

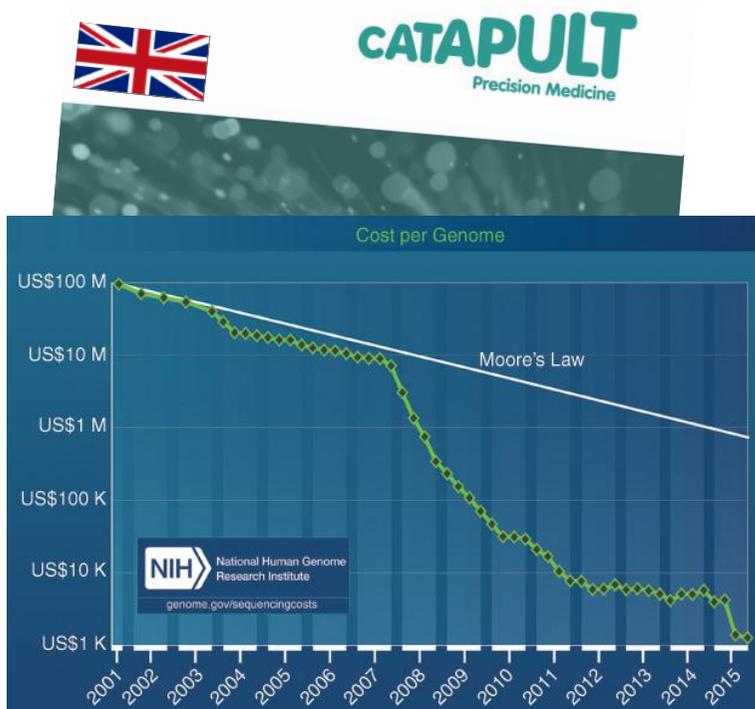
FRANCE MÉDECINE  
GÉNOMIQUE 2025



# FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025

**Franck Lethimonnier**  
**31 Mars 2017**

# UN DOMAINE À FORTE COMPÉTITION INTERNATIONALE



**CATAPULT**  
Precision Medicine



## PRECISION MEDICINE INITIATIVE® COHORT PROGRAM

**WHAT IS IT?**

**Precision medicine** is a groundbreaking approach to disease prevention and treatment based on people's individual differences in environment, genes and lifestyle.

The Precision Medicine Initiative® Cohort Program will lay the foundation for using this approach in **clinical practice**.

**WHAT ARE THE GOALS?**

Engage a group of **1 million or more U.S. research participants** who will share biological samples, genetic data and diet/lifestyle information, all linked to their electronic health records. This data will allow researchers to develop more precise treatments for **many diseases and conditions**.

Pioneer a new model of research that emphasizes **engaged research participants, responsible data sharing and privacy protection**.

Research based on the cohort data will:

- Lay **scientific foundation** for precision medicine
- Help identify new ways to **treat and prevent disease**
- Test whether **mobile devices**, such as phones and tablets, can encourage healthy behaviors
- Help develop the **right drug** for the **right person** at the **right dose**

**WHY NOW?**

The **time is right** because:

- We have a greater understanding of human genes
- People are more engaged in healthcare and research
- We have the tools to track health information and use large databases
- Research technologies have improved

Follow the Initiative's progress and be one of the first to join this landmark effort.

[www.nih.gov/precision-medicine-initiative-cohort-program](http://www.nih.gov/precision-medicine-initiative-cohort-program)

# UN DOMAINE À FORTE COMPÉTITION INTERNATIONALE



- **L'application clinique est un objectif partagé** malgré des écarts de maturité significatifs
  - Applications en recherche clinique, besoin d'infrastructures pour la transposition vers le soin
  - Une fragmentation parfois observée entre domaines (cancer, maladies rares, ...)
  - Seul deux pays (Estonie et Slovénie) pratiquent le séquençage exomes avec un remboursement MAIS se sont des pays de taille modeste.
  - - centralisation des données
- **Le développement de filières économiques est un enjeu stratégique**

**En France : Quelle organisation mettre en place pour introduire la médecine génomique dans le parcours de soin ?**

# LETTRE DE MISSION DU PREMIER MINISTRE

Dans ce contexte, je vous demande, en tant que président de l'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé (AVIESAN), de déterminer, sous trois mois, les conditions nécessaires pour permettre que le séquençage du génome entier devienne réalisable en routine le plus rapidement possible.

Les travaux que vous mènerez devront :

- 1) déterminer la place du séquençage du génome entier ainsi que de l'exome entier dans la stratégie thérapeutique. Vous établirez le bilan qualitatif et quantitatif de leurs indications actuelles, et, en fonction des recherches en cours, les évolutions possibles pour les 10 prochaines années ;
- 2) établir le positionnement de la France en matière de recherche, analyser la prise en compte de ces nouvelles technologies dans le cadre des plans nationaux (plans cancer, maladies neurodégénératives, maladies rares, ..) et proposer les priorités à mettre en œuvre, en cohérence avec la stratégie nationale de recherche et la stratégie nationale de santé ;
- 3) évaluer les enjeux en matière d'innovation et les impacts potentiels en terme de valorisation et de développement économique, en prenant en compte à la fois les aspects technologiques et la question de la gestion et de l'analyse à grande échelle de bases de données, en y intégrant la dimension éthique ;
- 4) proposer un modèle médico-économique et industriel permettant de garantir l'équilibre financier de cette organisation, incluant des propositions de modalités pour la prise en charge par l'assurance maladie de l'acte médical de séquençage du génome entier.

Président d'AVIESAN  
Biopark  
8, rue de la Croix-Jarry  
75013 PARIS

matière de recherche, analyser la prise en compte de ces nouvelles technologies dans le cadre des plans nationaux (plans cancer, maladies neurodégénératives, maladies rares, ..) et proposer les priorités à mettre en œuvre, en cohérence avec la stratégie nationale de recherche et la stratégie nationale de santé ;

3) évaluer les enjeux en matière d'innovation et les impacts potentiels en terme de valorisation et de développement économique, en prenant en compte à la fois les aspects technologiques et la question de la gestion et de l'analyse à grande échelle de bases de données, en y intégrant la dimension éthique ;

4) proposer un modèle médico-économique et industriel permettant de garantir l'équilibre financier de cette organisation, incluant des propositions de modalités pour la prise en charge par l'assurance maladie de l'acte médical de séquençage du génome entier.

adations en matière d'organisation de la gestion et d'analyse des données. Vous devrez proposer une plateforme nationale ou un réseau de plateformes régionales pour évaluer les différentes solutions et proposer les modalités de mise en œuvre de la pratique médicale ainsi que pour la mise en œuvre de recommandations en matière de financement et au fonctionnement de l'infrastructure nationale.

l'expertise :

à travers notamment les « instituts de recherche » et les différents experts qui ont déjà mené des travaux de recherche dans ces domaines.

aspects médico-économiques ; et sur les questions relatives aux filières de recherche et de développement.

riels concernés et partenaires potentiels de la recherche et de l'innovation partenarial public-privé. Vous pourrez également solliciter l'expertise stratégique des industries de santé (CSIS) et des industries de la santé, aussi bien que les acteurs de la e-santé.

affaires sociales, de la santé et des droits de l'homme, de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique et du numérique avant de me livrer les conclusions de votre mission.

En vous remerciant de votre attention et de votre confiance, je vous prie de recevoir de ma meilleure considération.

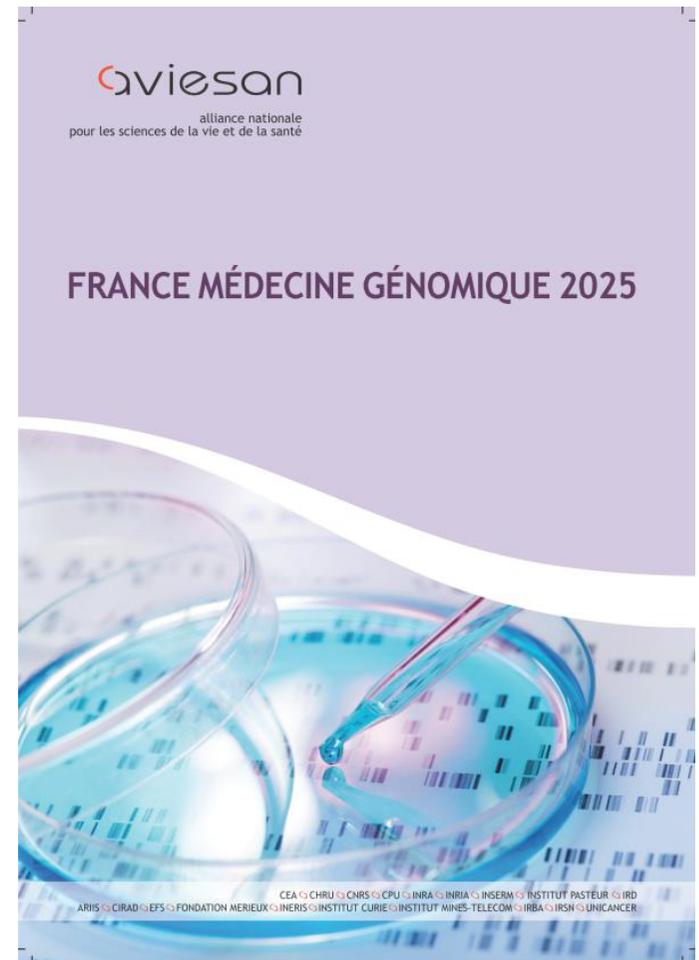


Manuel VALLS

# UN PLAN NATIONAL CO-CONSTRUIT

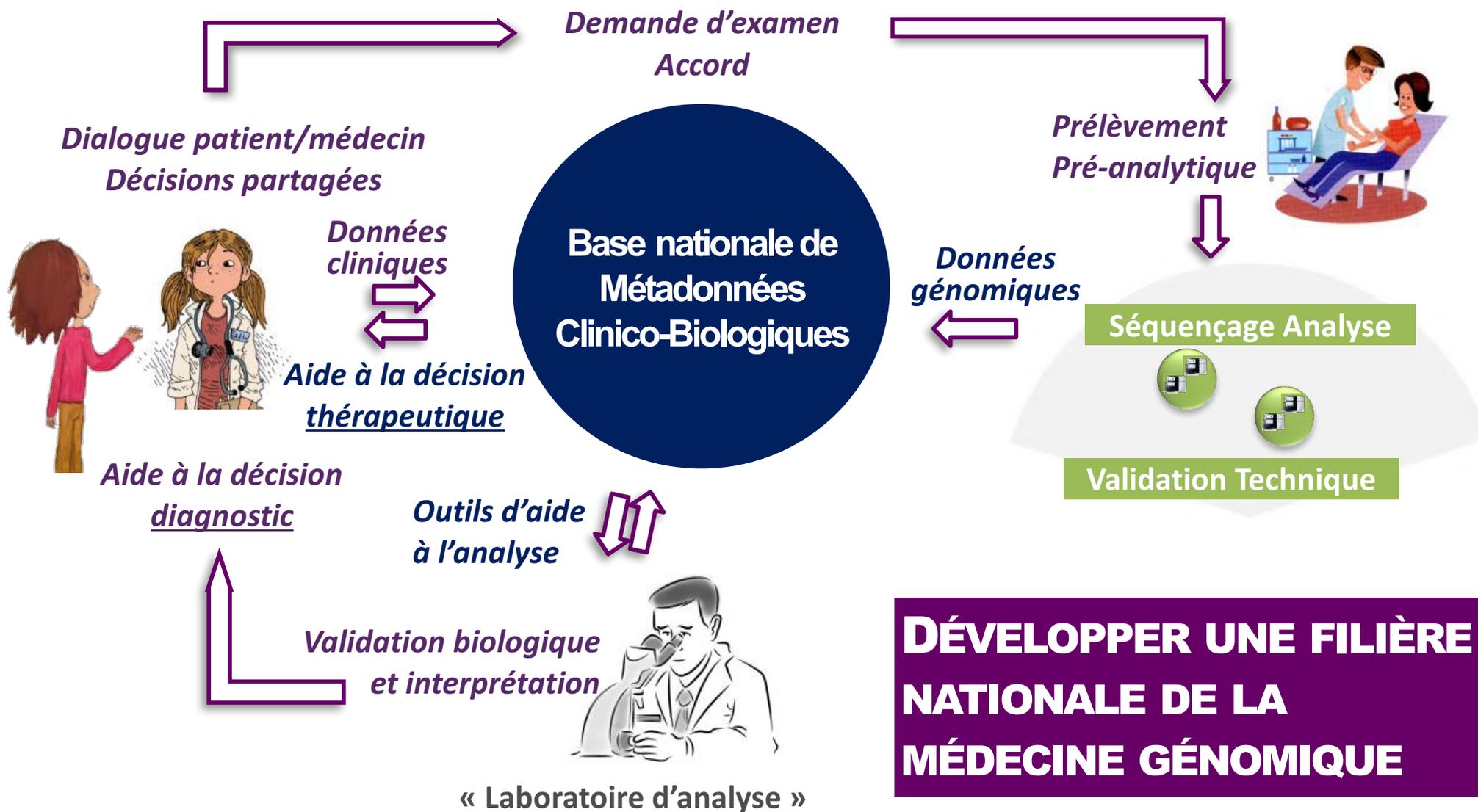
**Plus de 160 personnes mobilisés, pendant un an sous la présidence d'Aviesan,**

- **représentants institutionnels**
- **des compétences transversales des domaines de la recherche, de la santé, et de l'industrie,**
- **les agences de recherche et sanitaires,**
- **les administrations centrales des ministères,**
- **les industriels (Ariis, IT,...)**
- **la CNAM et l'HAS,**
- **le CGI,**
- **l'école d'économie de Toulouse,....**



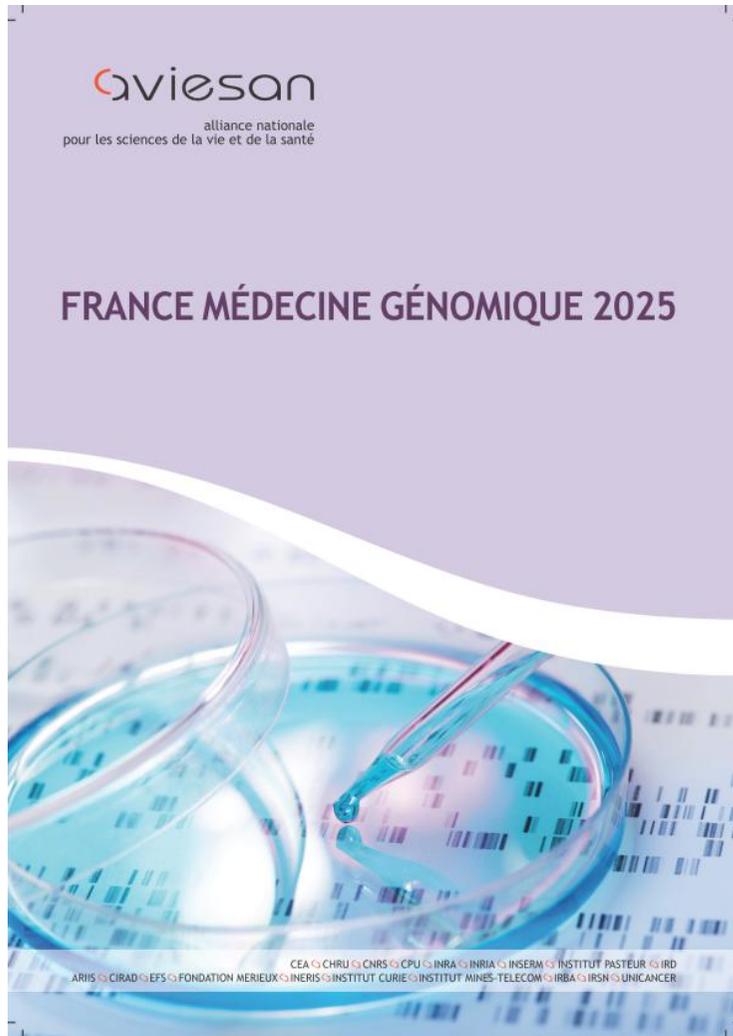
# AMBITION DU PLAN

## INTÉGRER LE SÉQUENÇAGE DANS UN PARCOURS DE SOIN GÉNÉRIQUE



**DÉVELOPPER UNE FILIÈRE  
NATIONALE DE LA  
MÉDECINE GÉNOMIQUE**

# ENJEUX



## Enjeux de santé publique

- Un accès égal au séquençage
- Modification du parcours et de l'organisation des soins (prise en charge, délais,...)

## Enjeux scientifique, technologiques et clinique

- Meilleure compréhension des pathologies
- Recherche clinique
- Développements technologiques
- Développement d'une expertise en sciences du calcul et des données

## Enjeux économiques

- Réduction des coûts du système de soin
- Développement d'une filière industrielle



# LE PLAN FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025 :

## 3 OBJECTIFS – 14 MESURES

- I. METTRE EN ŒUVRE LES INSTRUMENTS DU PARCOURS DE SOIN GÉNOMIQUE**
- II. ASSURER LA MISE EN ŒUVRE OPÉRATIONNELLE ET LA MONTÉE EN PUISSANCE**
- III. METTRE EN ŒUVRE LES OUTILS DE SUIVI ET DE PILOTAGE**

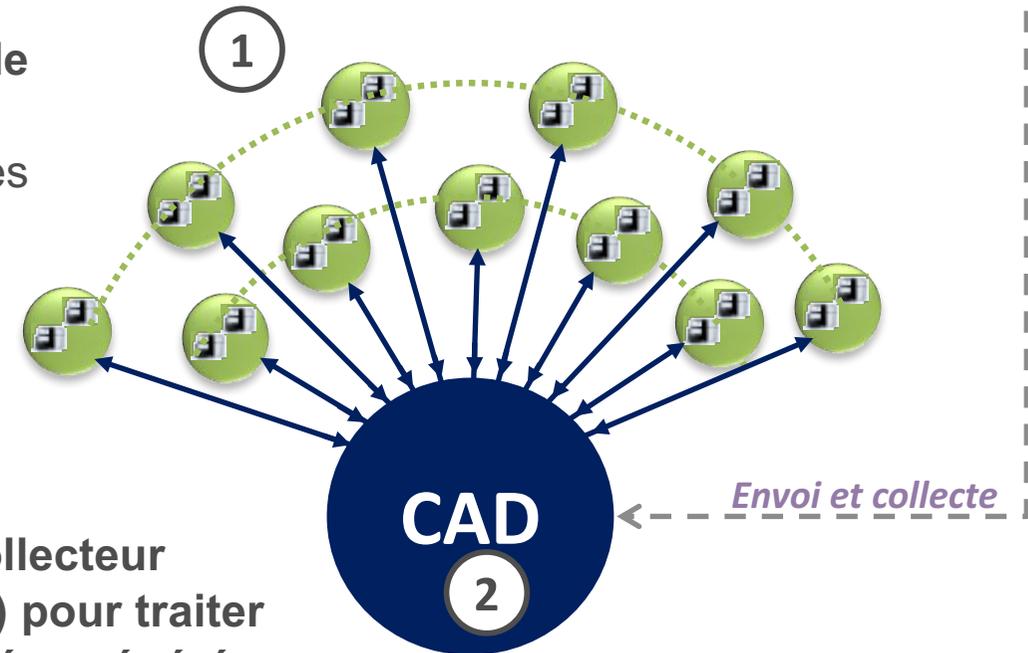


3

Mesure ③ - Permettre l'intégration et l'exploitation des données patients dans la parcours de soin

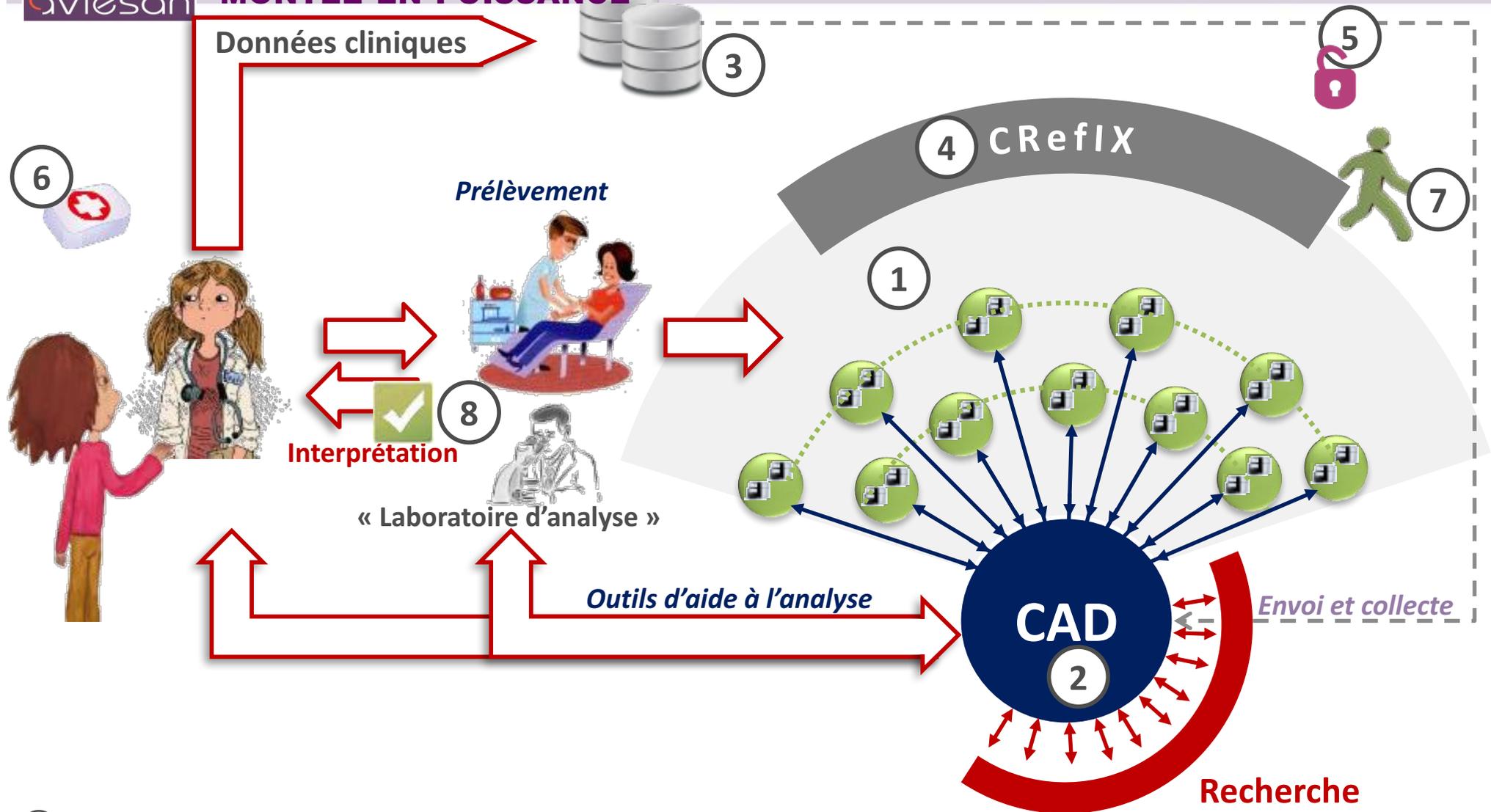
Mesure ① - se doter des capacité de séquençage en réseau

Création d'un réseau de 12 plateformes de séquençage très haut débit



Mesure ② - Création d'un « collecteur Analyseur de Données » (CAD) pour traiter et exploiter le volume de données généré

## OBJECTIF 2 - ASSURER LA MISE EN ŒUVRE OPÉRATIONNELLE ET LA MONTÉE EN PUISSANCE



- ④ Mettre en place un centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (CREFIX)
- ⑤ Lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires rencontrés sur le parcours
- ⑥ Mettre en place un dispositif d'évaluation et de validation des nouvelles indications
- ⑦ Disposer des nouvelles compétences
- ⑧ Garantir un parcours sécurisé et de qualité

➔ Assurer les développements technologiques et informatiques

### Mesure ④

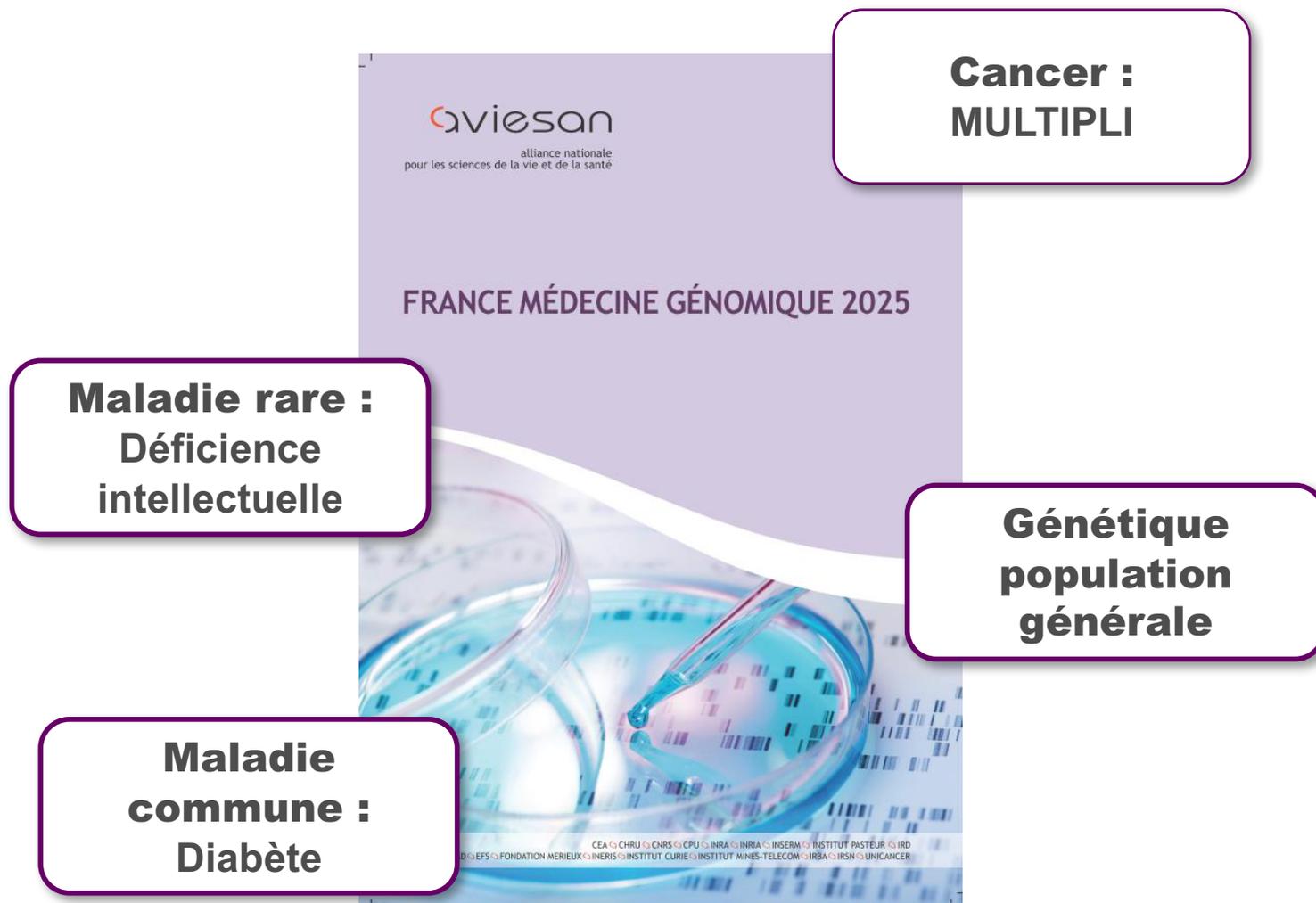


- Séquençage à partir de biopsies paraffine
- Séquençage à partir de biopsies liquide
- Séquençage à partir d'ADN plasmatique.
- Procédés de lecture longue
- Nouvelles technologies de séquençage
  
- Développements informatiques et bio-informatiques (cloud algorithme)
- Nouveaux moyens de calculs
- Réglementaire et éthique (consentement éclairé).
- Cryptage des données
- Calcul intensif dédié
- Moyens de calculs innovants

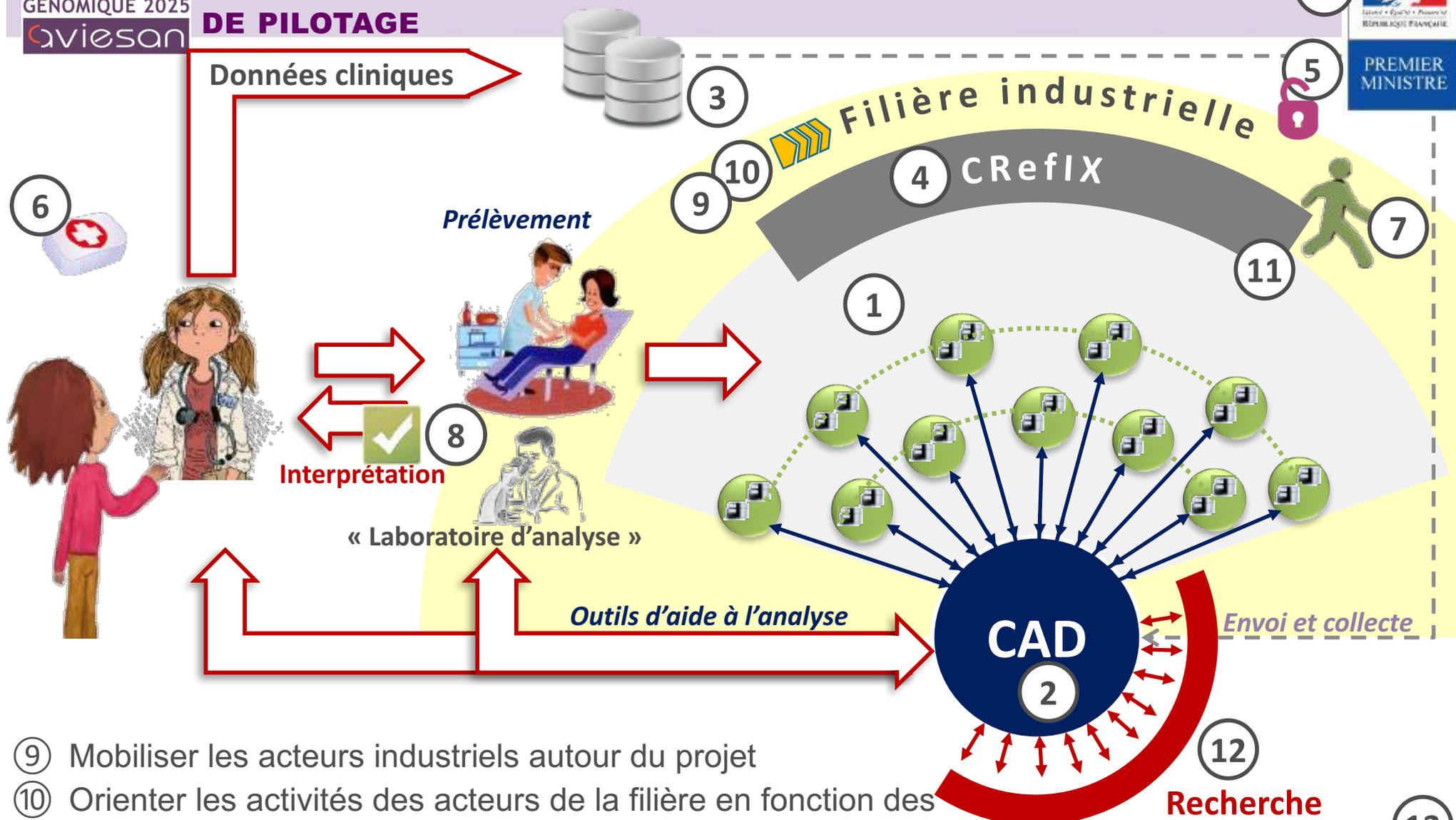
Développement des procédés et harmonisation des protocoles et méthodes

# LEVERS LES VERROUS DU PARCOURS DE SOINS GÉNOMIQUE

## 4 PROJETS PILOTES



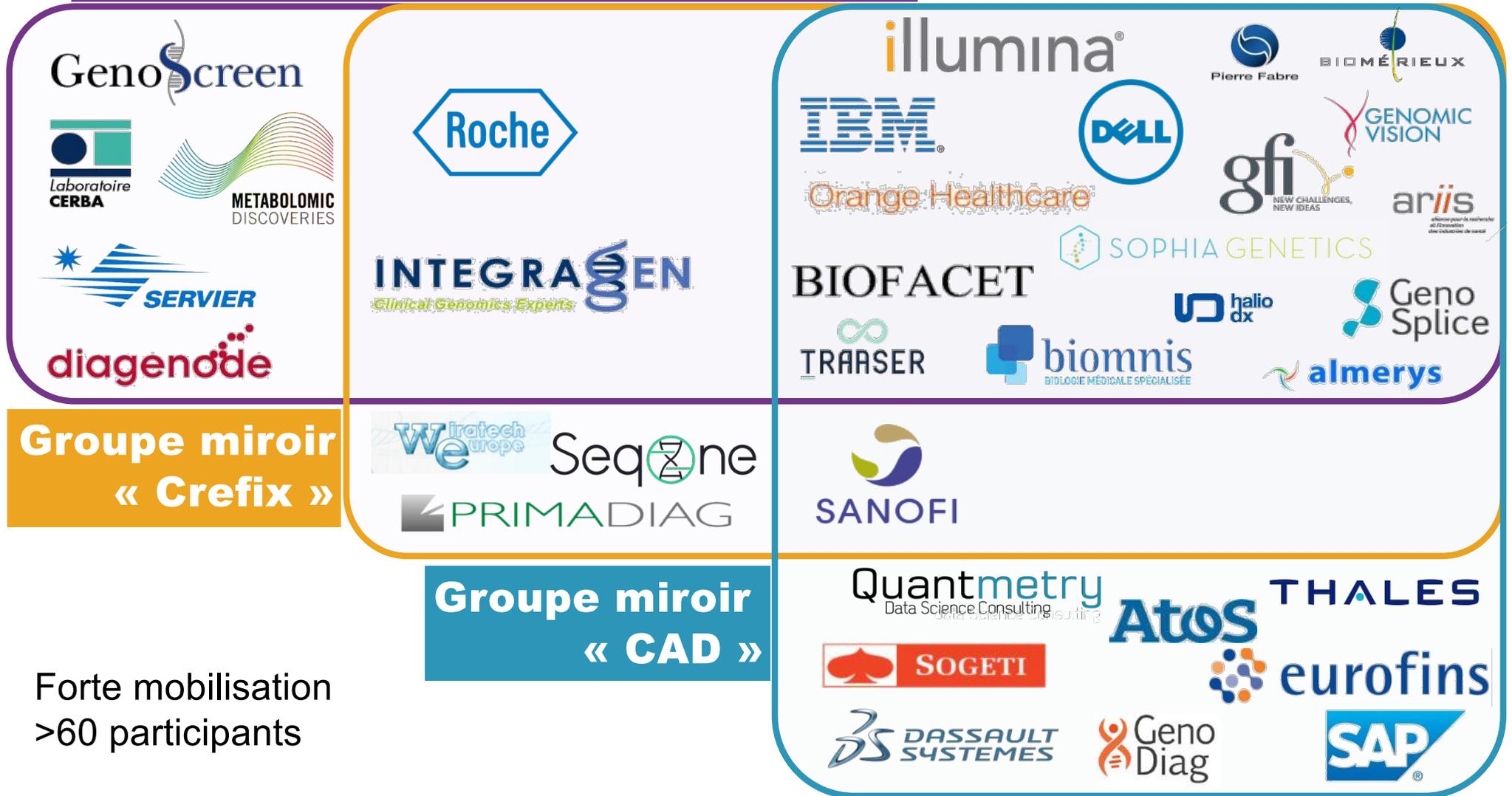
# OBJECTIF 3 - METTRE EN ŒUVRE LES OUTILS DE SUIVI ET DE PILOTAGE



- ⑨ Mobiliser les acteurs industriels autour du projet
- ⑩ Orienter les activités des acteurs de la filière en fonction des problématiques industrielles posées par le parcours de soin génomique
- ⑪ Assurer un suivi à l'échelle internationale du champ de la médecine génomique
- ⑫ Mettre en œuvre un programme dédié aux aspects médico-économiques
- ⑬ Organiser l'information, la consultation et l'implication des acteurs de la société
- ⑭ Gouvernance du plan



## Groupe miroir « Parcours de soins »



Forte mobilisation  
>60 participants

⇒ Construction d'une filière industrielle capable d'exporter les outils, services, standards développés

# ÉTHIQUE, RÉGLEMENTATION ET SOCIÉTÉ : AVANCEMENT

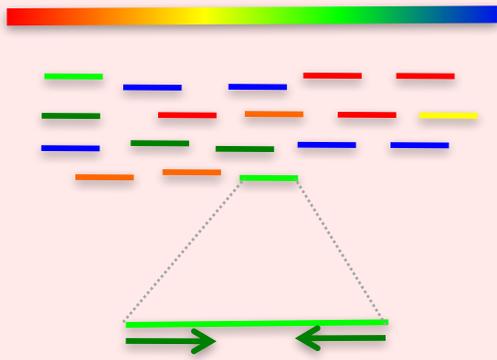


- ✓ **Saisine du CCNE**
- ✓ **Modalités de recueil des consentements ont été précisées dans le cadre des projets pilotes**
  - ➔ Modalités d'information dans le cadre des projets pilotes (mai)
  - ➔ Etat des lieux de la réglementation nationale et européenne en matière de données personnelles (Mai 2017)
  - ➔ Recommandations pour la conception du processus d'information et le recueil du consentement. (T4 2017)
  - ➔ Recommandations concernant le stockage et le traitement des données personnelles issues du séquençage (projets pilotes, plateformes, CREFIX et CAD) (T4 2017)
  - ➔ Organisation d'un colloque visant à sensibiliser et mobiliser la communauté SHS (fin 2017)

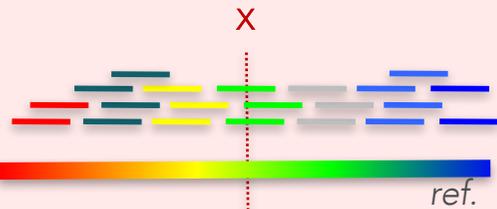
# Séquençage : des concepts aux données

## Concepts

Séquençage

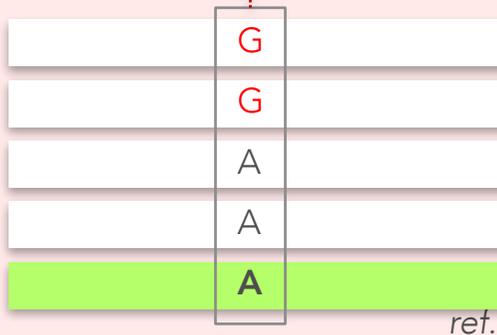


**Génome (WGS) ou Exome (WES) :** séquençage des **fragments** aléatoires d'ADN à partir de chaque extrémités, **reads**.



**Alignement** des *reads* sur un génome de référence. Chaque position du génome est lue X fois : **couverture X** (profondeur).

Appel



**Appel des variants**  
Positions où un nb statistiquement suffisant de bases diffèrent de la référence.

## Fichiers

**FASTQ.** Reads (séquence et qualité de séquençage)

**BAM.** Reads alignés sur la référence.  $\sim 2x >$  FastQ

**CRAM.** BAM compactés (perte d'information,  $2x >$ )

**Sliced-BAM.** BAM d'une région d'intérêt.

**VCF.** Variants (position, allèles observés, qualité)

## Tailles

(homme)

**Génome**  $\sim 3 \cdot 10^9$  bases

**Exome**  $\sim 60 \cdot 10^6$  bases (2% génome)

**Fragment** :  $\sim 500$  bases

**Read** :  $\sim 100$  bases

**Couverture**

- WGS de 10 à 100 X
- WES de 10 à 1000 X

**FASTQ / BAM**

- WGS-50X:  $\sim 150/300$  Gb
- WES-250X:  $\sim 15/30$  Gb

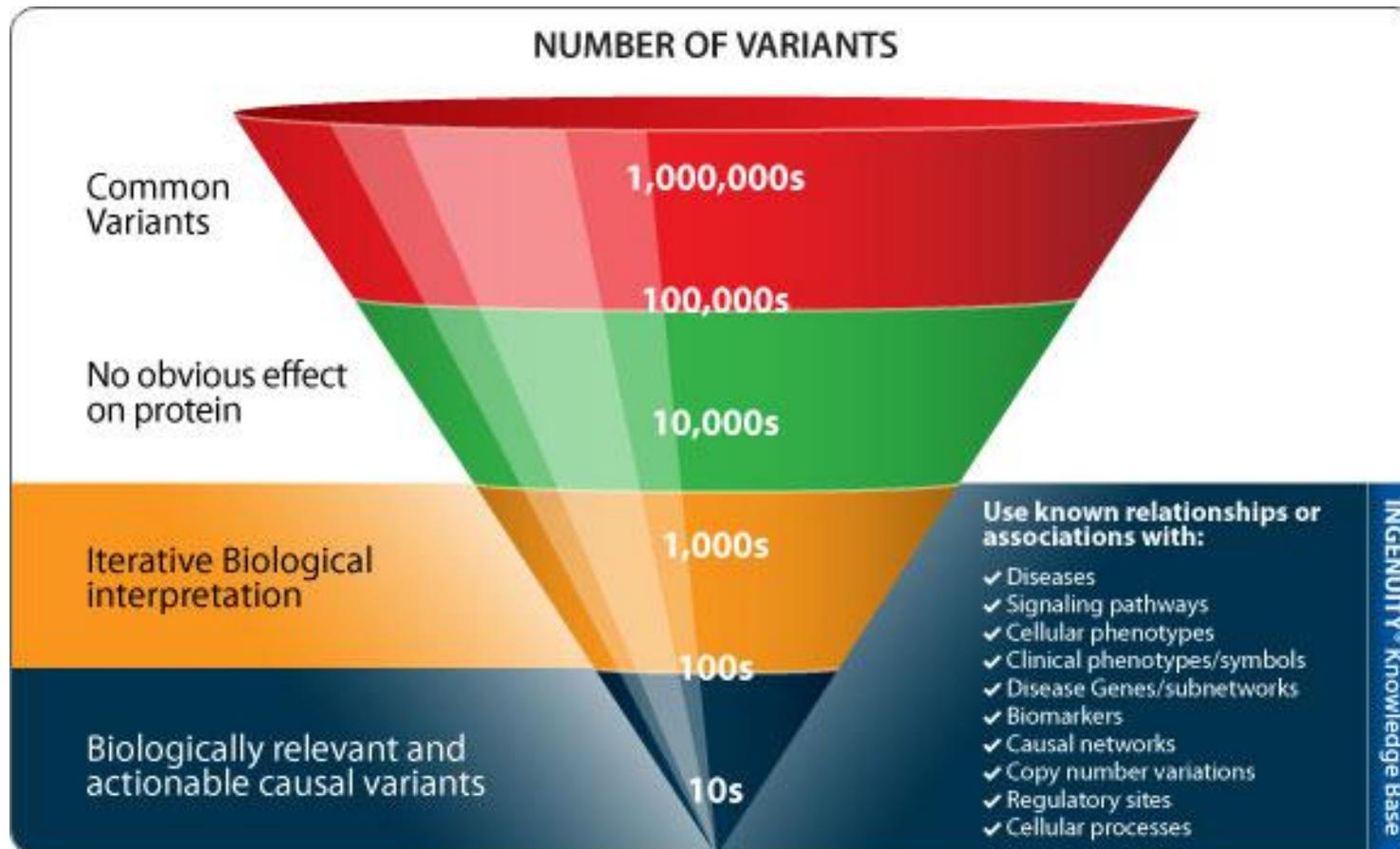
**Nombre de variants**

- Somatique (cancer)
  - WGS :  $\sim 5000$
  - WES :  $\sim 100$
- Constitutionnel (SNP)
  - WGS :  $\sim 3 \cdot 10^6$
  - WES :  $\sim 2 \cdot 10^4$

**VCF**

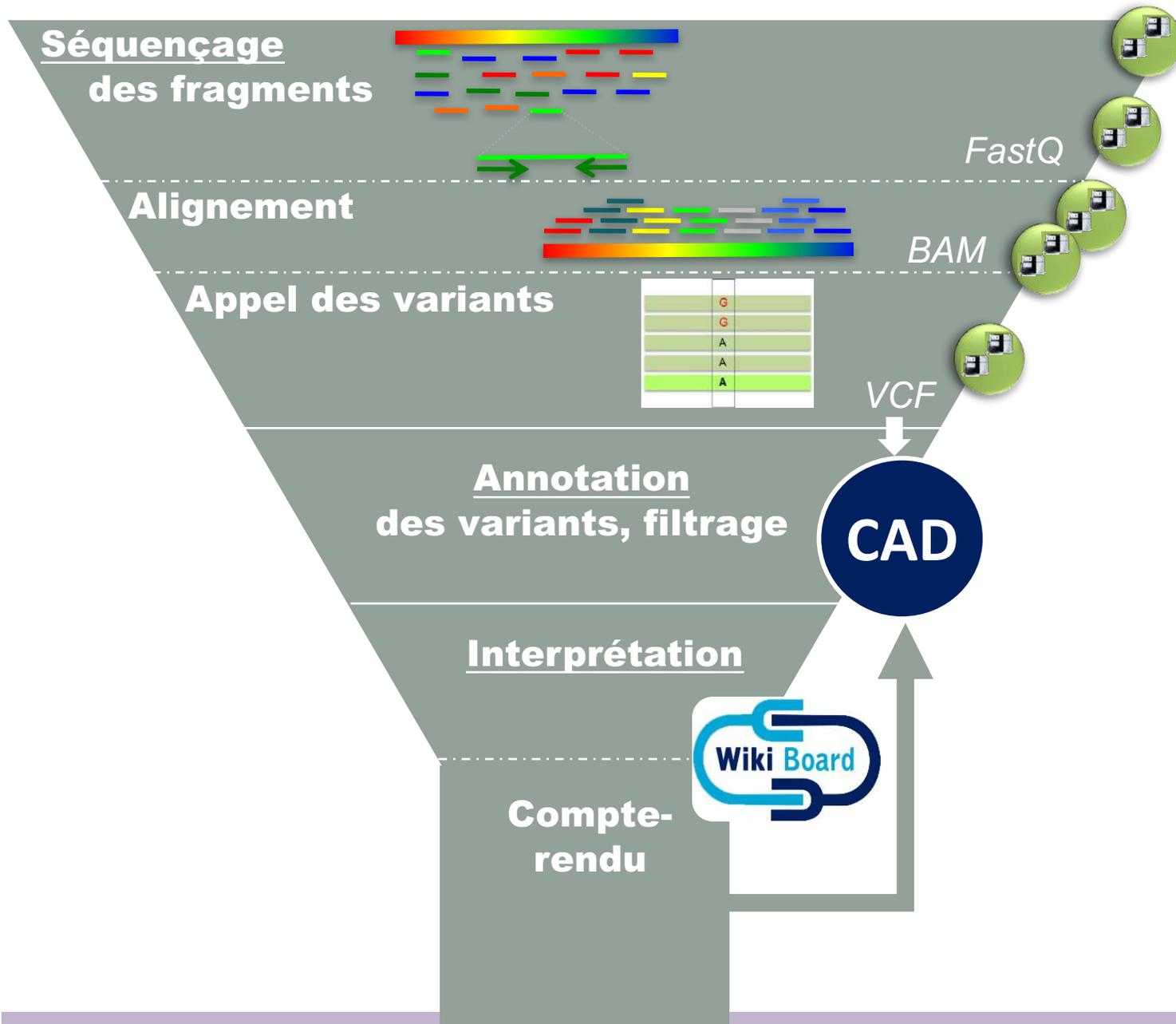
- Somatique (cancer):  $\sim 50$ Kb à 1Mb
- Constitutionnel (SNP)  $\sim 300$ Mb

# LE CHALLENGE DES ÉTUDES NGS : IDENTIFIER LES VARIANTS GÉNÉTIQUES PERTINENTS



- Filtrage et annotation des variants sont nécessaires
- La première étape de filtrage basée sur les fréquences alléliques est une étape clé

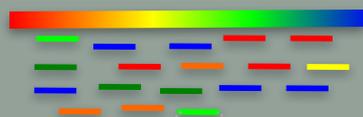
# DU SÉQUENÇAGE À L'INTERPRÉTATION



# DU SÉQUENÇAGE À L'INTERPRÉTATION

## Séquençage

des fragments



## Alignement



FastQ

BAM

## Appel des variants

G
G
A
A

VCF

## Annotation des variants, filtrage

CAD

## Interprétation

Wiki Board

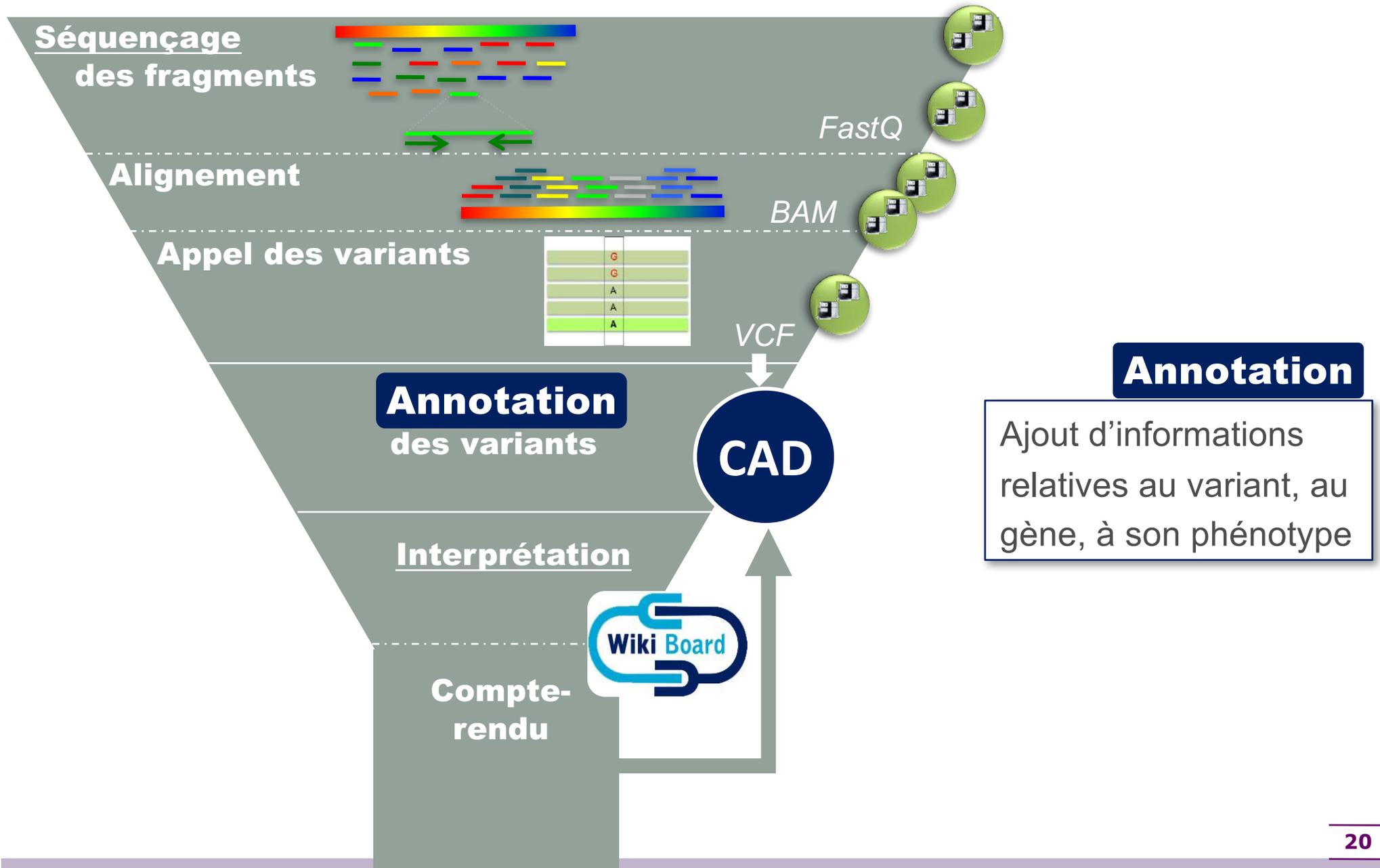
Compte-  
rendu

- Niveau 0 :**
- Sécurité, outils de stockage et d'archivage des bases de données, calcul

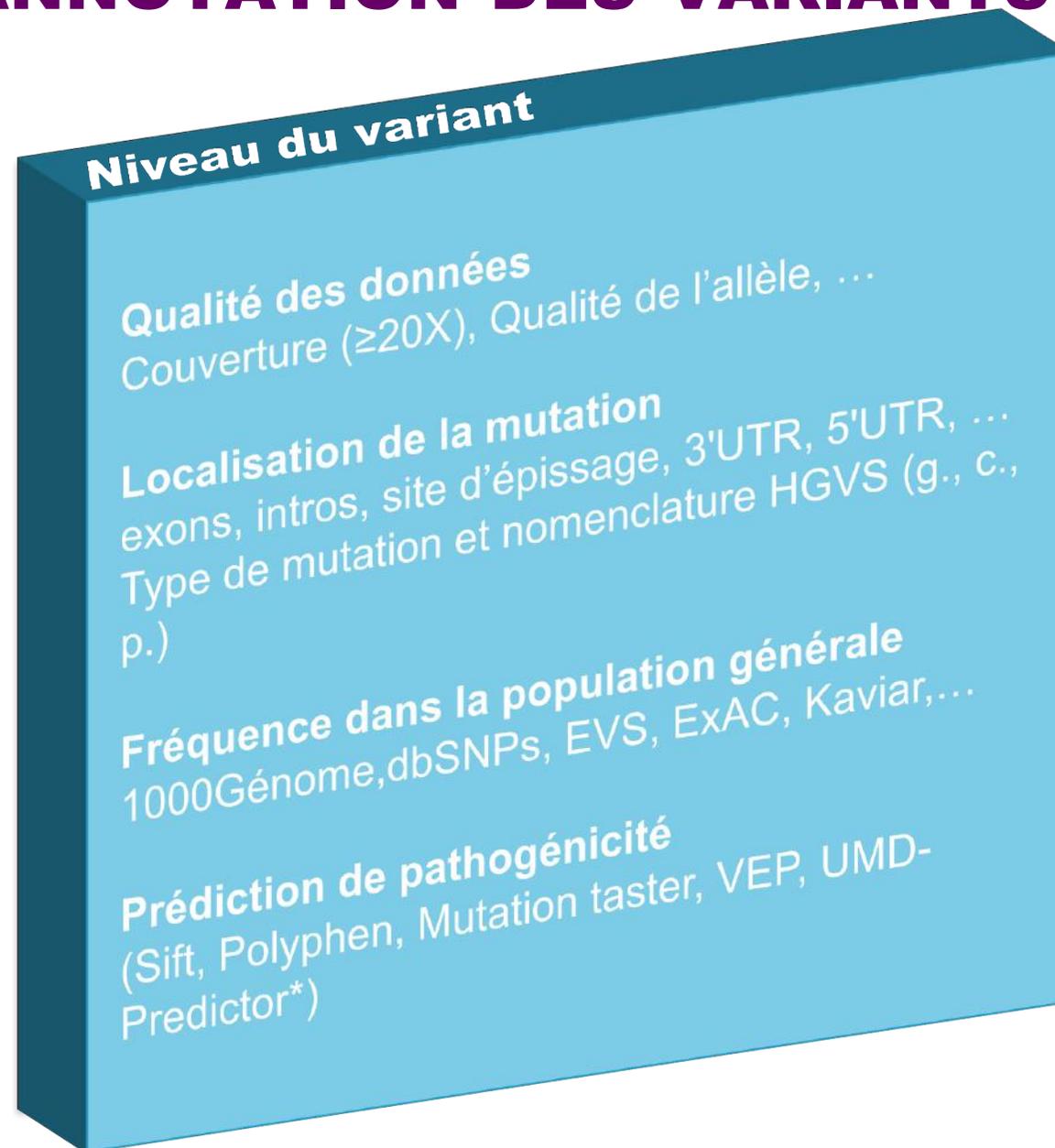
- Niveau 1 :**
- Acquisition des variants**
- Gestion/ suivi
  - Contrôles qualité
  - Alignement des variants
  - Appels de variants
  - Gestion workflow

**Des outils logiciels à standardiser, industrialiser et valider réglementairement**

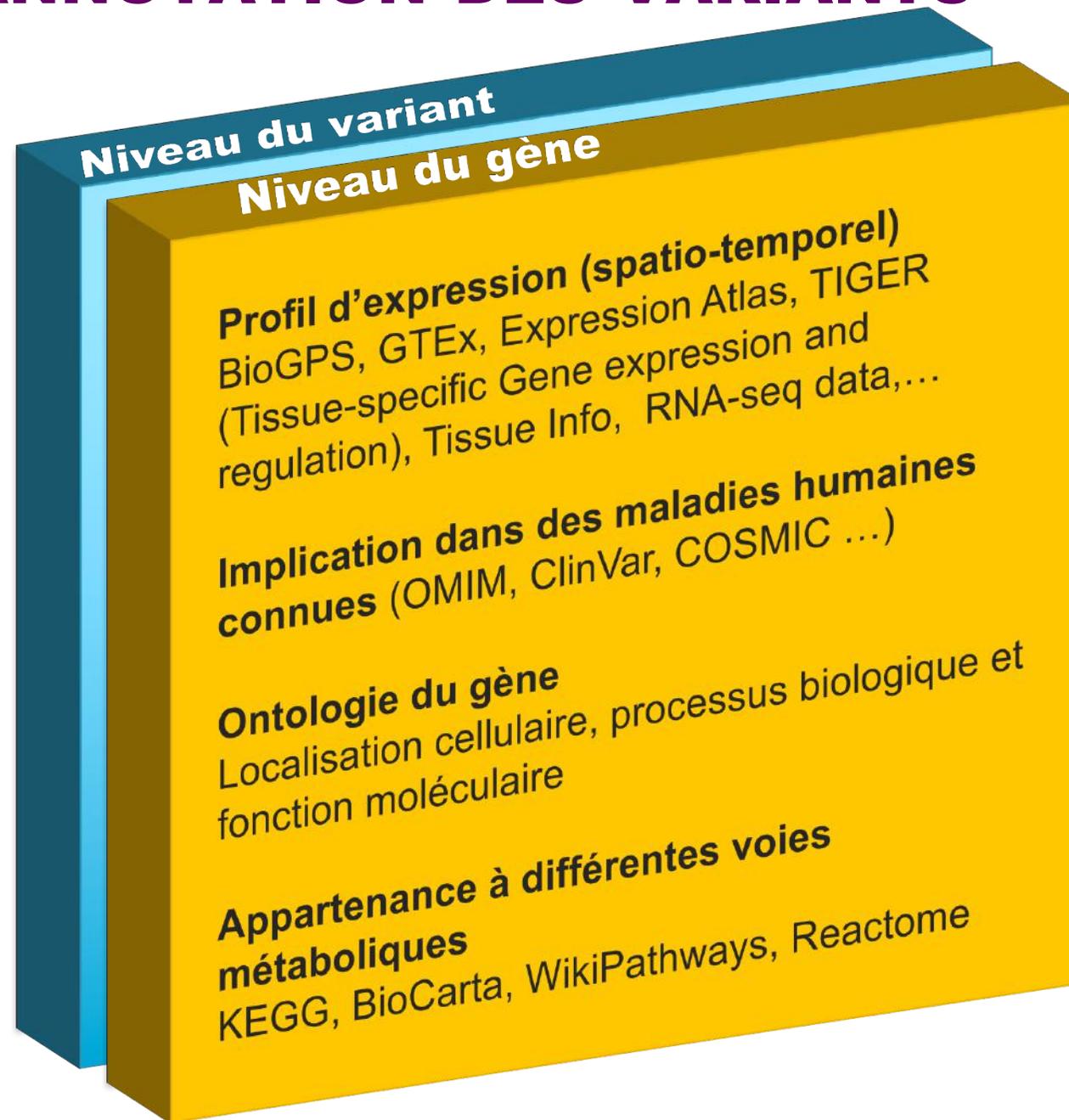
# DU SÉQUENÇAGE À L'INTERPRÉTATION



# LES DIFFÉRENTS NIVEAUX D'ANNOTATION DES VARIANTS



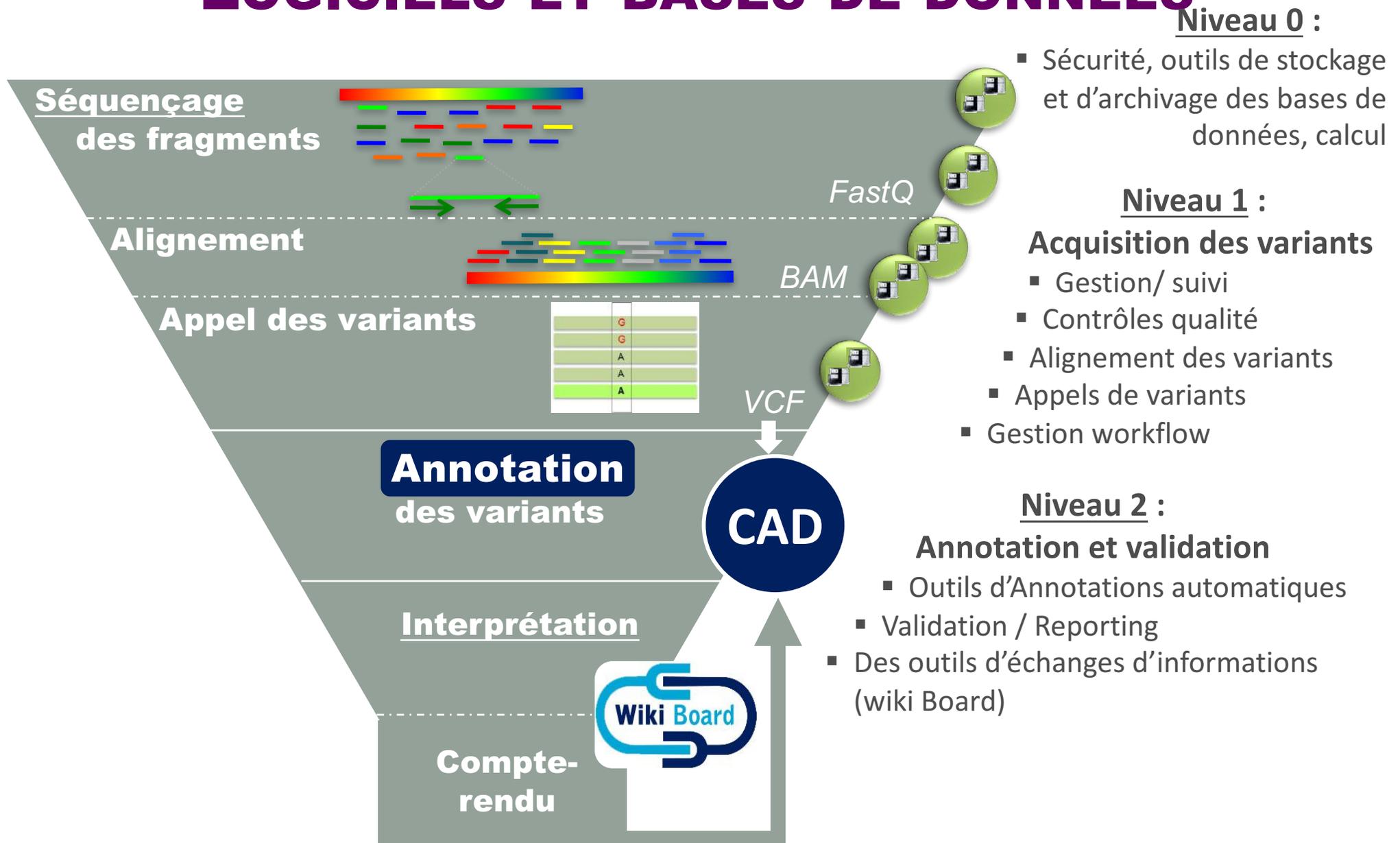
# LES DIFFÉRENTS NIVEAUX D'ANNOTATION DES VARIANTS



# LES DIFFÉRENTS NIVEAUX D'ANNOTATION DES VARIANTS

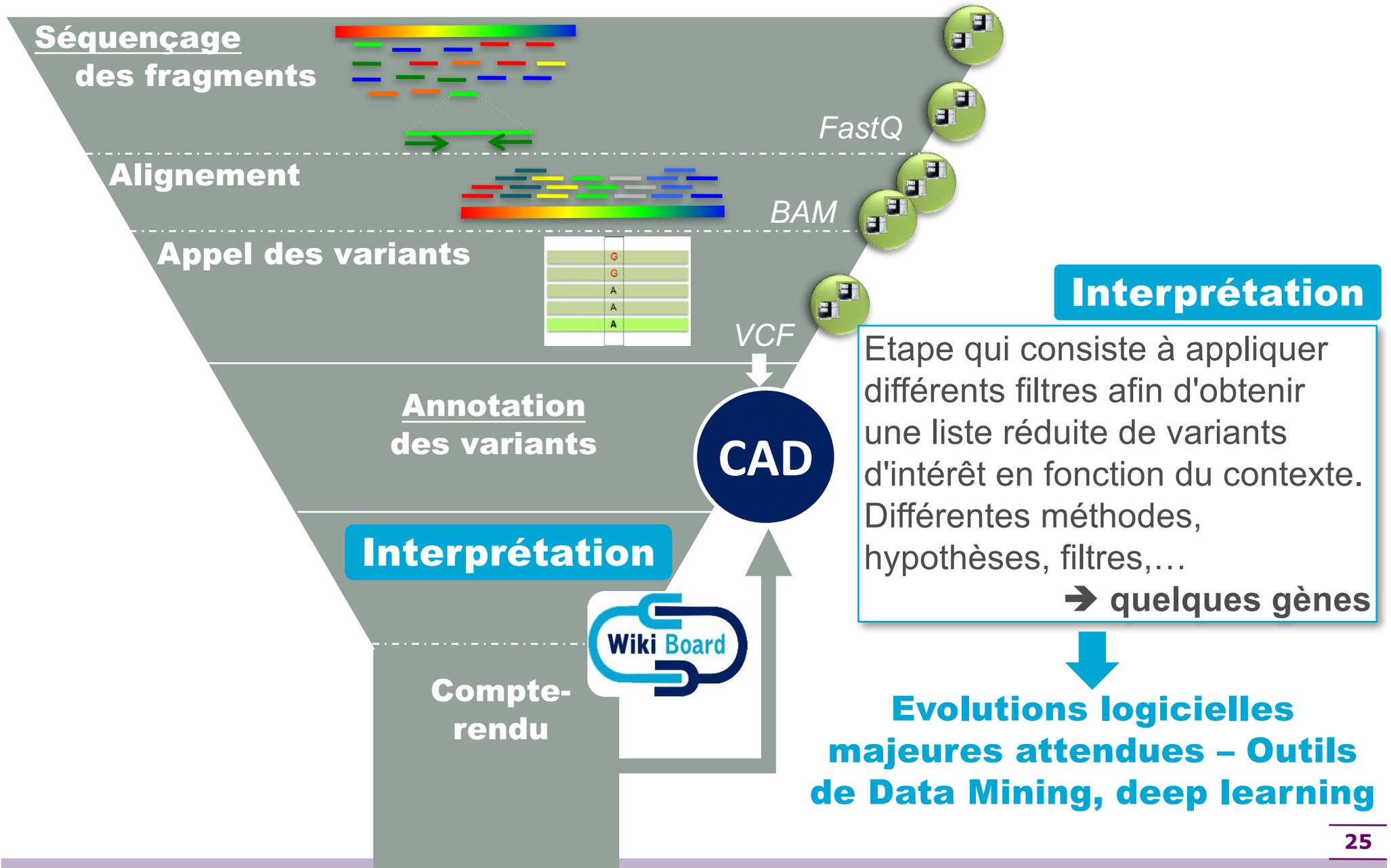


# DU SÉQUENÇAGE À L'INTERPRÉTATION : LOGICIELS ET BASES DE DONNÉES

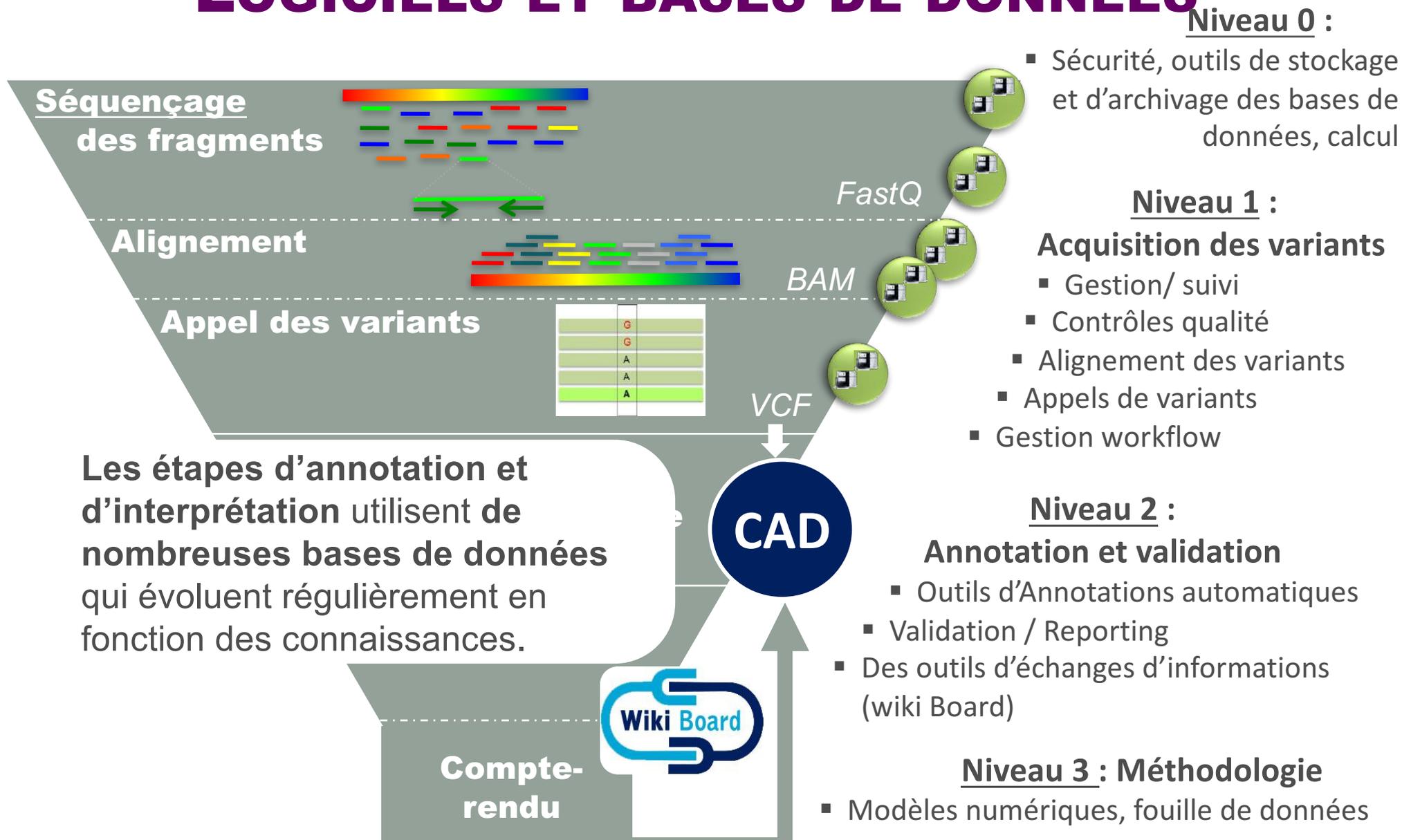


**Des outils logiciels pour l'annotation automatique et des bases de données en constante évolution, dont aucune n'est exhaustive**

# DU SÉQUENÇAGE À L'INTERPRÉTATION



# DU SÉQUENÇAGE À L'INTERPRÉTATION : LOGICIELS ET BASES DE DONNÉES

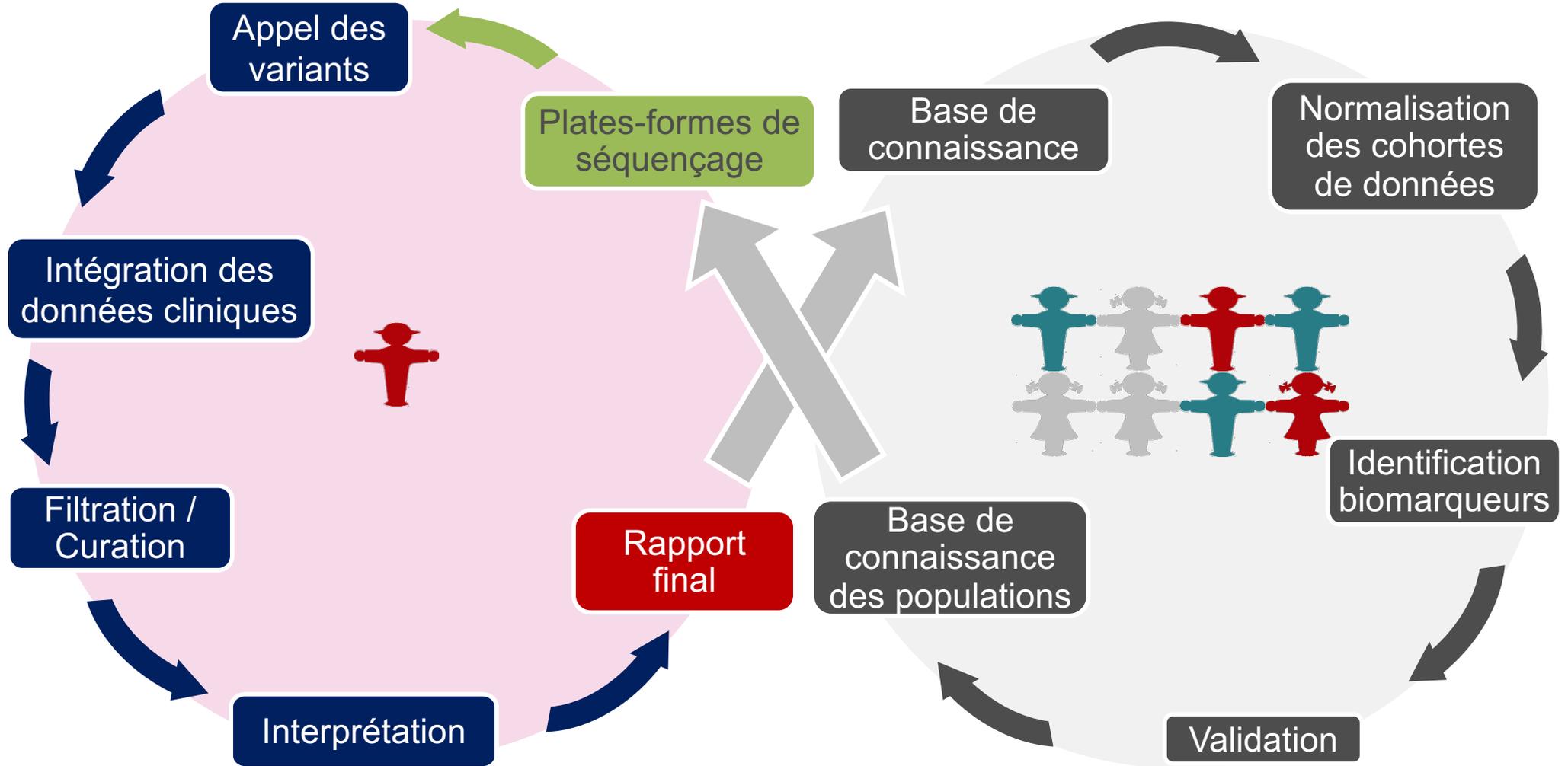


Les étapes d'annotation et d'interprétation utilisent de nombreuses bases de données qui évoluent régulièrement en fonction des connaissances.

**Conservation des bases de données, des outils d'annotation et des filtres utilisés pour l'élaboration d'un compte rendu (Versionning)**

# LES APPORTS DE LA MÉDECINE GÉNOMIQUE

## Bénéfice des big data dans le contexte du soin



### Soin

Améliorer le soin sur la base des connaissances des cohortes

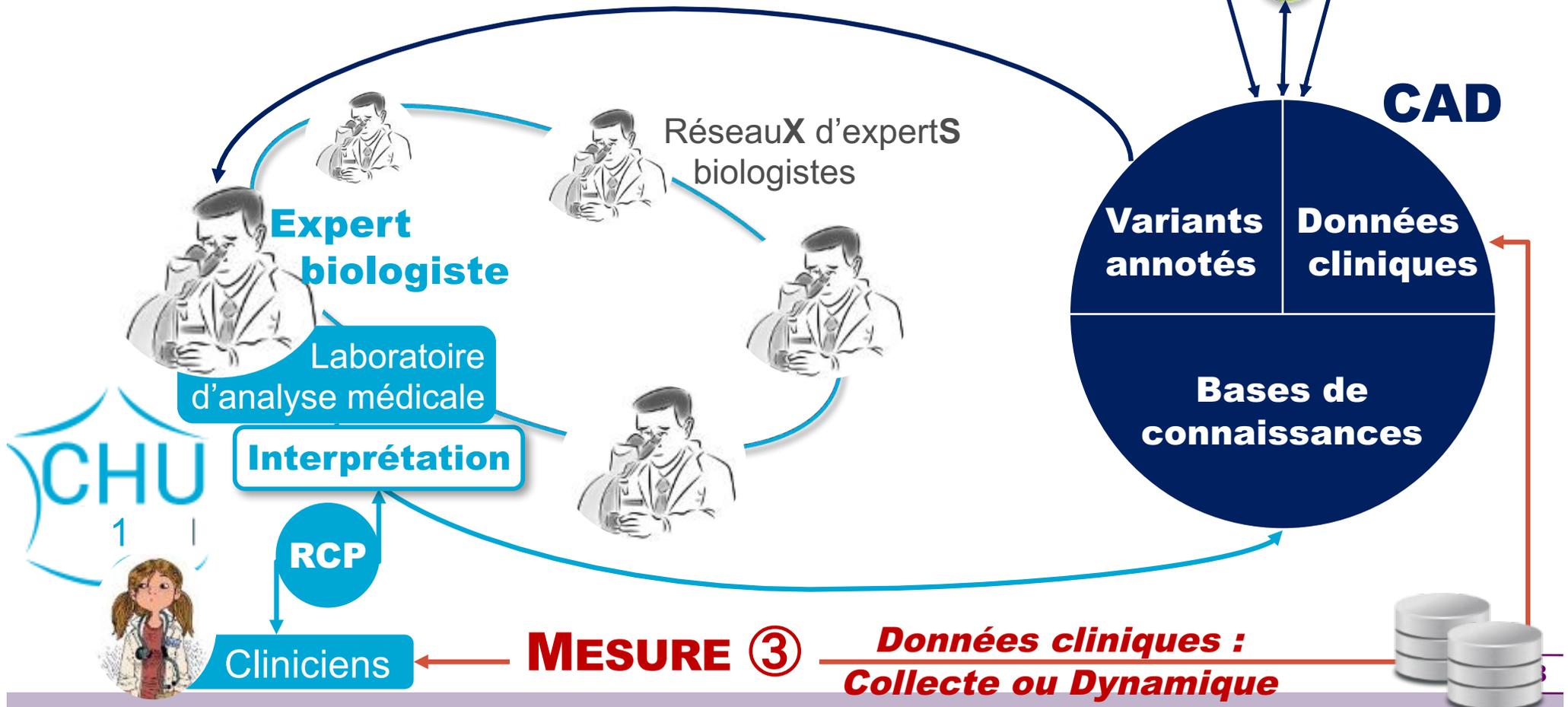
### Recherche clinique

Accroître la recherche translationnelle par l'enrichissement des bases de données

# LE CAD DANS LE PARCOURS DE SOINS

- Contribuer à augmenter la valeur pronostic de l'interprétation,
- Aider à la décision le long du parcours de soins

- Collecte et annotations des données génomiques
  - Association avec les données cliniques
  - Bases de connaissances
  - Méthodes d'analyses, calcul associé aux grands volumes
- puissance statistique



# CONTRAINTE RÉGLEMENTAIRE

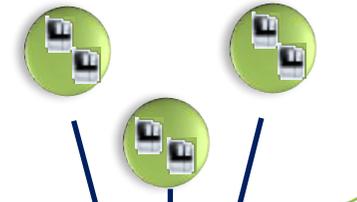
① Données personnelles dans le cadre soin et dans le cadre recherche

## CNIL.

② Laboratoire d'analyse médicale



Plates-formes de séquençage



Données génomiques

Données soins  
Données cliniques

③ Réglementation en matière de diagnostic génétique

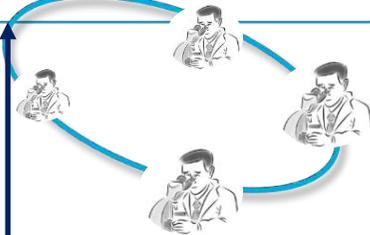
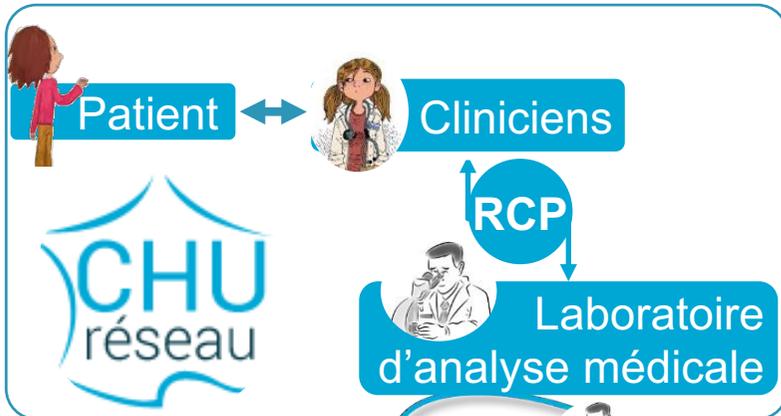


CAD



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

④ Logiciels d'aide à la décision



## ➔ Proposer des services à...

### Services aux patients

- Consentement, Accès aux données



### Services aux industriels

- Faisabilité d'essais cliniques génotype spécifiques
- Assistance au recrutement de patients
- Pharmacogénétique : études longitudinales



### Autres services

- Accueil et/ou Interconnexion aux autres bases de données
- Accompagnement méthodologiques
- Outils d'analyses permettant d'intégrer d'autres données omiques

## CAD

### Base nationale de Métadonnées Clinico-Biologiques

### Services à la recherche- TGIR

- Recherche en biologie : analyses croisées de différentes pathologies, accès à une extraction des données brutes
- Recherche clinique : études virtuelles, validation tests compagnons, biomarqueurs, Validation d'hypothèses thérapeutiques, ...
- Recherche en épidémiologie
- Recherche en sciences de la donnée et du calcul



### Services à la clinique

- Outils d'aide à la décision thérapeutique
- Outils d'aide à l'analyse, Outils de comparaison
- Formation manipulation de données



« Laboratoire d'analyse »

# Plan France médecine génomique 2025 – Relations Internationales

- **Global Alliance for Genomic and Health**
- **Genomics England, 23 février**
- **EBI**
- **IC-Permed** (Executive board)
- **Génome Quebec**



# MERCI DE VOTRE ATTENTION