabilité des directeurs d'hôpitaux ; et, enfin, iv) des propositions seront faites pour accroître l'accès et le contrôle des citoyens à leurs données individuelles.

À noter que dans le cadre du « *100 000 Genomes Project* », les patients éligibles donnent un consentement exhaustif qui ne leur permet pas de choisir qui a accès à leurs données.

## 8.2 La Medicines and Healthcare Products Regulatory Authority (MHRA)

La médecine de précision fait face également à des défis réglementaires nouveaux auxquels doivent répondre les autorités compétentes. Par exemple, à l'heure actuelle, il n'existe pas encore de réglementation appropriée pour les logiciels informatiques basés sur l'intelligence artificielle, et qui proposent une évolution rapide dans leurs approches

thérapeutiques. Les experts travaillent aujourd'hui à développer des cadres réglementaires capables eux aussi d'évoluer au rythme de cette innovation très rapide. Dans l'avenir, il est probable que la majorité des traitements seront associés à des tests diagnostiques, le plus souvent nommés « diagnostics compagnons », et la manière de les réglementer n'est pas encore arrêtée.

Dans les grandes lignes, la MHRA réglemente séparément les produits médicamenteux d'une part, et les dispositifs médicaux, incluant les diagnostics *in vitro* (IVD) d'autre part. Traditionnellement, les dispositifs médicaux étaient confinés au laboratoire et ne nécessitaient pas d'être réglementés dans le cadre des soins et de la santé. Ces dernières décennies ont cependant été le témoin de l'insertion de certains de ces appareils dans le corps humain (par exemple les pacemakers), d'où la nécessité de faire évoluer la réglementation.

Pour l'heure, le Royaume-Uni est soumis à la directive européenne et le travail effectué à la MHRA ne présente pas de différence notable avec ses voisins européens. Post-Brexit, il n'est pour l'instant pas prévu qu'elle dévie des réglementations européennes actuellement en vigueur.

## 8.3 La Health Research Authority (HRA)

La HRA est responsable de la mise en œuvre de la réglementation et de la gouvernance de la recherche en santé au Royaume-Uni, ses missions principales étant de protéger et de promouvoir les intérêts des patients. Pour ce faire, la HRA répond aux exigences suivantes :

- garantir que les projets de recherche ont été évalués et approuvés par les comités éthiques ;
- promouvoir la transparence de la recherche ;
- assurer la surveillance et le contrôle des comités et des services d'éthique, de confidentialité ;
- mettre en œuvre la charte du consommateur ;
- dans le cadre de projets de recherche ou non liés à la recherche, fournir des recommandations indépendantes relatives aux méthodes de traitements de l'information qui permettrait d'identifier les patients, en particulier lorsqu'il n'a pas été possible d'obtenir leur consentement.

## 8.4 Le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

Le NICE, né en 1999, est un organisme non gouvernemental qui répond au ministère de la santé. Son rôle est de fournir des conseils et des instructions visant à améliorer la santé et les soins, pour l'Angleterre. L'ensemble des recommandations préconisées par le NICE émanent de commissions indépendantes, et peuvent être partiellement ou entièrement reprises par les gouvernements des nations dévolues. Les travaux publiés par le NICE incluent :

- le développement des standards de qualité et de métriques de performance pour les fournisseurs et opérateurs de la santé et des soins ;
- un éventail de renseignements pour les opérateurs, les personnels et les managers établis dans le secteur de la santé et des soins ;
- des orientations et conseils à destination des personnels de santé et de soins, en matière de :
  - prévention et de gestion de pathologies particulières ;

- d'évaluation de nouvelles technologies médicales ;
- de diagnostic ou d'intervention.

Pour ce dernier axe, les experts estiment la valeur ajoutée, selon des critères cliniques, d'une nouvelle technologie en la comparant à la valeur d'une technologie existante (chiffrée selon des algorithmes prédéfinis). Le ratio coût/efficacité des traitements est contrôlé par le NICE selon une formule connue sous le nom de QALY (*Quality-Adjusted Life Year*). Au-delà d'un seuil prédéfini qui indique des coûts élevés pour peu d'efficacité, le NICE ne recommande pas la prescription du médicament considéré ; à l'inverse, si le résultat tombe sous le seuil, il sera recommandé aux hôpitaux de prescrire le traitement en question.

## 9. Les cercles de réflexion et de lobbying

Le Royaume-Uni compte un grand nombre d'organismes et de groupes de réflexion dans tous les domaines, incluant plusieurs s'intéressant entre autres à la médecine de précision. Les plus importants sont listés ci-dessous.

### 9.1 L'Academy of Medical Sciences (AMS)

Académie royale, l'*Academy of Medical Sciences* effectue un travail de conseil auprès des instances publiques et privées dans ses domaines d'expertise, relatifs aux sciences médicales et leur intégration dans le système de santé. Pour ce faire, elle rédige des rapports, promulgue des recommandations et organise des événements dans le but d'informer, d'élargir le débat ou de faire sauter les verrous de l'innovation sur des questions telles que : incorporation de tests ou traitements innovants au sein du NHS ; réduction du fossé entre résultats scientifiques et leur mise en œuvre pour l'amélioration des soins et de la santé ; pathologies spécifiques (quand par exemple la science répond à des questions de santé mais ces dernières ne sont pas intégrées au sein du NHS) ; questions d'achat au sein du NHS ; tests génétiques ; etc.

Les dernières contributions sur la médecine de précision incluent un événement organisé en 2015 intitulé « *Stratified, personalised or P4 medicine: FORUM meeting report* » [12] (Fig. 8), et un rapport publié en 2017 sur la psychiatrie personnalisée [13].



Figure 8 : Forum Symposium on «*Stratified, personalised or P4 Medicine*». Source : *Academy of Medical Sciences*.

### 9.2 La PHG Foundation

La *PHG Foundation* a rejoint en 2018 l'Université de Cambridge, tout en restant autonome avec un statut de *Charity*. Il s'agit d'un groupe de réflexion spécialisé offrant des activités de consultance pour le secteur privé et les ministères, en particulier celui de la santé. Les thématiques auxquelles la *PHG Foundation* s'intéresse incluent, entre autres sujets, la génomique et les technologies associées, et la manière avec laquelle ces technologies innovantes peuvent améliorer et rendre plus efficaces la santé et les soins personnalisés. Grâce à un suivi du développement et de la mise en œuvre de ces technologies, la *PHG Foundation* promulgue des avis et des conseils, par exemple quant à leur utilisation à des fins de lutte contre la résistance antimicrobienne ou d'amélioration du diagnostic et de la santé humaine.

Selon la *PHG Foundation*, le « *100 000 Genome Project* » est essentiellement un projet de recherche comportant quelques activités ciblées insérées dans le système de santé. Si ces dernières accélèrent le développement des technologies en question, nos interlocuteurs estiment que le manque d'ancrage de GEL dans le paysage global de la santé risque de conduire à de réelles difficultés de passage à l'échelle – ou déploiement des techniques de génomique dans la pratique de santé courante. Ces difficultés seraient liées en partie à la classification des pathologies, à la mise en œuvre d'un système réglementaire innovant qui n'est pas fondé sur la pratique de larges essais cliniques, ou encore aux mécanismes de remboursement des traitements.

### 9.3 Le Nuffield Council of Bioethics (NCOB)

Le *Nuffield Council on Bioethics* - organisme indépendant créé en 1991 par la *Nuffield Foundation* - a été rejoint par le *Wellcome Trust* et le MRC en 1994. Il examine les questions éthiques soulevées par les avancées scientifiques en biologie et en médecine, et promulgue des conseils et recommandations à destination des décideurs à la fois britanniques et internationaux, notamment pour faciliter les débats publics. Parmi les publications récentes, on peut noter la modification du génome dans le contexte de la reproduction humaine, ou les tests prénataux non invasifs.

Les derniers travaux sur la médecine personnalisée remontent à 2010, mais les experts du NCOB ont été largement impliqués dans les groupes de réflexion ayant mené à la publication en juillet 2017 du rapport « *Generation Genome* » de Dame Sally Davis (voir §3.5).

### 9.4 Le Understanding Patient Data (UPD)

*Understanding Patient Data* est un organe indépendant dont les activités sont multiples : groupe de réflexion, leader de projets, ou encore opérateur lorsqu'il propose des actions pratiques que d'autres peuvent mettre en place. Comme son nom l'indique, UPD s'intéresse tout particulièrement aux données de santé des citoyens produites par la numérisation de la santé, car elles sont à la fois indispensables aux progrès scientifiques et médicaux, et bien entendu très sensibles.

L'objectif d'UPD est donc d'informer et d'expliquer aux citoyens comment et pourquoi leurs don-

nées sont utilisées, afin qu'ils puissent, de manière éclairée, consentir ou non à les partager. Pour ce faire, UPD : i) publie des études de cas présentant les modalités de l'utilisation de données personnelles de santé dans des projets de recherche, afin d'aider à la prise de décision; ii) organise des débats locaux sur la question des données de santé ; iii) mène des études prospectives afin d'anticiper les conséquences des mutations technologiques liées à la donnée.

À titre d'exemple, la relation entre le médecin traitant et le patient risque-t-elle de suivre la même voie que celle entre le conseiller bancaire et le client, quasiment disparue au Royaume-Uni ?

## Conclusion

Le paysage de la médecine de précision que nous avons essayé de faire émerger dans ce dossier se réfère spécifiquement à l'Angleterre, et non à l'ensemble du Royaume-Uni. En effet, en raison de la dévolution des secteurs à la fois de la recherche et de la santé, il existe des spécificités régionales en matière de pouvoirs publics, de financeurs, d'infrastructures, de gouvernance, etc. L'Angleterre, avec son projet phare «100 000 Genomes Project» et ses 55 millions d'habitants, montre dans ce domaine une avancée et des moyens largement supérieurs aux autres nations dévolues, et se place donc en leader dans le Royaume.

Le message fort souvent répété par les pouvoirs publics, incluant *Genomics England*, repose sur l'importance que les informations personnelles puissent être collectées, annotées, analysées et interprétées, tout en maintenant une forte protection de la vie privée des patients. Cette condition supplante toute autre approche ou avancée, les britanniques souhaitant avant tout conserver la confiance des patients, et ainsi obtenir leur consentement pour l'utilisation de leurs informations médicales à des fins de santé publique.

Comme expliqué, l'avènement de la médecine de pré-

### Notes

1 Dans ce contexte, données réfèrent à toute information personnelle médicale ou clinique, qu'elle soit génétique, historique, de traitement, visites de médecin, etc.

2 Genomic Medicine Centres : <https://www.genomicsengland.co.uk/taking-part/genomic-medicine-centres/>

3 National Biosample Centre : <http://www.ukbiocentre.com/>

4 UK Biobank stocke les échantillons biologiques d'1/2 million de résidents du Royaume-Uni âgés de 40 à 69 ans. Ces échantillons ont été collectés entre 2006 et 2010 et les participants ont accepté d'avoir un suivi de santé régulier.

5 Informations relatives aux caractères observables d'un individu.

6 Discipline qui étudie l'origine des pathologies et leur mécanisme de progression, au niveau moléculaire.

7 Precision Medicine Fund, <https://apply-for-innovation-funding.service.gov.uk/competition/201/overview>

cision ne sera pas sans que soient assurés la sécurité et le caractère privé des données médicales individuelles. Le succès dépendra de l'équilibre qui sera trouvé entre la sécurité et la nécessité de partage de ces dernières pour accélérer le développement de nouveaux diagnostics et bénéficier non plus à l'individu uniquement mais à la société. Car, comme démontré, la médecine de précision ou personnalisée ne pourra devenir la médecine de demain de routine sans la participation des patients et de la population en général, et sans l'accès à la masse gigantesque de données recueillies. C'est à partir de ces résultats à la fois personnels et/ou statistiques, que les acteurs du domaine imaginent pouvoir proposer une médecine de prédiction, une meilleure efficacité des médicaments (avec en parallèle une réduction des effets secondaires), de meilleures chances de guérison, et une amélioration de la gestion des maladies chroniques.

La question centrale à l'heure actuelle est de savoir comment rapprocher le domaine orienté vers la recherche et celui orienté vers les soins et la santé publique. Les défis sont, et seront encore, dans des pays à forte population, d'intégrer les diverses actions et acteurs dans la médecine de routine. En plus des questions humaines, où l'on a entendu à plusieurs reprises la difficulté pour certains cliniciens de ne plus être le seul capitaine à bord, la création d'un cadre approprié œuvrant à l'interopérabilité entre la recherche et la santé/les soins sera indispensable, et nécessitera une modification des méthodes de travail.

En octobre 2018, quelques semaines avant que les 100 000 génomes ne soient séquencés, le ministre de la santé Matthew Hancock, a annoncé le prochain objectif ambitieux pour la médecine génomique au sein du NHS, à savoir le séquençage de 1 million de génomes dans les 5 ans à venir. Les échantillons proviendront en grande partie de ceux stockés dans UK Biobank.

Dossier rédigé par **Dr Claire Mouchot**.

8 Knowledge Transfer Network : <http://pm.ktnlandscapes.com>

9 Pour plus d'information, voir le site de CRUK : <https://bit.ly/2FB7JRA>

10 Réponse du gouvernement britannique au rapport Caldicott : [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/627493/Your\\_data\\_better\\_security\\_better\\_choice\\_better\\_care\\_government\\_response.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/627493/Your_data_better_security_better_choice_better_care_government_response.pdf)

11 Cadre de mise en œuvre des recommandations de Dame Fiona Caldicott : <https://www.gov.uk/government/news/government-responds-on-cyber-security-and-data>

12 Academy of Medical Sciences, event on stratified medicine, 2015: <https://acmedsci.ac.uk/file-download/38266-56e6d483e1d21.pdf>

13 Academy of Medical Sciences, rapport sur la psychiatrie personnalisée, 2017, <https://acmedsci.ac.uk/file-download/16107617>

### Sites Internet des acteurs mentionnés et bibliographie :

- Academy of Medical Sciences, <https://acmedsci.ac.uk>

- British In-Vitro Diagnostics Association, <https://www.bivda.org.uk>  
Cancer Research UK, [www.cancerresearchuk.org](http://www.cancerresearchuk.org)

- Engineering and Physical Sciences Research Council, <https://epsrc.ukri.org/>

- Genomics Clinical Interpretation Partnerships, <https://www.genomicsengland.co.uk/about-gecip>

- Genomics Education Programme, [www.genomicseducation.hee.nhs.uk](http://www.genomicseducation.hee.nhs.uk)

- Genomics England Ltd, <https://www.genomicsengland.co.uk/>

- Genomics Laboratory hubs, <https://www.england.nhs.uk/genomics/genomic-laboratory-hubs>

- Genomic Medicine Centres, <https://www.genomicsengland.co.uk/about-genomics-england/the-100000-genomes-project/genomic-medicine-centres/>

- Health Data Research UK, [www.hdruc.ac.uk](http://www.hdruc.ac.uk)

- Health Education England, [www.hee.nhs.uk](http://www.hee.nhs.uk)

- Health Research Authority, <https://www.hra.nhs.uk>

- Innovate UK, <https://www.gov.uk/government/organisations/innovate-uk>

- Knowledge Transfer Network, <https://ktn-uk.co.uk/>

- Medical Research Council, <https://mrc.ukri.org/>

- Medicines and Healthcare Products Regulatory Authority, <https://www.gov.uk/.../medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>

- National Data Guardian, <https://www.gov.uk/government/organisations/national-data-guardian>

- National Health Service England, <https://www.england.nhs.uk>

- National Institute for Health and Clinical Excellence, <https://www.nice.org.uk>

- NHS Digital, <https://digital.nhs.uk>

- Nuffield Council on Bioethics, <http://nuffieldbioethics.org/>

- PHG Foundation, <http://www.phgfoundation.org/>

- Understanding Patient Data, <https://understandingpatientdata.org.uk/>

- Wellcome Trust, [www.wellcome.ac.uk](http://www.wellcome.ac.uk)

- Annual Chief Medical Officer Report 2016, "Generation Genome", 07/2017, [https://assets.publishing.service.gov.uk/.../CMO\\_annual\\_report\\_generation\\_genome.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/.../CMO_annual_report_generation_genome.pdf)

- National Data Guardian for Health and Care, "Review of Data Security, Consent and Opt-Outs", 07/2016, <https://www.gov.uk/government/publications/review-of-data-security-consent-and-opt-outs>

### Entretiens

- **Virginia Acha** - Executive Director, Research, Medical & Innovation, ABPI

- **Mark Bale** - Head of Science Partnerships, Genomics England Ltd & Deputy Director, Genomics Science & Emerging Technologies, Science Research and Evidence Directorate Department of Health

- **Kate Blake**, Director of R&D Strategy, GMC, King's College London

- **Guilia Boselli** - Lead of Precision Medicine, KTN

- **Philippa Brice** - External Affairs Director, PHG Foundation

- **Paul Colville-Nash** - Programme Manager, MRC

- **Liberty Dixon** - FORUM Policy Manager, Academy of Medical Sciences

- **Ellen Graham** - Head of Medicines, Diagnostics and Personalised Medicine, NHS England

- **Shahid Hanif** - Head of Health Data & Outcomes, ABPI

- **Stephen Lee** - Senior Regulatory Policy Manager, IVD, MHRA

- **Catrin Middleton**, Head of Precision Medicine, CRUK

- **Nicola Perrin** - Head, Understanding Patient Data

- **Liz Philpots**, Head of Research and Impact, AMRC

- **Munir Pirmohamed**, Director, MRC Centre for Drug Safety Science and Wolfson Centre for Personalised Medicine, Université de Liverpool

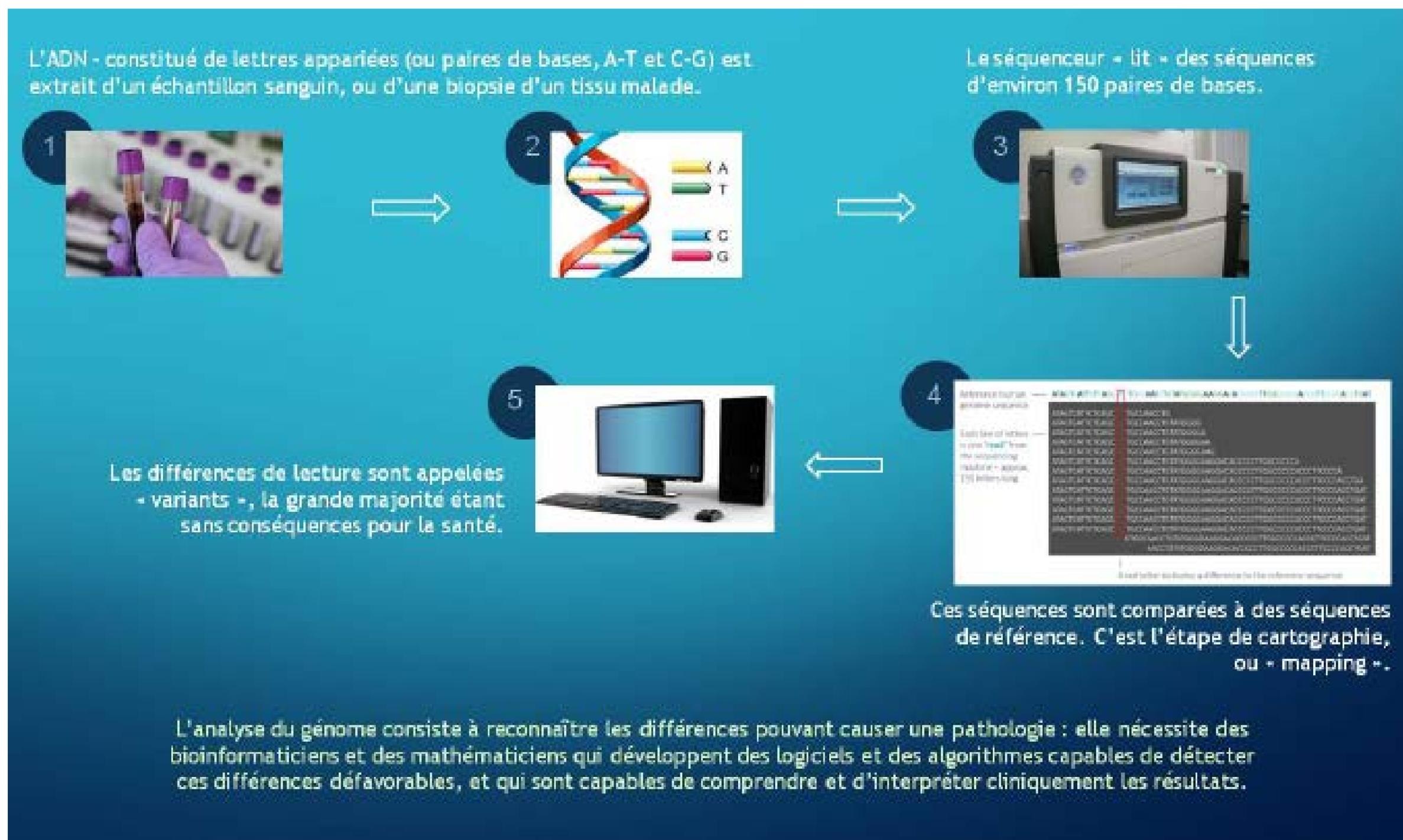
- **Krishna Prasad** - Senior Medical Assessor, MHRA

- **Rosemary Start** - Programme Manager, Stratified Medicine and Molecular Pathology, MRCI

- **Chris Chamberlain** - Head of Experimental Medicine and Diagnostics, UCB Slough

- **Audrey Duncanson** - Senior Portfolio Developer, Wellcome Trust

## Annexe 1 : Les étapes de séquençage du génome



Annexe 2 : Conception des essais cliniques « panier » (basket) et « parapluie » (umbrella)

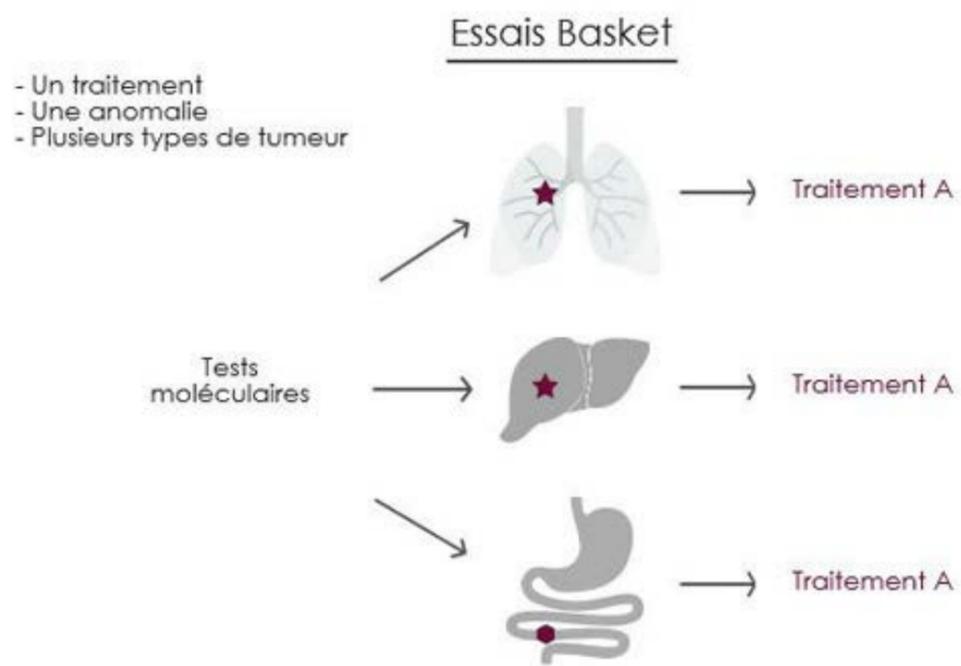


Figure 1 : Essai clinique « panier », conçu pour tester l'efficacité d'un seul traitement sur une ou plusieurs anomalies dans différents types de tumeurs.  
 Source : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Acces-aux-nouveaux-traitements>

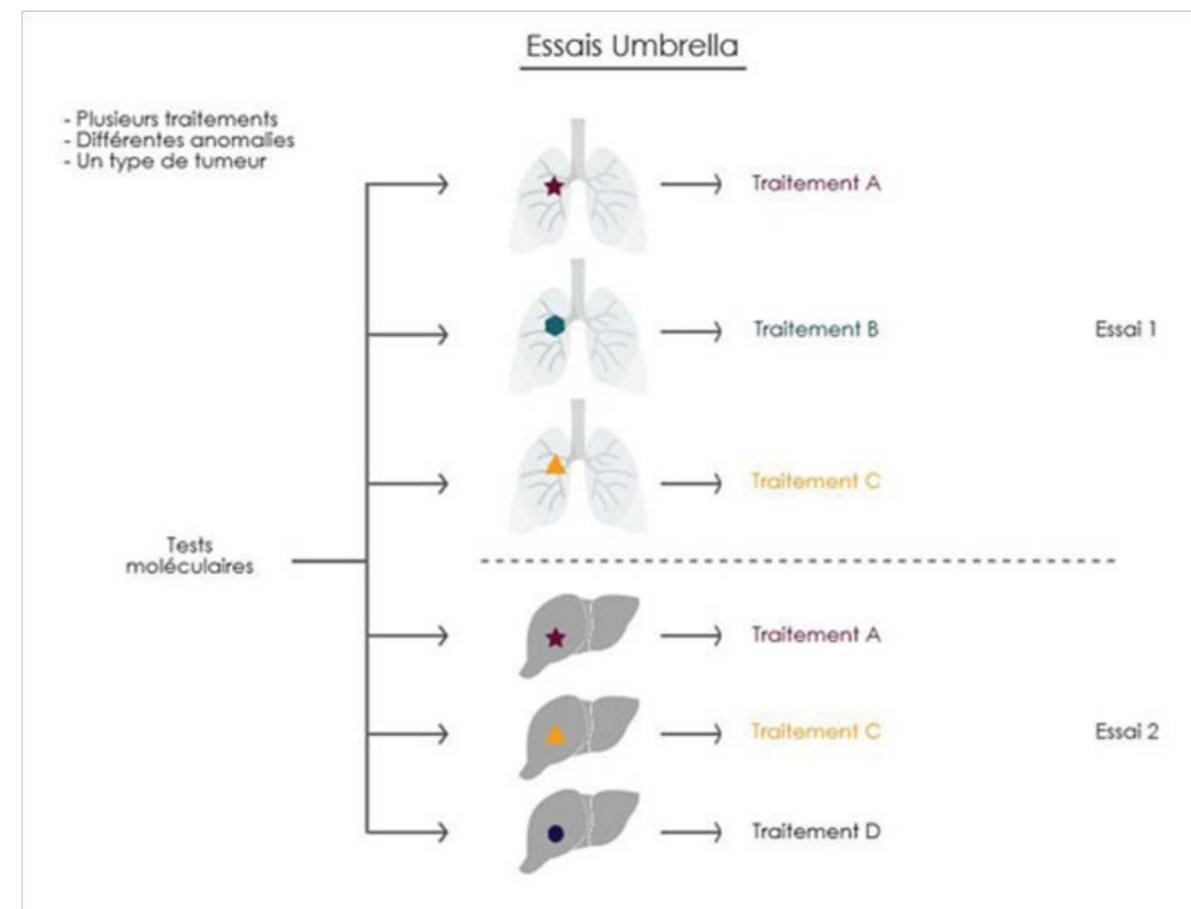


Figure 2 : Essai clinique « parapluie », conçu pour tester l'efficacité de plusieurs traitements sur plusieurs anomalies dans un type de tumeur unique.  
 Source : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Acces-aux-nouveaux-traitements>

## Glossaire

**ADN - Acide DésoxyriboNucléique** : Molécule longue structurée en double hélice, porteuse de l'information génétique de l'individu et composée d'environ 3 millions de lettres, ou nucléotides, dont l'enchaînement est très conservé.

**ARN – Acide RiboNucléique** : Molécule constituée d'un enchaînement de ribonucléotides dont l'ordre est dicté par la séquence de nucléotides de l'ADN. L'ARN est le produit de l'étape de transcription qui en quelque sorte, recopie la séquence d'ADN.

**Biomarqueur** : Indicateur d'un état biologique pouvant être mesuré et évalué dans les processus physiologiques contrôlés et pathologiques, ou de la réponse à un traitement médicamenteux.

**Diagnostic compagnon** : Un test compagnon est un test diagnostique qui permet de déterminer quel sous-groupe de patients est susceptible de bénéficier d'un traitement par une molécule donnée et quel sous-groupe ne l'est pas. Une thérapie utilisant ce type de test sera alors qualifiée de « ciblée » (Haute Autorité de Santé).

**Exome** : Partie du génome contenant les exons, eux-mêmes représentant les séquences de gènes exprimées qui seront synthétisées en produit fonctionnel ou protéine. L'exome représente environ 1% de l'ensemble du génome.

**In vitro** : Se dit des réactions chimiques, physiques, immunologiques ou de toutes les expériences et recherches pratiquées au laboratoire, en dehors d'un organisme vivant (Larousse).

**Génétique** : Branche de la biologie qui étudie les gènes et l'hérédité, les caractères héréditaires des individus, leur transmission au fil des générations et leurs variations.

**Génomique** : Branche de la biologie qui étudie le fonctionnement d'un organe ou d'un organisme à l'échelle du génome, et non du gène. La génomique permet par exemple de mieux comprendre la diversité du vivant ou d'identifier des gènes associés à des maladies.

**Nucléotide** : Unité de construction de l'ADN et de l'ARN. On retrouve 4 nucléotides dans l'ADN (Adénine, Cytosine, Guanine et Thymidine) et 4 ribonucléotides dans l'ARN (Adénine, Cytosine, Guanine et Uracile).

« **omique** » : De nombreux domaines scientifiques ont été créés ces dernières années avec le suffixe « omique » (métabolomique, protéomique, transcriptomique, génomique, épigénomique...). Chacun de ces domaines correspond à une branche de la biologie qui étudie des « technologies permettant d'appréhender dans leur globalité des systèmes biologiques complexes et dynamiques ». Par exemple, la protéomique étudie les technologies permettant d'appréhender dans leur globalité les protéines présentes dans les cellules de l'organisme.

**Phénotype** : Décrit l'ensemble des traits observables chez un individu, et dépend de l'expression des gènes et de l'environnement.

**Pharmacogénomique** : Domaine d'étude de l'effet des traitements médicamenteux sur le génome.

**Protéine** : Molécule biologique assurant une fonction déterminée dans la cellule ou l'organisme. Très nombreuses, elles peuvent avoir un rôle hormonal (ex : insuline), structural (ex : kératine), moteur (myosine), etc.

**WES – Whole Exom Sequencing** : Séquençage des séquences d'exomes.

**WGS – Whole Genome Sequencing** : Séquençage du génome dans sa totalité.

**[www.ambascience.co.uk](http://www.ambascience.co.uk)**

Les articles de Science et Technologie au Royaume-Uni publiés par le service Science et Technologie de l'Ambassade de France au Royaume-Uni sont diffusés selon les termes de la licence Creative Common Paternité-Pas d'utilisation commerciale-Partage des Conditions Initiales à l'Identique 2.0 France. Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues via une demande par courriel à [info@ambascience.co.uk](mailto:info@ambascience.co.uk)

