







# A quoi sert un grand programme de génomique pour la cancérologie?

- Programmes de génomique pour la cancérologie: de la recherche à la clinique
- Grands programmes: les décisions en politique de santé publique
- Impact sur les connaissances
- Impact sur les pratiques
- · L'appropriation des données par les patients et les soignants
- La construction de l'acceptabilité

A l'initiative du Département des Sciences Humaines et Sociales du Centre Léon Bérard

Jeudi 1 e r & vendredi 2 avril 2021 en ligne











## A quoi sert un grand programme de génomique pour la cancérologie?

## 1<sup>er</sup> et 2 Avril 2021

1 <sup>er</sup>	avril	2021

9h00 - 9h30	Introduction:  • Jean-Yves BLAY (Centre Léon Bérard, Lyon)  • Patrick MEHLEN (Centre Léon Bérard, de Lyon)  • Marc BILLAUD (Centre Léon Bérard, Lyon)	
9h30-11h00	Session I : Programmes de génomique pour la cancérologie: de la recherche à la clinique	
	Modérateur : Fabien CALVO (Centre de recherche des Cordeliers, Paris)	
	Plan France Génomique 2025. <b>Frédérique NOWAK</b> (Coordination du Plan France Médecine Génomique 2025)	
	Séquençage de génomes dans le cadre du soin : FMG2025 et plateforme AURAGEN.     Pierre SAINTIGNY (Centre Léon Bérard, Lyon)	
	<ul> <li>De l'ICGC au plan France médecine génomique : back to the future. Alain VIARI (Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon)</li> </ul>	
11h00 - 11h30	Pause	
11h30 - 13h00	Session I : Programmes de génomique pour la cancérologie : de la recherche à la clinique	
	<b>Modérateur : François SIGAUX</b> (Université de Paris, praticien hospitalier à l'hôpital Saint-Louis.)	
	<ul> <li>La médecine génomique en Belgique : ambitions et réalisations. Gert MATTHIJS (Centre de génétique humaine de Louvain, Belgique)</li> <li>Place de la génomique dans la prise en charge des cancers au Maroc : défis et opportunités. Abdelaziz SEFIANI (Centre de génomique humaine, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat, Maroc)</li> <li>Négocier l'introduction du séquençage haut débit en routine clinique, entre infrastructures nationales et régulation professionnelle. Catherine BOURGAIN (Laboratoire CERMES 3, Villejuif)</li> </ul>	
13h00 - 14h00	Pause Déjeuner	
14h00 - 15h30	Session II : Grands programmes: les décisions en politique de santé publique	
	Modératrice : Isabelle RAY-COQUARD (Centre Léon Bérard, Lyon)	
	<ul> <li>Intégration entre soins et recherche autour de la génomique. Fabrice ANDRE (Institut Gustave Roussy, Villejuif)</li> <li>La révolution génomique influera toutes les phases de la lutte contre le cancer. Thierry PHILIP (Institut Curie, Paris)</li> <li>Médecine de précision : Temps de changer de cap ! Ian TANNOCK (Princess</li> </ul>	

15h30 - 16h00	Pause
16h00 - 17h30	Session III : Impacts sur les connaissances
	Modérateur : Pierre Sujobert (Hospices Civils de Lyon)
	<ul> <li>Des mutations génétiques à la dynamique fonctionnelle. Bertrand NADEL (Centre Immunologie de Marseille Luminy, Marseille)</li> <li>Il n'y a pas de programme génétique. Olivier GANDRILLON (Ecole Normale Supérieure de Lyon)</li> <li>Evolution clonale : le problème de l'identité cellulaire. Lucie LAPLANE (Institut Gustave Roussy, Paris)</li> <li>L'épigénétique, un nouveau paradigme en oncologie ? Un regard sociologique sur la production et l'usage des données. Séverine LOUVEL /Lola AUROY (Sciences Po Grenoble, Grenoble)</li> </ul>

2 avril	2021	
9H- 10h30	Session IV : Impacts sur les pratiques	
	Modérateur : Lionel PERRIER (Centre Léon Bérard, Lyon)	
	<ul> <li>Accès aux données : défis et opportunités. Hugo CROCHET (Centre Léon Bérard, Lyon)</li> </ul>	
	<ul> <li>Critères et méthodes pour une évaluation pertinente de la génomique en cancérologie. Christine PEYRON (Université de Bourgogne, Dijon)</li> </ul>	
	<ul> <li>Contribution du droit aux grands programmes de génomique : entre bénéfice individuel et amélioration de la santé publique. Emmanuelle RIAL-SEBBAG (Université Paul Sabatier, Toulouse)</li> </ul>	
10h30 - 11H	Pause	
	Session IV : Impact sur les pratiques	
11h- 12h30	Modératrice : Pascale FLANDRIN (Ecole Normale Supérieure de Lyon)	
	L'appropriation des biomarqueurs génomiques en routine clinique : l'exemple de la leucémie. Raphael ITZYKSON (Hôpital Saint-Louis, Paris)  De la recharche translationnelle à la routine et guels challenges pour le biologiste ?	
	De la recherche translationnelle à la routine : quels challenges pour le biologiste ?  Jonathan LOPEZ (Hospices Civils de Lyon, Lyon)	
	<ul> <li>Nouveaux parcours d'accès à la médecine génomique. Sylvain BESLE (Centre Léon Bérard, Lyon)</li> </ul>	
12h30 - 13h30	Pause Déjeuner	
13h30 - 15h	Session V : L'appropriation des données par les patients et les soignants	
	Modératrice : Véronique CHRISTOPHE (Centre Léon Bérard, Lyon)	
	<ul> <li>Mesurer et agir sur la littératie en santé pour faciliter l'appropriation des données.</li> <li>Marie-Anne DURAND (Dartmouth Institute, New Hampshire, USA)</li> <li>La numératie à l'ère de la génomique dans la pratique clinique : Pierre-Etienne HEUDEL (Centre Léon Bérard, Lyon)</li> </ul>	
	• Savoir, comprendre, agir : les conditions d'un engagement des usagers. <b>Jean-Marc CHARREL</b> ( <i>France Asso Sante Auvergne-Rhône-Alpes</i> )	
	CHARLE (France 7650 Sance Navergne Nilone Nipes)	
15h - 15h30	Pause	
15h30-17h	Session V : L'appropriation des données par les patients et les soignant	
151150-1711	Enjeux d'acceptabilité : généralités et perspectives québécoises. Herman NABI (Université de LAVAL, Canada)	
	<ul> <li>Représentations sociales de la Médecine Génomique – Une approche franco-québécoi Véronique REGNIER (Centre HYGEE, Saint Etienne)</li> <li>Séquençage génomique en cancérologie : oui, mais quelle est la question ? Benjami DERBEZ (Université de Bretagne Occidentale, Brest)</li> </ul>	
475 475 20	Discours de clôture	
17h-17h30	<ul> <li>Le cancer à la lumière des sciences sociales : think local, act global. Fréderic PIERR (Université de Lille II, Lille)</li> </ul>	
17h30-17h40	Conclusions	
	Marc BILLAUD (Centre Léon Bérard, Lyon)	

#### Le Plan France Médecine Génomique 2025

#### Frédérique Nowak

#### Coordination du Plan France Médecine Génomique 2025/ Aviesan

L'objectif du Plan France Génomique 2025 est d'intégrer la médecine génomique dans le parcours de soins des patients. Celle-ci est d'abord introduite pour les patients atteints de cancers ou de maladies rares, avec une extension prévue aux maladies communes, en fonction de l'évolution des connaissances. Il a donc une vocation sanitaire mais il s'inscrit dans un continuum soin-recherche et la réutilisation des données issues du soin pour des projets de recherche est un axe majeur du Plan.

A ce jour, il est possible de prescrire un séquençage à très haut débit pour 61 pré-indications : 10 pré-indications en cancérologie et 51 pré-indications dans le champ des maladies rares. Celles-ci ont été retenues à l'issue d'une phase de validation effectuée par un groupe de travail piloté par la Haute Autorité de Santé. Le PFMG2025 s'organise autour du patient, depuis la prescription médicale d'un examen de séquençage du génome jusqu'à la restitution des résultats par le médecin prescripteur. Un parcours de soins générique a ainsi été défini et adapté ensuite aux spécificités de chacune des 61 pré-indications. Les deux premiers laboratoires de séquençage, AURAGEN et SeqOIA, sont au cœur de ce parcours.

Parmi les outils développés dans le cadre du PFMG2025, le Collecteur Analyseur de Données (CAD) jouera un rôle central. Pour le volet soins, le CAD fournira des services aux biologistes médicaux pour contribuer à l'interprétation des données dans les cas complexes et pour la réanalyse des données FMG dans le cadre de la démarche diagnostique. Pour la recherche, le CAD permettra aux chercheurs de mener des études sur les données collectées dans le cadre du soin.

Le PFMG2025 intègre également la réalisation d'actions de support transversales, comme la mise en place de quatre projets pilotes, la rédaction de modèles de consentements et de notices d'information pour les patients, et la mise en œuvre de collaborations internationales.

### Séquençage de génomes dans le cadre du soin : FMG2025 et plateforme AURAGEN Pierre Saintigny

#### Centre Léon Bérard et Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon

La Plan France Médecine Génomique (FMG) 2025 a pour ambition d'intégrer le séquençage de génomes dans le cadre du soin (https://pfmg2025.aviesan.fr/). La plateforme AURAGEN est l'une des deux plateformes en France financées par FMG 2025. Elle a pour mission d'offrir l'infrastructure et l'organisation nécessaire au séquençage à très haut débit aux acteurs impliqués en cancérologie et dans la prise en charge des maladies rares selon un processus industriel permettant de faire face au très grand nombre de patients et au volume de données générées (https://www.auragen.fr/). Dans le contexte du cancer, nous décrirons le processus depuis la prescription jusqu'au rendu du résultat, l'état d'avancement et les difficultés rencontrées par les différents acteurs du parcours.

De l'ICGC au plan France médecine génomique : back to the future.

Alain VIARI

Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon

En 2008 démarrait un projet international de séquençage de génomes entiers dans le domaine du cancer: l'International Cancer Genome Consortium (ICGC). La France, à travers huit programmes ciblés, financés par l'INCa et l'INSERM, s'engageait dans la voie de la cancérologie génomique. Sept ans plus tard, en 2015, le Premier Ministre chargeait l'alliance Aviesan de mettre en place le Plan France Médecine Génomique (FMG-2025), couvrant essentiellement deux grands domaines médicaux: les maladies rares et le cancer. Ce plan s'est concrétisé par le déploiement, à partir de 2018, de deux plateformes de production et d'analyse de séquences de génomes entiers, qui sont désormais en phase de production. Cet exposé a pour objectif de mettre en perspective ces deux temps important du développement de la génomique en cancérologie. Au delà des finalités différentes (recherche de biomarqueurs versus prise en charge thérapeutique) et des approches différentes (cohorte versus patient), ces deux initiatives ont aussi des points communs et une filiation non uniquement historique. Elles illustrent le nécessaire dialogue entre la recherche et le soin et la difficulté de les délinéer chacune avec précision. Mon angle de vue sera naturellement biaisé, c'est celui du bioinformaticien et du rôle de la bioinformatique dans ces deux entreprises.

La médecine génomique en Belgique : ambitions et réalisations

**Gert MATTHIJS** 

Centre de génétique humaine de Louvain, Belgique

Les tests génétiques en Belgique sont pris en charge par l'assurance maladie, organisée au niveau fédéral. Historiquement, la pratique des tests génétique se faisait uniquement dans les 8 centres de génétique, 4 en Flandre et 4 en Wallonie.

Les tests génétiques sont remboursés depuis 1987 (avec une mise à jour en 2013), par indication diagnostique, selon une approche stratifiée prenant en compte la complexité des techniques. Ce système a permis aux centres de développer le diagnostic des maladies génétiques constitutionnelles et des anomalies somatiques des tumeurs. Ce système a permis d'introduire le diagnostic par 'next-generation sequencing' (NGS) depuis 2007, en commençant par les gènes BRCA1/BRCA2 et les anomalies héréditaires liées à une grande hétérogénéité génétique.

Les centres de génétique n'ont cependant pas conservé le monopole sur les tests somatiques, effectués maintenant aussi dans des laboratoires de pathologie et de biologie clinique d'hôpitaux généraux. Ceci a conduit à l'introduction d'autres arrêtés royaux concernant le remboursement des tests diagnostiques et prognostiques, et plus récemment des tests compagnons.

Ainsi, un cadre a été créé où le diagnostic moléculaire est développé en parallèle avec l'introduction des thérapies ciblées. Le système est suffisamment flexible pour faciliter la prise en charge de nouveaux tests comme le séquençage des ARNs, le 'low pass sequencing' pour la détections des réarrangements chromosomiques, voire le 'genome imaging'.

Dans ce contexte, les laboratoires de génétique voudraient pouvoir participer aux études cliniques thérapeutiques, pour lesquelles trop souvent les tests sont maintenant effectués par des laboratoires privés et les échantillons partent à l'étranger.

Actuellement, un projet de séquençage pangénomique vise à élucider les cas non-résolus de déficience intellectuelle, de maladies métaboliques, etc. Il reste à démontrer l'apport de ce type de séquençage pour le diagnostic somatique des tumeurs.

Place de la génomique dans la prise en charge des cancers au Maroc : défis et opportunités.

Abdelaziz Sefiani MD; PhD

Professeur de génétique médicale, Université Mohamed V Rabat Maroc Département de génétique médicale, INH Rabat Maroc

L'avènement de la médecine de précision, portée par une médecine génomique très prometteuse en oncologie, pose au programme marocain de lutte contre les cancers un défi supplémentaire à relever. Des stratégies innovantes, basées sur une meilleure caractérisation des tumeurs et une stratification des patients par des tests génétiques/génomiques montrent, en effet, une plus grande efficacité comparées aux stratégies standards. Le développement l'oncogénétique et le dépistage des femmes à haut risque génétique de développer un cancer du sein sont parmi les actions prévues par le plan national de prévention et de contrôle du cancer 2020-2029 mis en place par le ministère de la santé et la Fondation Lalla Salma-prévention et traitement des cancers. En parallèle et en médecine individuelle, de nombreux tests génétiques/génomiques sont proposés aux patients marocains, dans le cadre des prestations offertes par les centres de génétique locaux ou à la faveur de la sous-traitance à l'étranger. La ferme volonté des pouvoirs publics d'améliorer les conditions de dépistage et de traitement des cancers, L'impact positif de la génomique sur la qualité des soins, et la généralisation de la couverture médicale obligatoire à l'horizon de 2022, sont autant d'opportunités pour la mise en place au Maroc d'un plan de médecine génomique pour le cancer. Ce plan peut s'adosser sur : (i) les plateformes locales déjà opérationnelles, surtout si des moyens supplémentaires leur sont donnés pour faire face à la farouche compétition internationale. (ii) Les ressources humaines locales, en particulier les équipes déjà engagées en médecine génomique. (iii) Le choix de tests prioritaires qui ont les meilleurs rapports coûts/bénéfices. (iv) Et enfin une recherche orientée vers des préoccupations locales. En conclusion, le plan qui organise et assure l'introduction efficiente et pérenne de la génomique en santé publique au Maroc reste à inventer et devrait, dans tous les cas, tenir compte de l'environnement local et des capacités de financement des familles et du système d'assurance maladies du pays.

Négocier l'introduction du séquençage haut débit en routine clinique, entre infrastructures nationales et régulation professionnelle.

Catherine Bourgain,

INSERM, Cermes 3 (CNRS UMR 8211, INSERM U988, EHESS, Université de Paris). Villejuif

La régulation des tests génétiques en France a été historiquement confiée aux professionnels, quand le marché ou l'Etat étaient plus présents dans d'autres pays. Une grande diversité d'analyses moléculaires, de façons d'articuler les données biologiques et cliniques ou encore d'organiser l'accès aux tests s'est ainsi développée au fil du temps, selon les spécialités médicales, leur organisation et leurs dynamiques scientifiques.

A la faveur des développements en matière de séquençage de l'ADN, de gestion et traitement des données numériques, de nouvelles politiques publiques ont été lancées pour accélérer le recours aux tests génétiques en santé. En France, le Plan France Médecine Génomique 2025 organise ainsi le séquençage complet du génome de patients atteints de maladies rares, de cancers et plus généralement de maladies chroniques en contexte de soin. Il repose pour ce faire sur des infrastructures nationales de séquençage et de gestion/traitement de données. Il suppose également la mise en place de nouvelles procédures d'évaluation des innovations génétiques, qui font place à de nouveaux acteurs, non cliniciens. Cette politique publique, organisée autour de la technologie, contribue ainsi au déploiement d'une nouvelle forme de régulation de la génétique, dans laquelle la place de l'Etat est renforcée face aux cliniciens.

Cette présentation, adossée à une enquête ethnographique en cours, sera l'occasion de discuter des tensions générées par l'introduction de ces nouvelles modalités de régulation des tests génétiques. Celles-ci portent aussi bien sur le choix des indications cliniques prioritaires, que sur l'organisation logistique et matérielle des nouveaux circuits. Nous montrons que si la majorité des cliniciens experts, historiquement impliqués dans la régulation des tests génétiques sont partie prenante de ces évolutions, ils sont également activement engagés de la production de compromis pour limiter la réduction du champ historique de leurs prérogatives.

Intégration entre soins et recherche autour de la génomique.

Fabrice ANDRE

Institut Gustave Roussy, Villejuif

Plans cancer: mise en contexte historique

Pr. Thierry PHILIP, président de l'OECI

Président du Directoire de l'Institut Curie

On l'oublie souvent, le 1er Plan Cancer est le Plan Jospin en 2000 suite aux Etats Généraux de

la Ligue en 1998 et aux travaux du Cercle des Cancérologues en 1997.

La création des cancéropôles et le remboursement des molécules onéreuses en sont issus. Le

Plan Chirac et le Plan Sarkozy entre 2003 et 2013 sont deux plans présidentiels dont on peut

retenir la création de l'INCa, la libéralisation des équipements lourds, la consultation d'annonce,

les SIRIC et la lutte contre les inégalités.

Le plan Hollande voit les résultats des efforts précédents sur la prévention et le dépistage, le

lancement de 100 000 diagnostics moléculaires chaque année, la priorité aux cancers

pédiatriques, le droit à l'oubli, la vaccination HPV, la validation du NGS, le programme ACSE

et le plan France Médecine Génomique.

On terminera sur le plan Macron et sur la place de la génomique dans le diagnostic et dans le

traitement des cancers depuis le dépistage et le diagnostic jusqu'à la surveillance des possibles

récidives.

Médecine de précision : Temps de changer de cap!

Ian F. Tannock, MD, PhD.

Princess Margaret Cancer Centre et l'Université de Toronto, Canada

Il y a 15 ans, l'avenir de médecine de précision apparaissait plein de promesses. On a eu des succès avec les agents ciblant des mutations communes comme HER2 et BRAF. La recherche a montré qu'il y avait d'autres mutations dans différents types de tumeurs ; il fallait simplement analyser la séquence de l'ADN de chaque cancer et choisir une drogue pour inhiber la mutation identifiée! Un grand nombre de centres d'oncologie ont poursuivi un programme de traitement basé sur cette hypothèse; mais les résultats des études (comprenant ~20,000 patients) sont décevants. Le taux de réponse parmi les patients éligibles est souvent <10%. Il faut se demander pourquoi cet échec. Il y a plusieurs raisons : 1. Les participants dans ces études ont des tumeurs avancées et ont souvent une progression de la maladie durant l'attente des résultats de l'analyse génétique. 2. Manque d'efficacité des agents ciblés contre la voie de signalisation altérée. 3. Voies de signalisation alternatives pour maintenir la survie des cellules cancéreuses, et l'utilisation de deux ou plusieurs drogues en même temps peut-être difficile à cause de la toxicité. 4. Propriétés épigénétiques aussi importantes que la séquence d'ADN. 5. Hétérogénétié tumorale dans l'espace et le temps.

L'hétérogénéité est un facteur dominant. Il n'existe aucune séquence singulière de l'ADN pour chaque tumeur, il y en a plusieurs qui varient dans le temps et selon la localisation de la biopsie. Quoi faire ? 1. Arrêtez les études de traitements basés sur une séquence d'ADN. On a assez d'expérience négative. 2. Informez nos patients qu'on gagne peu de connaissance par la séquence d'ADN de leurs tumeurs. 3. Continuez la recherche, surtout sur l'évolution des tumeurs. 4. Pensez mutations troncales, pas nécessaire mutations du pilote, qu'on pourrait cibler avec immuno-thérapie. 5. Gardez l'esprit ouvert pour les découvertes de l'avenir, mais apprenez de nos erreurs passées.

Il est temps de changer de cap!

Des mutations génétiques à la dynamique fonctionnelle.

**Bertrand NADEL** 

#### Centre Immunologie de Marseille Luminy, Marseille

Il y a de nombreuses façons d'aborder le design expérimental dans l'étude du vivant. Aux deux extrêmes, l'approche d'exploitation des progrès technologiques permettant la génération de (big) data non biaisées s'affronte à une approche où la théorisation du concept reste dominante.

A-t-on besoin d'un un grand programme de génomique pour la cancérologie ? Je n'ai évidemment pas la réponse. Néanmoins, à titre d'exemple ou de témoignage, je tenterai à travers cet exposé d'aborder le cheminement conceptuel résolument tortueux, de la génomique à l'étude de la dynamique fonctionnelle en passant par l'épidémiologie moléculaire, qui a mené notre laboratoire à mettre en place un « grand programme » de génomique fonctionnelle. Notre motivation première est aujourd'hui le même qu'au début de notre cheminement il y a plusieurs (dizaines) d'années, à savoir de répondre aux besoins médicaux urgents que suscite la réponse aux traitements des patients atteints de lymphome folliculaire.

Ce grand programme de génomique fonctionnelle requiert un investissement qui n'est pas anodin à l'échelle d'un laboratoire de recherche. Il nécessite même une profonde réorganisation des compétences, des infrastructures, des soutiens institutionnels et financiers, et, non des moindres, a permis de forger une collaboration partenariale inédite.

Mon objectif est que les discussions suscitées par ce témoignage soient riche d'enseignements mutuels.

#### Il n'y a pas de programme génétique

#### Olivier Gandrillon

#### BioSyL, ENS de Lyon, CNRS.

Je tenterais au cours de cet exposé de montrer que la notion de "programme génétique" forgée dans la foulée du "Dogme central" théorisé par Francis Crick, devrait être abandonnée. En effet ce concept, qui a fondée de manière extrêmement féconde la biologie moléculaire a créé les conditions de son propre dépassement. Il se révèle aujourd'hui incapable de rendre compte de l'extrême complexité des systèmes vivants, notamment dans leurs dimensions de causalité circulaire, et du rôle majeur de la stochasticité inhérente à tout système physico-chimique. L'arrivée massive de données « en cellules uniques » rend notamment cette vision programmatique inopérante.

Je défendrais l'idée qu'il est donc temps d'abandonner cette vision informationnelle du vivant et d'embrasser une vision plus riche, plus dynamique, plus complexe. Les systèmes vivants sont fondamentalement des systèmes dynamiques et doivent être étudiés, analysés et modélisés comme tels, en faisant appel aux outils et concepts développés par la physique, les mathématiques et l'informatique.

EVOLUTION CLONALE: LE PROBLEME DE L'IDENTITE CELLULAIRE

Lucie Laplane

CNRS, Université Paris I (IHPST-U8590) & Gustave Roussy (U1287)

lucie.laplane@gustaveroussy.fr

Les tumeurs sont composées de cellules hétérogènes. Cette hétérogénéité rend les cellules cancéreuses difficiles à cibler et contribue à l'évasion thérapeutique et aux rechutes. Le modèle d'évolution clonale décrit le processus dynamique d'émergence, de croissance, de déclin ou de disparition des clones constituant une tumeur dans l'espace et dans le temps. Comprendre ces dynamiques permet d'éviter certains écueils (comme la sélection de clones résistants) et construit des stratégies thérapeutiques innovantes tenant compte de ces dynamiques (comme les thérapies adaptatives qui entretiennent la compétition entre les clones). Cependant, la notion même de clone est plus ambiguë qu'il n'y paraît. Je commencerai par montrer que la notion de clone est nécessairement relative (relative au choix des traits utilisés pour identifier et suivre les clones), que son utilisation est polysémique, et que la conception traditionnelle du clone n'est plus en adéquation ni avec les données scientifiques les plus récentes, ni avec la diversification des outils techniques disponibles pour étudier l'évolution clonale. Je montrerai que cette inadéquation est un frein au progrès scientifique et clinique et soutiendrai qu'un tournant conceptuel est nécessaire pour lever ces obstacles. Il faut repenser la notion de clone et je proposerai donc une nouvelle conception qui permettra à la fois de clarifier le concept et de le rendre plus opérationnel.

L'épigénétique, un nouveau paradigme en oncologie ? Un regard sociologique sur la recherche, les marchés et les enjeux médicaux associés.

Lola Auroy SÉVERINE LOUVEL

Sciences Po Grenoble, Grenoble

Parfois présentée comme une révolution, la recherche en épigénétique cristallise un certain nombre de promesses en termes diagnostique, thérapeutique et pronostic dans le domaine de la cancérologie. D'une part, l'épigénétique renforce les promesses autour de la mise en œuvre de la médecine dite de précision (profil épigénétique des tumeurs, identification de biomarqueurs, thérapies combinées par exemple avec des immunothérapies) ; et d'autre part la potentielle réversibilité des mécanismes épigénétiques ouvrirait la voie à de nouveaux traitements. A ce titre, l'épigénétique intéresse aussi bien les acteurs de la recherche contre le cancer que les industriels, qui y voient de potentiels développement de nouveaux marchés. Dans cette communication, à partir d'enquêtes sociologiques en cours, nous abordons les changements qui sont associés au développement de l'épigénétique en oncologie à travers trois dimensions : les infrastructures et technologies de la recherche; les marchés en développement; les cultures et pratiques médicales. Nous mettons en évidence les éléments de continuité avec la génomique (qui tendent à être occultés par les discours sur la révolution épigénétique) et soulignons l'importance de considérer les diverses formes d'appropriation et d'usage de l'épigénétique par les industriels, les patients et les médecins, afin d'appréhender la place qu'elle pourra occuper dans la lutte contre le cancer

Accès aux données : défis et opportunités.

Hugo CROCHET (Centre Léon Bérard, Lyon)

Responsable iA et Data Factory, Centre Léon Bérard

Génétique, radiomique, clinique, biologique, pathologique, ... les gisements de données se

multiplient et leur potentiel est immense, notamment pour des applications utilisant les

techniques d'intelligence artificielle, et en particulier de machine learning.

Si certains outils sont d'ores et déjà en production en routine clinique, aucun n'utilise toutes les

sources de données disponibles. Pourquoi ? Outre la difficulté scientifique d'interpréter une telle

base, forcément de grande échelle, c'est aussi que celle-ci n'existe tout simplement pas.

Quelle serait la base de données idéale ? Qualité, quantité, diversité, interopérabilité, coût

d'accès limité, respect du droit des patients via le RGPD, sont autant de critères difficiles à

concilier. Que ce soit les bases d'essais cliniques, les données publiques, les entrepôts de

données hospitaliers ou encore les registres nationaux, aucune source ne coche toutes les cases.

Mais de nombreuses initiatives permettent d'espérer une amélioration prochaine. On peut citer

l'utilisation de l'iA dans l'amélioration de la qualité de la donnée via le NLP, la création

d'entrepôts nationaux voire européens avec le Health Data Hub, la création et la diffusion de

standards d'interopérabilité communs type OMOP ou FHIR ou enfin la multiplication des

portails de partage de données, sans oublier une prise de conscience croissante de l'importance

de ces sujets.

Critères et méthodes pour une analyse économique de la génomique en cancérologie.

**Christine Peyron** 

(LEDi – Equipe d'Economie de la Santé –

**Université de Bourgogne Franche Comté)** 

Comme pour nombre d'innovations dans les systèmes de santé, la diffusion de la génomique dans les soins répond à des enjeux pluridimensionnels. Les programmes cherchant à développer cette nouvelle médecine, et notamment le plan France Médecine Génomique 2025, annoncent des objectifs collectifs à la fois sanitaires, financiers, industriels. Par ailleurs les attentes des différentes parties prenantes (patients, professionnels, établissements, financeurs, entreprises) sont aussi multiples, elles peuvent être convergentes ou divergentes et avoir des temporalités spécifiques.

L'analyse économique peut contribuer à analyser ces différents objectifs, ces attentes plurielles, et évaluer leurs atteintes. L'économie dispose pour cela d'outils et de méthodes validés qu'il s'agisse d'aborder l'efficacité, l'utilité personnelle, l'impact budgétaire, l'efficience d'une prise en charge ou la motivation à investir, notamment en R&D. Toutefois l'usage de ces outils et de ces méthodes s'avère plus complexe dans le champ de la génomique.

Trois approches, propres aux économistes, mobilisables pour évaluer les apports et les enjeux de la génomique en cancérologie, peuvent être en ce sens présentées : l'évaluation médico-économique, l'évaluation des préférences des patients et les évaluations multicritères. Pour chacune d'entre elles, la pertinence de l'approche mais aussi l'importance des écueils méthodologiques à surmonter sont à préciser. Quelle que soit l'approche, des résultats d'évaluation valides, concordants, sont encore à produire. Une revue des publications internationales récentes montre toutefois que les évaluations économiques de la génomique se multiplient, qu'elles progressent en qualité, et qu'elles pourraient contribuer à des recommandations pour les modalités de diffusion de la génomique comme pour l'accès à un financement de droit commun.

Contribution du droit aux grands programmes de génomique : entre bénéfice individuel et amélioration de la santé publique

**Emmanuelle Rial-Sebbag** 

Directrice de recherche Inserm

CERPOP, Université de Toulouse, Inserm, UPS

Grâce au développement croissant des outils de la génétique et de la génomique, il est dorénavant possible de déployer de grands programmes à visée sanitaire et de recherche notamment dans le champ de la cancérologie. Le droit n'ignore pas ce déploiement et cherche à accompagner ces nouvelles stratégies tout en arbitrant entre progrès scientifique, technologique et droits des personnes. Historiquement contextualisé autour du respect des droits fondamentaux (consentement, information, respect de la vie privée), notre cadre juridique doit ainsi s'adapter aux ambitions de la médecine personnalisée mais également aux défis de la santé publique. Ces adaptations ne vont toutefois pas de soi puisqu'elles convoquent plusieurs branches du droit de la santé (droit des patients, droit des participants à la recherche, droit et protection des données personnelles), impliquent des pratiques professionnelles variables selon les niveaux d'interprétation faites de la loi et font encore l'objet de résistances quand il s'agit de traduire de la connaissance en génétique dans le domaine de la santé publique. A l'occasion de cette présentation nous proposerons donc de rappeler les éléments fondateurs du droit français en matière de réalisation des tests génétiques en France et nous exposerons les nouveaux défis que le droit devra relever afin, d'une part, de promouvoir l'usage de l'information génétique au bénéfice de tous et, d'autre part, de garantir le respect des droits individuels et collectifs dans un environnement de recherche globalisé.

De la recherche translationnelle à la routine : quels challenges pour le biologiste ? Dr Jonathan LOPEZ

Service de Biochimie et Biologie moléculaire, Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon Institut de Cancérologie, Plateforme de Recherche de Transfert en Oncologie, Hospices Civils de Lyon

Faculté de Médecine Lyon Est, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon Équipe « Cancer cell plasticity in melanoma », Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, INSERM U1052, CNRS UMR5286, Université de Lyon

L'oncologie moléculaire est un domaine en constante évolution avec l'émergence rapide de nouveaux biomarqueurs issus de la recherche clinique que nous devons implémenter au sein de nos laboratoires pour stratifier les patients. Biopsie liquide, charge mutationnelle tumorale, statut HRD, immunophénotypes tumoraux, ... en sont quelques exemples récents. Les avancées technologiques très soutenues en biologie moléculaire (séquençage haut-débit, analyses moléculaires spatialisées, single cell...) nous poussent également à faire évoluer continuellement nos pratiques. Cette transition de la recherche translationnelle vers la routine d'un laboratoire hospitalier pose un grand nombre de challenges aux biologistes (et à leurs Institutions) que nous illustrerons dans cet exposé. Se pose en particulier la question des moyens nécessaires aux financements d'équipements lourds et le pari que représente pour un laboratoire l'implémentation d'un nouveau marqueur ou d'une nouvelle technologie en routine. Nous insisterons sur la nécessité de la mutualisation des moyens au sein de plateformes et de la coopération entre les Institutions. Au niveau biologique nous reviendrons sur l'importance de la validation des biomarqueurs émergents tant du point de vue clinique qu'analytique : sensibilité, spécificité, reproductibilité, échanges inter-laboratoires, applicabilité à un grand nombre d'échantillons... Cette validation en amont est essentielle pour garantir la qualité des résultats et la robustesse du service rendu au clinicien. Enfin nous insisterons sur la nécessité de mettre en place en parallèle des outils bio-informatiques validés et adaptés à la routine pour l'analyse intégrative de données de grande dimension.

#### Nouveaux parcours d'accès à la médecine génomique

#### **Sylvain Besle**

#### Université Lyon 1 – Centre Léon Bérard

La mise en place de plans nationaux de développement de la médecine génomique (tel que le Plan France Médecine Génomique 2025) transforme la place de la recherche dans la prise en charge du cancer, notamment au moment de la rechute de la maladie. En effet, le recours aux analyses génomiques constitue un outil d'accès privilégié à des thérapeutiques innovantes uniquement disponibles dans le cadre d'essais cliniques. Cette transition vers des démarches expérimentales facilitées par ces programmes de génomique interroge les conditions d'accès des patients à des traitements non standardisés, qui ne font l'objet d'aucune forme d'organisation à l'échelle nationale.

Partant de ce constat, notre communication reviendra sur trois éléments structurant de ces parcours d'accès à la médecine génomique qui se situent à la frontière entre soin standard et démarche de recherche. Le premier élément concerne le développement des RCP-moléculaires inter-centres qui organisent de nouveaux parcours de soin en facilitant la circulation des patients à l'échelle régionale, nationale voir internationale. Le deuxième concerne les transformations de l'expérience de la maladie qui tend à se chroniciser; notamment dans le cas des formes les plus avancées de cancer. Cette chronicisation semble en effet particulière car elle ne se traduit pas directement par une normalisation du statut de malade et elle s'appuie sur de nouvelles formes d'activisme médical. Enfin, nous reviendrons sur les enjeux de production et d'évaluation des inégalités sociales de santé propres à la médecine génomique.

Cette présentation s'appuie sur différents travaux menés par un collectif national de chercheurs en sociologie autour des innovations en cancérologie : SINCRO (M. Bottero, S. Carof, E. Charton, D. Bomfim Boaventura, C. Gabarro, Q. Lade, H. Pillayre, E. Schultz, S. Thircuir E. Vallier). Nous mobiliserons plus particulièrement trois recherches menées autour du développement de la médecine de précision dans le contexte du plan France Médecine Génomique 2025, des essais cliniques de phase précoce et des cancers de l'enfant. Ces travaux mobilisent des méthodologies mixtes associant données qualitatives (entretiens, observations, analyses de documents) et quantitatives (enquête par questions, analyses de bases de données).

Mesurer et agir sur la littératie en santé pour faciliter l'appropriation des données Marie-Anne Durand PhD

CERPOP, Université de Toulouse, Inserm, Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France.

The Dartmouth Institute for Health Policy & Clinical Practice, Dartmouth College Lebanon, USA.

Unisanté, Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Rue du Bugnon 44, CH-1011 Lausanne, Switzerland.

La littératie en santé (LS) désigne la capacité des personnes à comprendre et à gérer les informations et la complexité des enjeux liés à la santé et au système de soins. Une LS limitée est associée à des conséquences sanitaires plus néfastes, une morbidité et une mortalité plus élevées, et un plus faible recours aux services de santé préventifs. Elle affecte particulièrement les patients ayant un âge avancé et une position socioéconomique inférieure, cette relation prenant d'ailleurs la forme d'un gradient social. La prise en compte de la littératie en santé et de son rôle dans la construction des inégalités sociales de santé représentent un défi croissant pour la santé publique et les politiques de santé en Europe. En France, cette thématique n'est que peu développée et investie. Mesurer et agir sur la littératie en santé peut faire progresser les soins de santé vers un haut niveau de qualité. Dans le contexte de la génomique pour la cancérologie, la mesure et la prise en compte de la littératie en santé apparait particulièrement pertinente afin de faciliter l'appropriation des données par les patients•tes et leurs proches. Des exemples de mesures et d'interventions sur la littératie en santé en cancérologie et dans d'autres contextes cliniques seront fournis, afin d'illustrer sa pertinence et son application dans le domaine de la génomique.

#### La médecine personnalisée entraine-t-elle une (dé)personnalisation des décisions ?

#### Dr Pierre HEUDEL, oncologie médicale,

#### Centre Léon Bérard, Lyon

La digitalisation et l'automatisation de l'expertise humaine commence à s'intégrer dans le domaine de la médecine et de la santé, avec des succès récents étonnants dans l'aide au diagnostic en ophtalmologie, oncologie on encore en anatomopathologie. Des algorithmes atteignent progressivement les performances des experts humains dans l'analyse des images numériques médicales. Couplé à l'émergence de techniques «omiques» permettant de caractériser à haut débit les profils moléculaires des patients (génome, protéome, métabolome, etc...), l'exploration de données et l'apprentissage automatique permettent l'élaboration d'algorithmes de «médecine de précision» dédié à la santé individualisée, basée sur une singularité biologique des patients. Toutes ces innovations actuelles ou plus prospectives portent un potentiel de transformation radical dans les domaines de la médecine et des soins aux patients, suscitant des espoirs légitimes mais aussi de véritables préoccupations et questions éthiques. Il serait très utile de s'interroger sur l'utilisation d'algorithmes d'intelligence artificielle qui pourraient influencer le colloque singulier que représente la relation médecin-patient décrite par Hippocrate. L'information aux patients sur les traitements à disposition, leurs avantages, leurs inconvénients, mais également sur leurs risques constitue aujourd'hui un devoir pour tous les praticiens. La confiance et le partage adéquat de l'expertise médicale sont indispensables pour que le patient délègue volontairement une partie de son autorité et entre volontiers dans un partenariat thérapeutique fructueux avec son médecin. Il est important de rappeler que ces algorithmes sont dénués de raisonnement et ne sont en général que des modèles statistiques probabilistes plus ou moins complexes. Comment ces algorithmes d'intelligence artificielle vontils affecter et transformer ces équilibres subtils en termes de confiance, de partage d'expertise médicale et de délégation d'autorité? Comment ces résultats mathématiques vont-ils être acceptés par le patient mais également par le professionnel de santé ?

Savoir, comprendre, agir : les conditions d'un engagement des usagers

Jan Marc CHARREL

France Asso Sante Auvergne-Rhône-Alpes

Ces trois verbes résument l'architecture d'une démarche classiquement utilisée dans la

résolution de problème. Elle s'adapte parfaitement aux enjeux de santé.

Cette pensée logique, beaucoup de patients chroniques se la sont appropriée, pour vivre au

mieux avec leur maladie. On peut agir sur ce que l'on sait et sur ce que l'on comprend. Cette

action est encore plus forte lorsqu'on peut en mesurer intimement les effets. Mais ce pouvoir

d'agir repose sur un matériau en pleine inflation : l'information ou la donnée de santé.

En matière de santé, l'accès aux informations les concernant est pour les usagers un droit

protégé par le code de la santé publique. Ce droit cardinal ménage la capacité des personnes à

prendre une part active à leurs parcours. Mais l'information n'est souvent pas suffisante pour

permettre une véritable appropriation de son parcours. Passer du savoir à la compréhension

suppose ainsi souvent un accompagnement (littératie, traduction, explications...). Et la

conversion de cette compréhension en action, gage d'efficacité des propositions thérapeutiques,

suppose la conscience, pour les personnes, qu'elles ont un pouvoir d'agir sur leur

environnement. Celle-ci ne se décrète pas : elle se cultive à travers, essentiellement, les relations

soignant / soigné, voire par le milieu associatif.

La société évolue, les citoyens ne veulent plus être spectateurs mais prendre une part active,

c'est un principe éthique, démocratique et le mouvement du partenariat-patient en est une

déclinaison. Les savoirs expérientiels, acquis de la maladie, et la littératie en santé permettent

l'acculturation des patients à leur pathologie et à la Santé en général. Le développement de la

production et de la mise à disposition de données de santé en temps réel est tout à la fois un

accélérateur et un risque pour le développement du pouvoir d'agir des personnes.

De tout cela il sera question dans mon intervention.

Enjeux d'acceptabilité : généralités et perspectives québécoises

Hermann Nabi, PhD, HDR (Hermann.Nabi@fmed.ulaval.ca)

Professeur, Département de médicine sociale et préventive, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, Canada

Chercheur, Axe Oncologie, Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, Québec, Canada

Depuis l'achèvement du Projet du Génome Humain, plusieurs gouvernements ont fait de la médecine de précision une de leurs priorités pour affronter les défis liés à l'augmentation actuelle et future des maladies liées au vieillissement des populations, garantir l'efficience des systèmes de santé, mais également comme un moteur de croissance économique. Cela s'est traduit par des investissements considérables en recherche et développement, qui ont permis des découvertes majeures dans le domaine de la biologie de maladies multifactorielles comme les cancers et les maladies neurodégénératives, de même que le développement de nouvelles technologies d'analyse génomique à grande échelle et des traitements innovants.

Cependant, il se dégage une impression générale que les résultats obtenus de ces investissements sont en deçà des attentes. En effet, malgré le grand volume et la cadence effrénée des découvertes de gènes ou de biomarqueurs, relativement peu d'entre elles ont été introduites dans la pratique clinique et contribué à l'amélioration de la santé des populations. Cette relative contre-performance s'expliquerait par le fait qu'une faible proportion (environ 3%) de toute la recherche publiée concerne les enjeux liés à l'intégration des innovations issues de la génomique vers la santé et la prévention des maladies.

Un de ces enjeux concerne l'acceptabilité de ces innovations par les patients, les populations et les professionnels de la santé. Après une brève présentation de la stratégie Canadienne concernant les grands programmes en génomique, je présenterai quelques généralités liées à la mesure et à la construction de l'acceptabilité sociale vis-à-vis des données et des innovations de la génomique. Enfin, je terminerai mon propos par des illustrations concrètes issues d'un projet de recherche en cours.

#### Représentations sociales de la Médecine Génomique - Une approche franco-québécoise

**REGNIER DENOIS Véronique Institut PRESAGE** 

Chaire Hygée

Université Jean Monnet-Saint-Etienne

BOYER Florence Centre d'Investigation Clinique CHU de Saint-Etienne

Le plan Génomique France 2025 détaille comment la génomique va révolutionner le parcours de soins et l'organisation de la santé publique. Toutefois, « un plan national de médecine génomique ne peut se développer qu'avec l'implication, la compréhension et l'adhésion du public » (Plan Génomique 2025 p37). Une entente « Cadre de Collaboration » a été signée entre Génome Québec, l'Université Jean Monnet et le Cancéropôle CLARA avec pour objectif de « mettre la génomique au service du citoyen et de la société ». Une étude qualitative de perception du public a été réalisée au cours de l'été 2018, par focus groups dans six régions du Québec. Nous avons réalisé en France une étude similaire mais sur des segments de population plus ciblés.

La méthodologie d'enquête par focus s'appuie sur une grille d'entretiens de groupe inspirée de Hahn et al. (USA) et Jobin et al (Québec). Etant donné les circonstances exceptionnelles liées à l'épidémie de COVID19, certaines focus group se sont déroulés à distance, par visio-conférence. Nous présenterons les résultats de cette consultation menée au cours du dernier trimestre 2020. 8 focus-groups ont été conduits : 2 en physique et 6 en visio conférence avec un total de 35 participants dont 2 groupes patients : "cancer du sein" et « diabète », 1 groupe "professionnel de santé" ; 2 groupes "personnes âgées" ,1 groupe "étudiant", 1 groupe "défavorisé". Un comparatif sera fait entre les résultats de cette étude et celle menée par HEC Montréal pour Génome Québec.

Séquençage génomique en cancérologie : oui, mais quelle est la question ? Benjamin Derbez,

Université Paris 8, Cresppa-CSU

En cancérologie, le brouillage de la frontière entre le soin et la recherche a fait l'objet d'une attention accrue ces dernières année dans le domaine des essais cliniques. Dans cette communication, nous essayerons de montrer que l'introduction du séquençage génomique dans les soins de routine en cancérologie contribue cette fois à expérimentaliser le soin de l'intérieur en y introduisant un certain nombre d'incertitudes scientifiques supplémentaires. Pour ce faire, nous nous appuierons sur la mise en relation de données empiriques issues de diverses enquêtes ethnographiques menées notamment au sein de services d'oncogénétique en France et au Canada et d'un service de génétique pédiatrique aux Etats-Unis. A partir de la question du passage du somatique au constitutionnel, nous envisagerons la question de la découverte de variants de signification inconnue puis de la mise en banque des big data génomiques. Ces trois questions nous conduiront à nous interroger sur le consentement des individus au séquençage génomique.

Le cancer à la lumière des sciences sociales : think local, act global.

Fréderic PIERRU

Université de Lille II, Lille



















