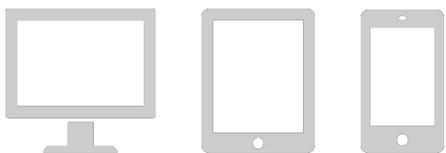


Colloque 2021 - “La génétique”

2^e webinar
**POPGEN : un exemple de
projet de séquençage en
population générale**

Emmanuelle GENIN



Webinaire - 10 h -
25 juin 2021



Contexte

Le plan

France

Médecine

Génomique

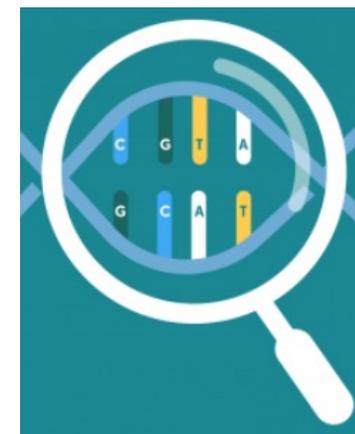
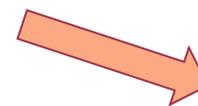
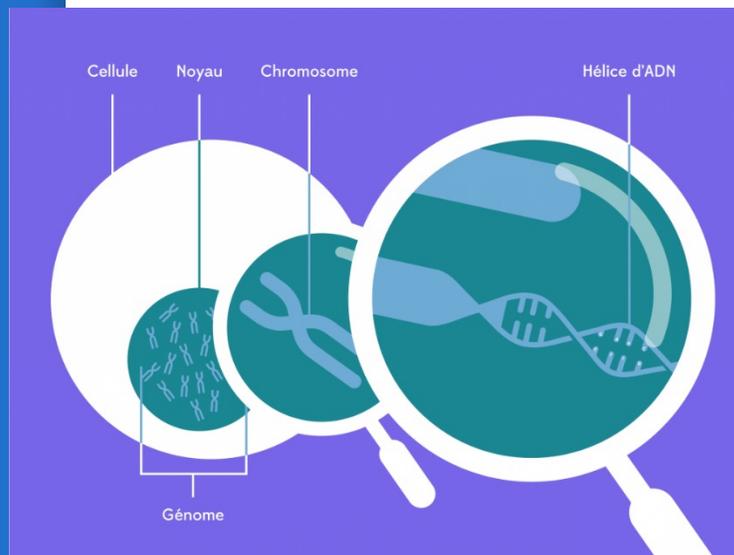
2025



- **Avril 2015 : Demande du Premier ministre à Aviesan**
Examiner la mise en place, et la prospective sur 10 ans, des conditions de l'accès au diagnostic génétique dans notre pays
- **22 Juin 2016 : Plan FMG2025**
Introduire le séquençage du génome des patients dans le parcours de soins
- **3 projets pilotes** pour tester la fonctionnalité et la cohérence du parcours de soins incluant le séquençage
- Cancer, Déficience intellectuelle et diabète atypique -
- **1 projet pilote en population générale : POPGEN**

Contexte Séquençage du génome

Le **génom**e est l'ensemble du matériel génétique contenu dans les cellules sous la forme de chromosomes constitués d'**ADN**.



Nucléotides

A Adénine

C Cytosine

T Thymine

G Guanine

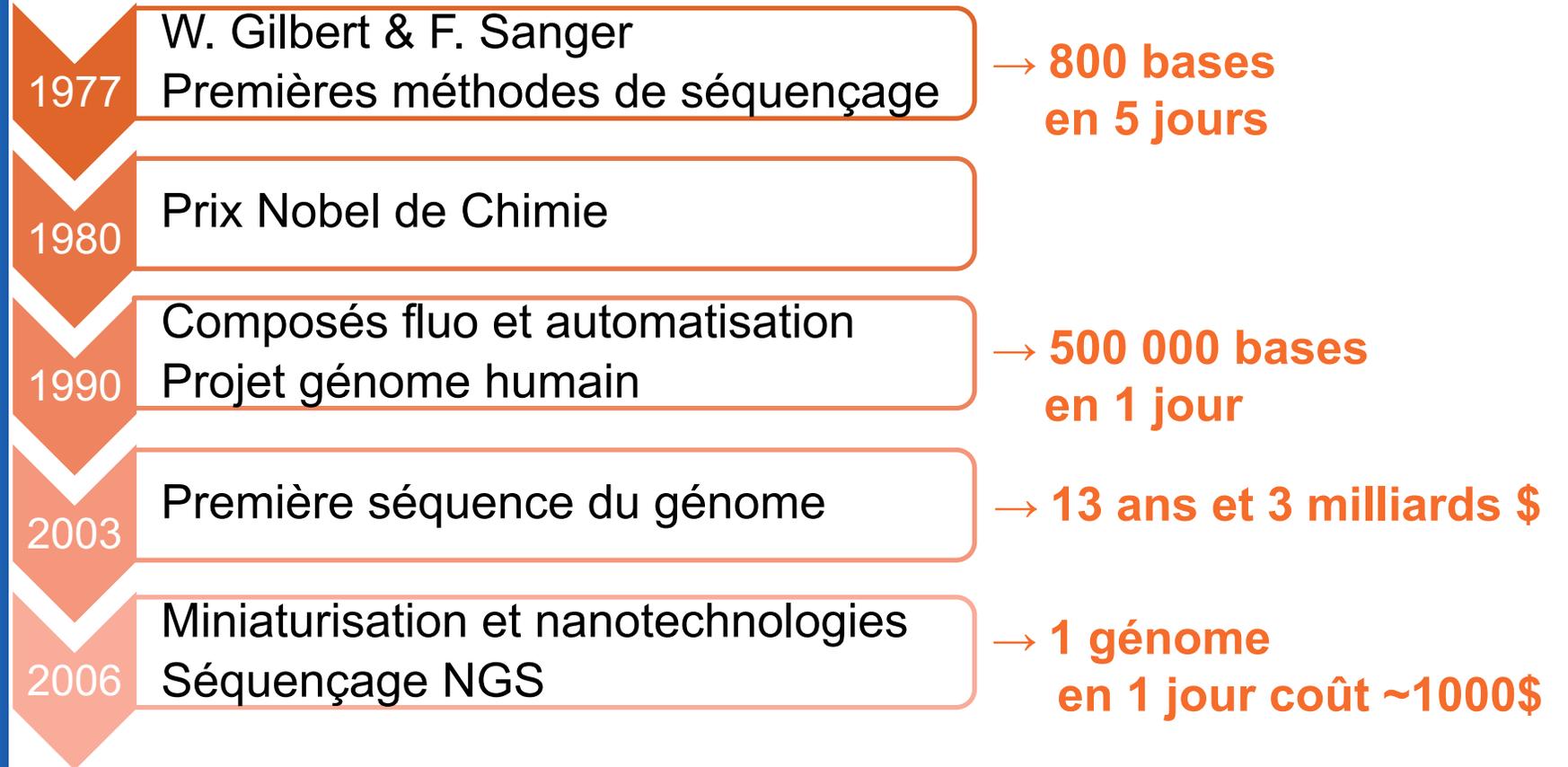
CGTATTGGTTCAAGTAATTCTCCTGCCTCA

Séquençage = lire la succession de nucléotides (séquence)

Le génome humain = 3.2 milliards de nucléotides

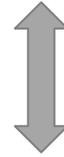
Contexte

Séquençage du génome

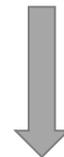


Interprétation du séquençage

Séquence d'un individu
CGTATTGGTTCAAGTAATTCTCCTGCCTCA



Séquence de référence
CGCATTAGTTCAAGTAATTCTTCCGCCTCA



Identification

Variants génétiques

CGTATTGGTTCAAGTAATTCTCCTGCCT_A

Interprétation



Pathogène

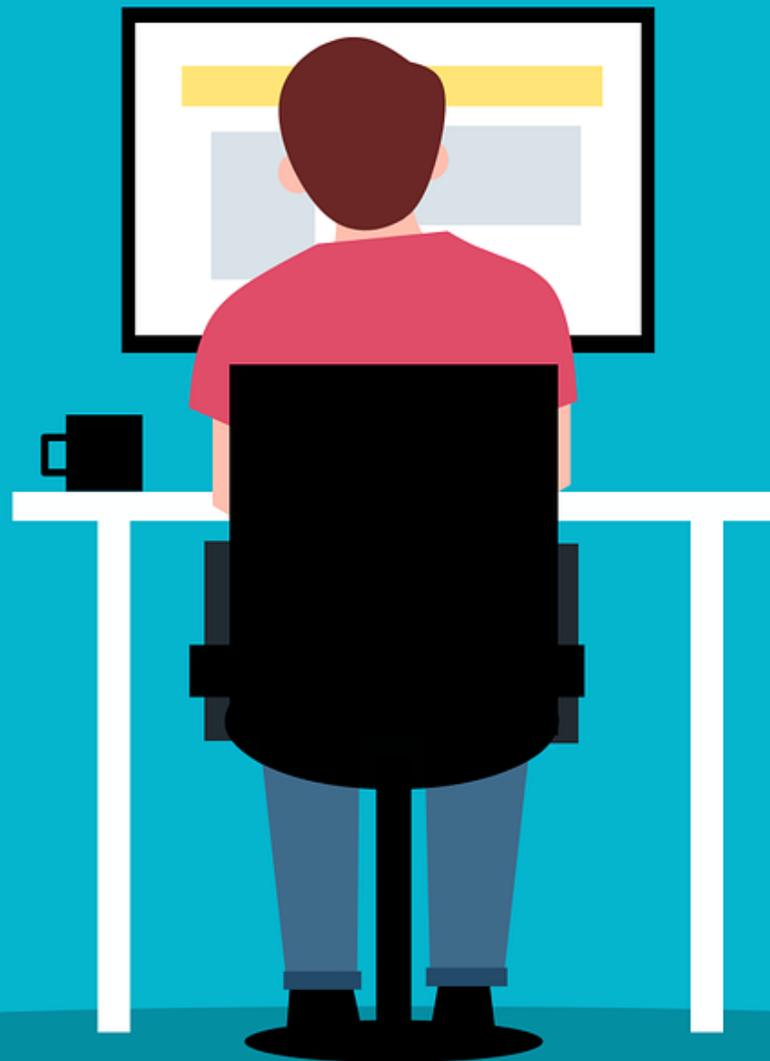
Neutre

QUIZZ 1

Variabilité du génome humain

A votre avis,
entre 2 individus,
sur quel pourcentage du génome
trouve-t-on des différences ?

- A- 10%
- B- 1%
- C- 0.1%
- D- 0.01%



0.1%

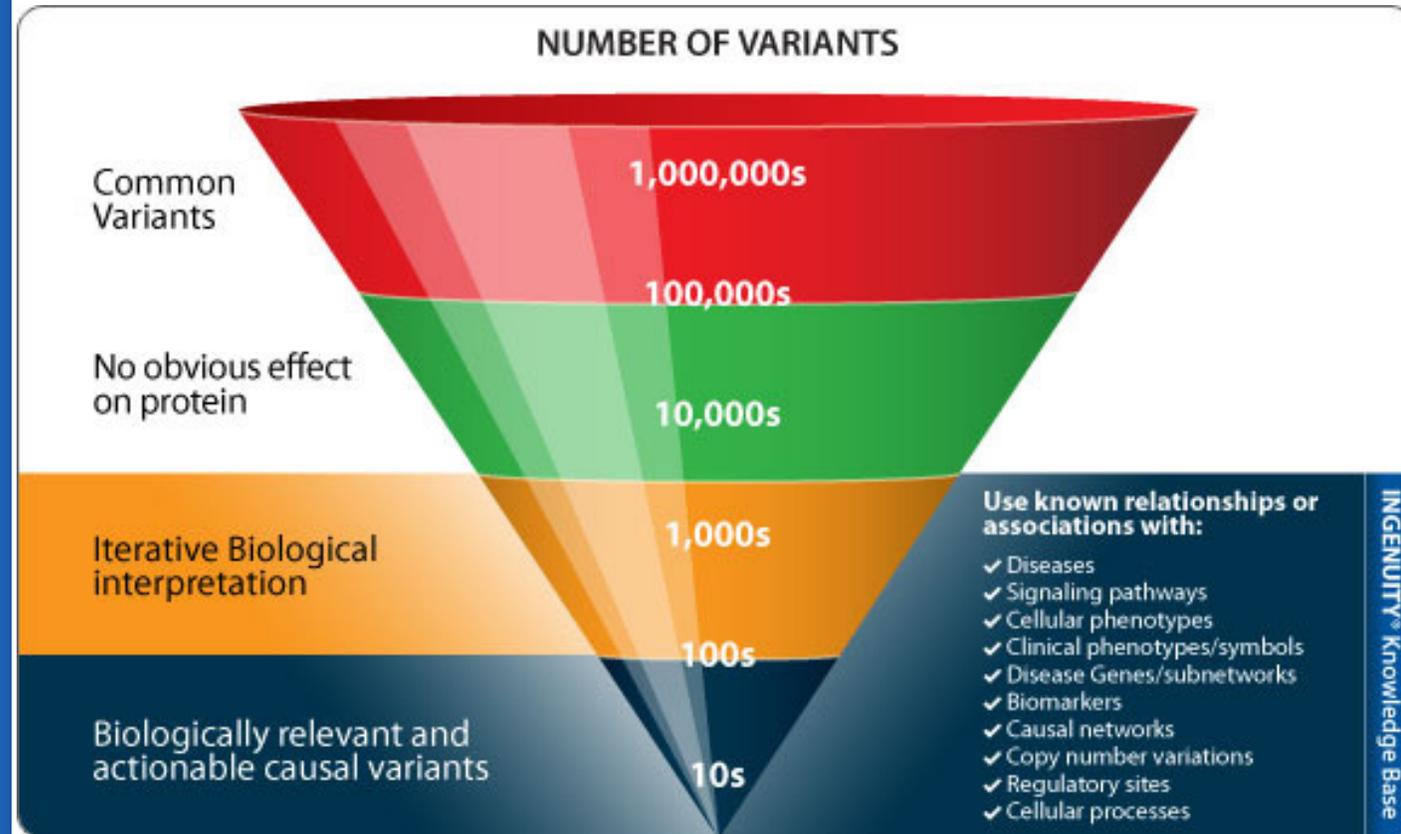
du génome montre des différences entre deux individus

3 millions

de différences entre les génomes de deux individus

Interprétation des variants

Filtrage des variants



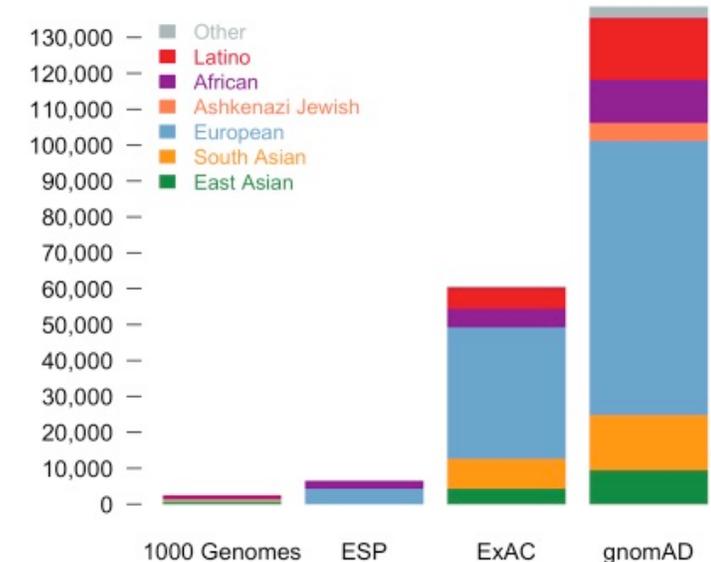
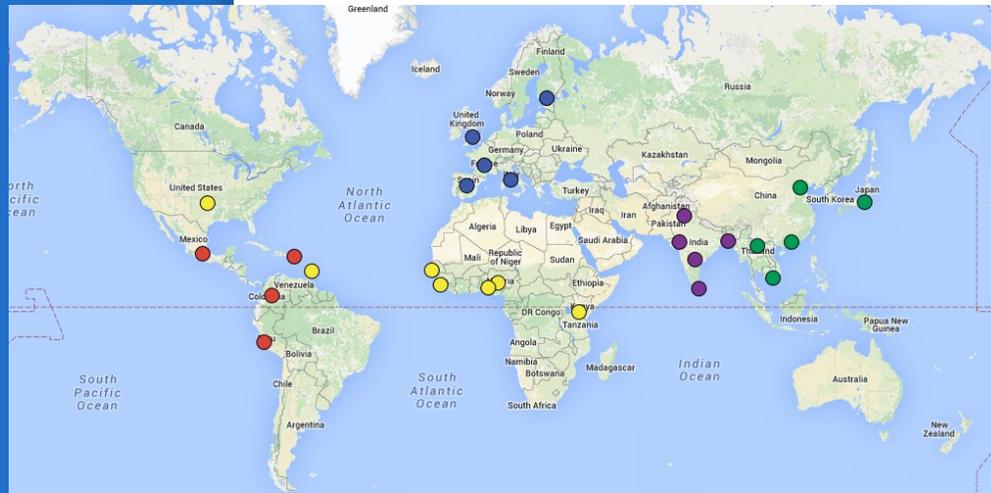
Connaître les variants et leurs fréquences dans la population française

Le filtrage des variants fréquents en population

Des bases de données sur la variabilité génétique dans la population générale

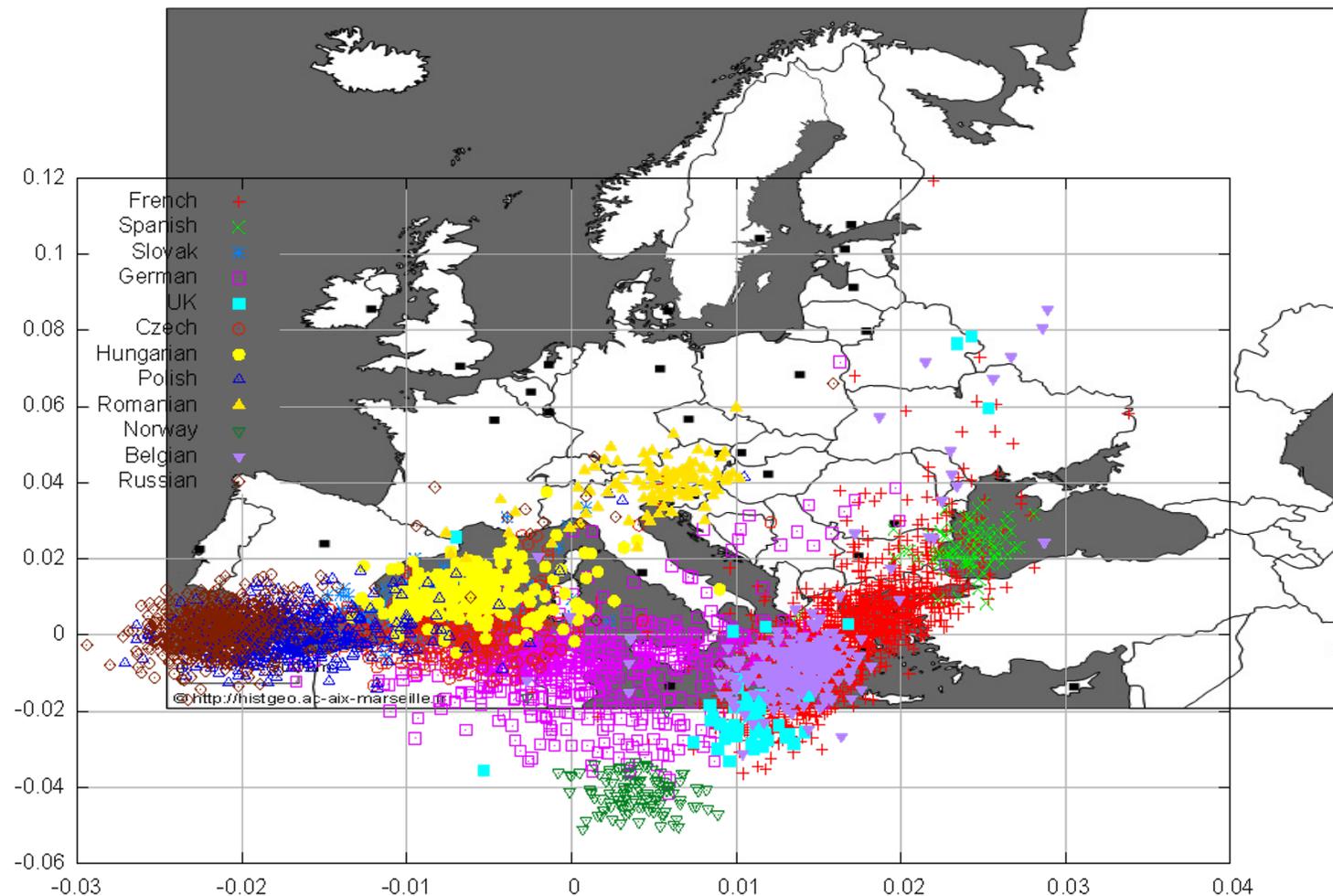
■ Des projets internationaux

- 1000 Genomes : 2 504 individus de 26 populations à travers le monde
- ESP : 6 500 individus américains
- ExAC : 60 706 exomes dont 33 370 individus européens
- GnomAD : 123 136 exomes & 15 496 génomes (63 416 européens)



Manque de données sur la diversité génétique en France

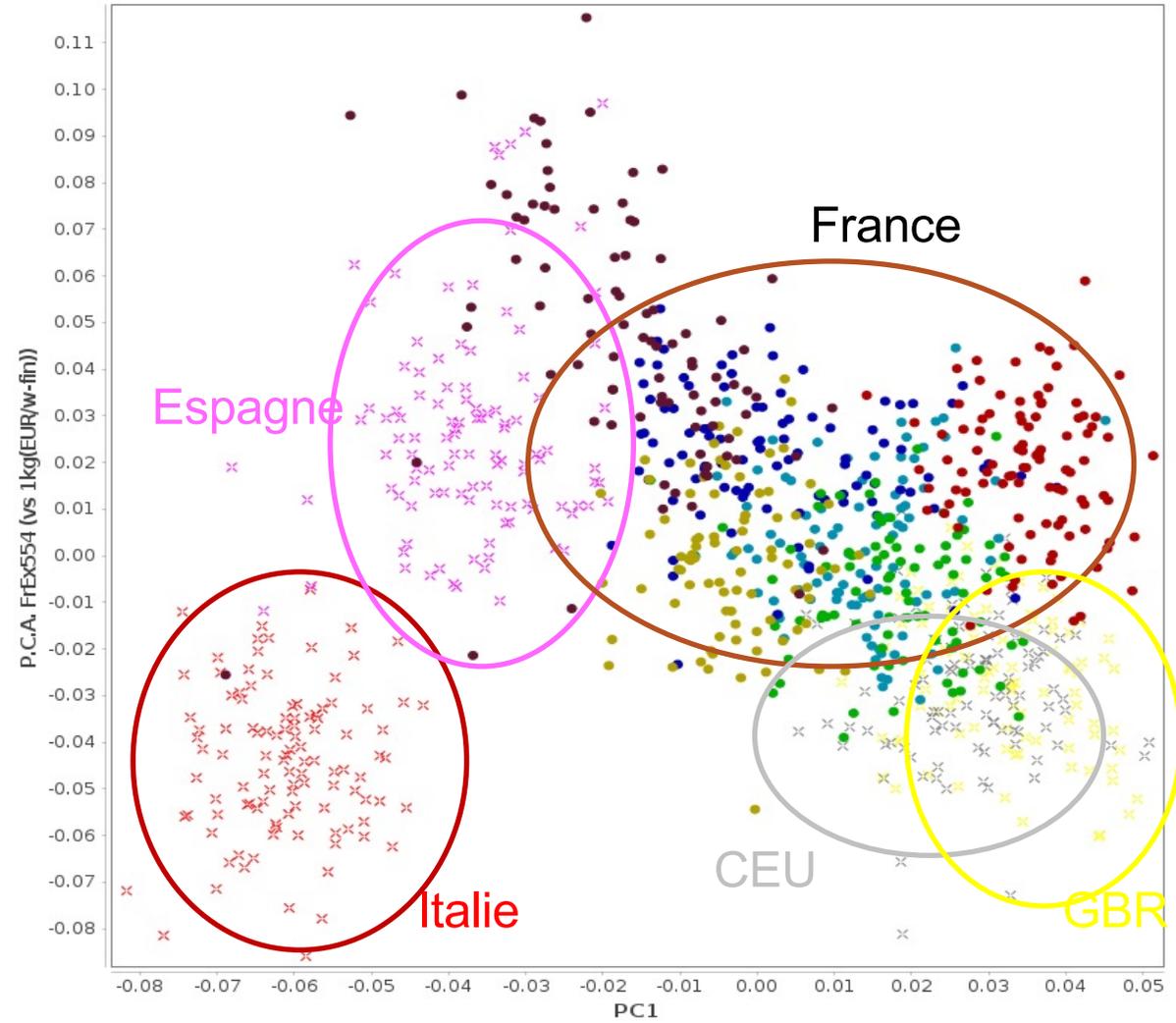
Différences de fréquences des variants en Europe



Analyse sur 5,811 individus de 12 populations européennes
121,242 SNPs

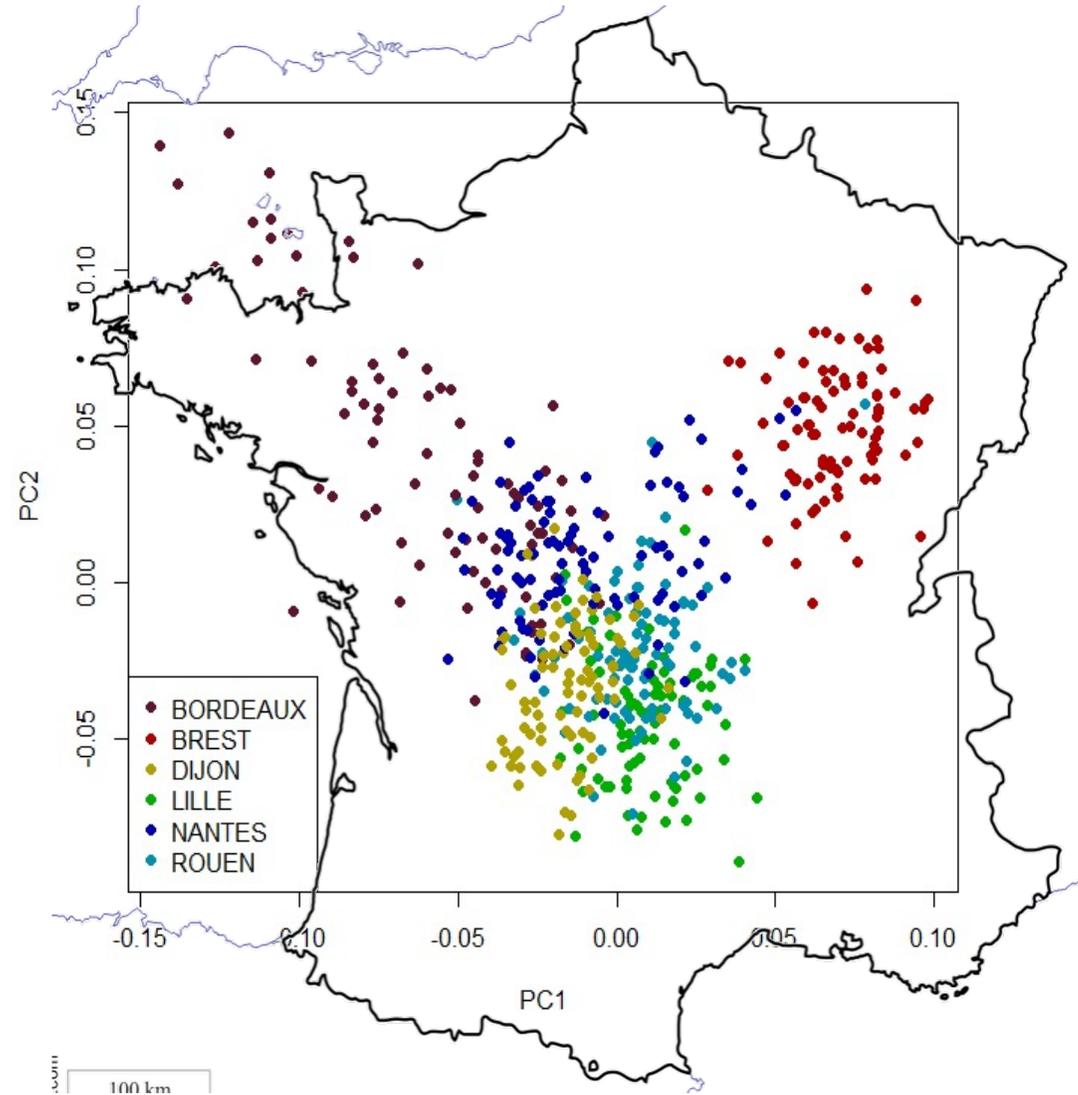
(Heath et al., EJHG, 2008)

Résultats des premiers projets de séquençage dans la population française



573 individus (exomes) de 6 régions françaises

Résultats des premiers projets de séquençage dans la population française



FrEX



573 individus (exomes) de 6 régions françaises

POPGEN

Objectifs

- Constituer un **panel de référence** de génomes séquencés provenant d'individus représentatifs de la **population métropolitaine française**
- Aider à **interpréter les variants génétiques** trouvés dans les données de séquençage de patients



- Une **base de données** contenant les variants génétiques avec leur **position sur le génome** et **leurs fréquences** selon les zones géographiques d'origine des individus (données agrégées)

POPGEN

Sélection des participants

FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025

aviesan

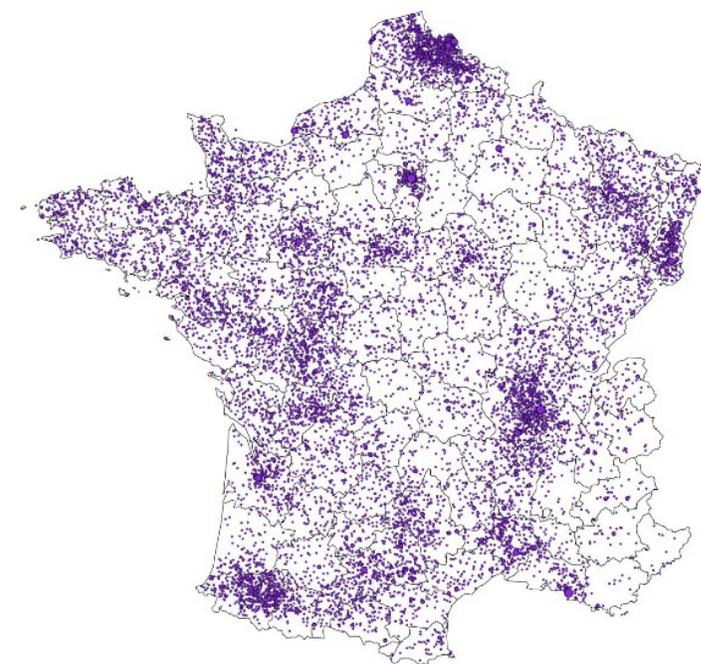
- Recrutement de **15 000 volontaires** de la cohorte **Constances**
- Origine géographique de leur ascendant
- Couvrir tout le territoire métropolitain en tenant compte de la démographie en 1900



36. Pour chacun de vos ascendants (père, mère, grands-parents) Indiquez s'ils sont nés en France ou dans un autre pays. S'ils sont nés en France, précisez les noms des départements et communes. (merci d'écrire en lettres capitales)

Sivous ne souhaitez pas répondre, cochez cette case :

	Né(e) en France	Né(e) hors de France	Je ne sais pas	Si né(e) en France, précisez si possible le département et la commune :
Mère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Département (nom ou numéro) : Commune :
Grand-mère maternelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Département (nom ou numéro) : Commune :
Grand-père maternel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Département (nom ou numéro) : Commune :
Père	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Département (nom ou numéro) : Commune :
Grand-mère paternelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Département (nom ou numéro) : Commune :
Grand-père paternel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Département (nom ou numéro) : Commune :

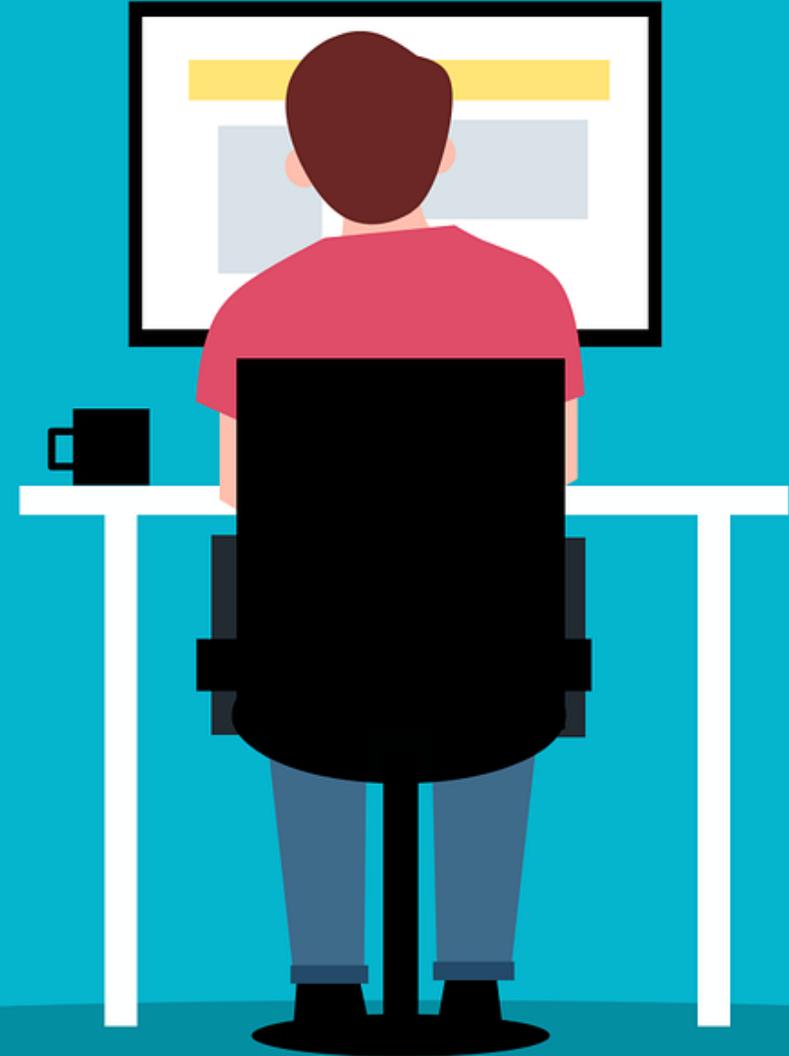


QUIZZ 2

Lieux de naissance des grands-parents

Connaissez-vous les communes
de naissance de vos grands-parents ?

- A- Oui pour les 4 grands-parents
- B- Seulement 3 des 4
- C- Seulement 2 des 4
- D- Seulement 1 des 4
- E- Aucun

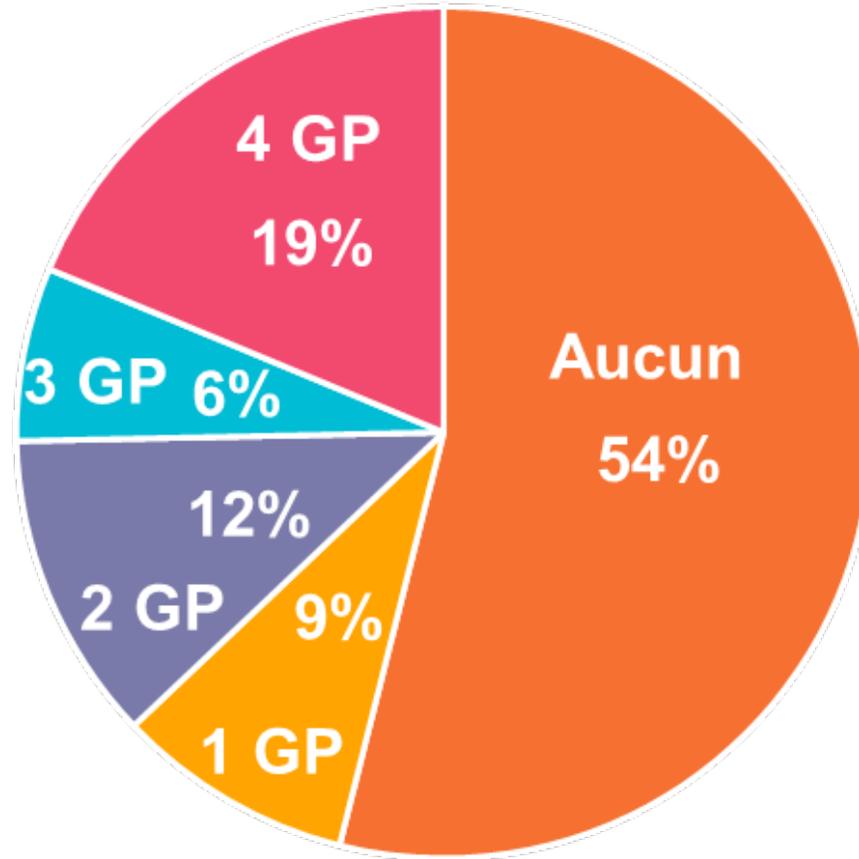


Résultats sur les lieux de naissance des gds-parents dans Constances



FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025
aviesan

117 991 questionnaires Constances



GP renseignés	Nombre de volontaires
0	63 623
1	10 605
2	13 882
3	7 779
4	22 102

POPGEN

Les différentes étapes



2019



1 Questionnaire sur les Lieux de naissance

2020



2 Géolocalisation des ascendants et calcul des distances géographiques

1^{er} trim. 2021



3 Sélection des 15 000 volontaires

Fin 2023



Base de données de référence

4



Mars-Dec. 2021

Envoi des courriers d'inclusion contenant le kit salivaire

5



1^{er} trim. 2022

10 000 géotypages

6



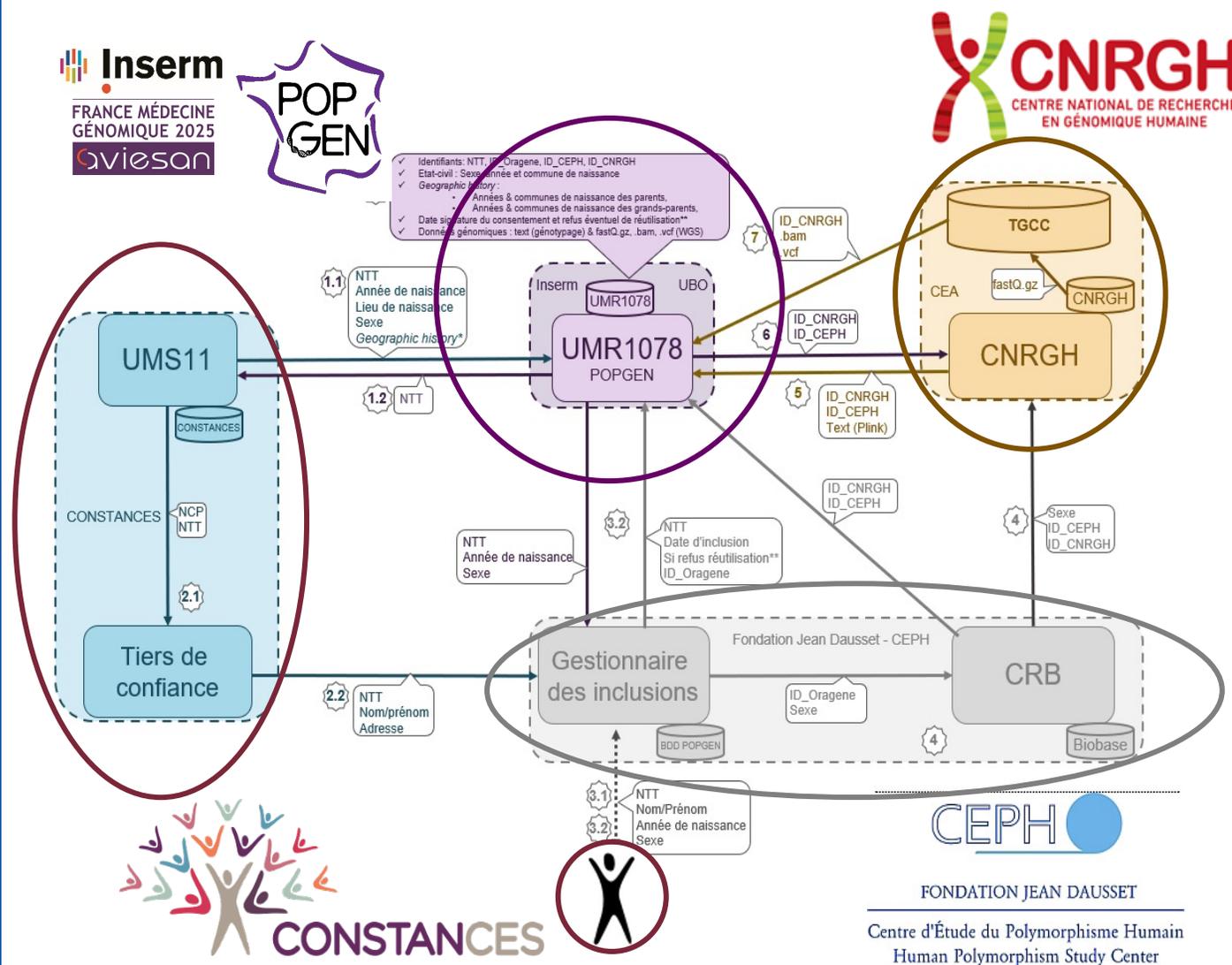
1^{er} trim. 2023

4 000 séquençages



POPGEN

Les différents partenaires



POPGEN

Inclusion des participants

- Sollicitation directe des volontaires à leur domicile
Envoi d'un courrier d'inclusion contenant
 - Une lettre d'invitation
 - Une notice d'information de 4 pages
 - Deux exemplaires du formulaire de consentement
 - Un kit salivaire OG-600
 - Une notice d'utilisation du kit salivaire
 - Un sac contenant un papier absorbant
 - Une fiche d'accompagnement du prélèvement
 - Une enveloppe T cartonnée bleue
- Si le volontaire souhaite participer
 - Complète et signe le formulaire de consentement
 - Réalise l'auto-prélèvement salivaire
 - Renvoie l'échantillon salivaire et un exemplaire du formulaire de consentement



POPGEN La notice d'information

Comment participer à la recherche POPGEN ?

NOTICE D'INFORMATION relatif à ma participation à la recherche « Diversité génomique de la population française »
POPGEN
Version N°2.0 du 14/12/2020

N° Inserm	N° ID RCB	N° CPP	N° CNIL
C19-39	2019.A01862-55	2-19-069-ld4854	DR-2020-372

Ce document a pour but de vous fournir les informations nécessaires à votre information et à votre décision. Nous vous remercions de le lire attentivement. Vous pouvez prendre le temps pour réfléchir à votre participation à cette recherche, et vous souhaitez en écrivant à contact@popgen.fr.

Pourquoi cette étude ?

La génétique connaît actuellement un développement du séquençage à très haut débit qui permet de lire tout notre génome. C'est à dire de reconstruire l'enchaînement des 3 milliards de petites molécules (les nucléotides) qui le constituent. L'ADN est le même dans toutes les cellules d'un individu et est propre à cet individu. Entre deux individus, on observe des différences sur environ un nucléotide sur mille (soit environ 3 millions de variations). Ces variations observées entre les individus sont responsables des différences de couleur de cheveux ou des yeux, par exemple, et dans certains cas, elles peuvent être impliquées, directement ou en tant que facteurs de risque, dans la survenue de pathologies. Afin de permettre l'accès de la population française à cette technologie innovante qui est le séquençage du génome pour aider au diagnostic des maladies génétiques, le gouvernement a déployé un plan national, nommé Plan France Médecine Génomique. Pour en savoir plus sur ce plan : <https://pfnm2025.avean.fr/>.

Le projet POPGEN vise à apporter au plan France Médecine Génomique des données de références sur les variations génétiques présentes dans la population générale de manière à aider à l'interprétation des variations observées dans le génome de personnes malades. En effet, après avoir réalisé le séquençage du génome d'un patient, on compare ce génome à un génome humain de référence pour identifier les endroits du génome du patient où il existe des variations. Ainsi, on identifie plusieurs millions de variations génétiques chez le patient. Une grande majorité de ces variations sont des variations dites neutres, c'est-à-dire sans effet sur la santé. Pour éliminer d'emblée de l'analyse. Pour faire le tri entre les variations neutres et celles potentiellement impliquées dans la maladie, le principe est très simple : il suffit de connaître la fréquence de la variation dans la population générale. Mais, encore faut-il avoir des informations de fréquences et aujourd'hui, on ne dispose pas de ces fréquences de référence française.

L'objectif principal de POPGEN est de constituer une base de données de référence des variations génétiques et de leurs fréquences à partir des données génétiques issues de volontaires français représentatifs de nos régions françaises. Pour cela, nous avons besoin de recueillir l'ADN des volontaires à partir d'échantillons de salive.

La recherche POPGEN est une recherche impliquant la personne humaine placée sous la responsabilité et promue par l'Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Pôle Recherche Clinique - Bioparc, Bâtiment A, 8 rue de la Croix Jarry, 75013 Paris).

C19-39_POPGEN_Note_d'information_V2_0_2020_12.14

14

de vos parents et grands-parents (le département, la commune ainsi que l'année de naissance). Ces informations étant relatives à vos ascendants, nous vous invitons à les informer de la collecte de ces données si cela est bien évidemment possible afin de leur permettre de s'y opposer s'ils le souhaitent. Vous trouverez disponible une note d'information sur le site la cohorte CONSTANCES (www.constances.fr) ainsi que sur le site web <https://pfnm2025.avean.fr/>.

A partir de ces lieux de naissance, nous avons réalisé par tirage au sort une sélection de 15 000 participants, couvrant le territoire métropolitain. Vous faites partie de ces volontaires et nous vous invitons donc à participer à l'étude.

Le processus est très simple :

1. Vous remplissez et signez les 2 exemplaires du consentement. Votre signature doit être accompagnée de votre ADN en cochant « oui » à l'item « vous cochez « non », vous ne souhaitez pas participer.
2. A l'aide du tube joint dans ce courrier, vous réalisez l'auto-prélèvement salivaire en suivant la notice d'utilisation des kits.
3. Vous renvoyez le tube, un exemplaire du consentement signé et la notice d'utilisation des kits dans l'enveloppe fournie.

Que se passe-t-il ensuite ?

Dès réception de l'enveloppe T par le Centre National d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH), votre consentement est contrôlé pour vérifier que toutes les informations ont bien été complétées et le tube contenant votre salive est transmis au laboratoire du Centre de Ressources Biologiques (CRB) de la Fondation Jean Dausset-CEPH pour l'extraction de l'ADN. L'ADN est extrait du tube salivaire et une fraction de cet ADN est envoyée au Centre National de Recherche en Génétique Humaine (CNRGH) à Evry où seront réalisées les analyses génétiques. Le reliquat de l'ADN est conservé à la Fondation Jean Dausset-CEPH.

Le CNRGH va réaliser un génotypage des échantillons d'ADN. Ce génotypage consiste à regarder uniquement une fraction du génome pour vérifier la qualité du prélèvement et obtenir une première partie des informations nécessaires au projet. Selon les résultats du génotypage, un séquençage

Le contexte de la recherche POPGEN en population générale, c'est-à-dire sans consultation génétique individuelle, rend impossible toute interprétation et validation de résultats pouvant avoir un intérêt

Comment sont traitées et conservées mes données génétiques ?

Vos données génétiques sont identifiées par un numéro spécifique permettant de garantir leur confidentialité et sont analysées de manière non nominatives : vos noms et prénoms n'apparaîtront pas dans les résultats.

Comment sont traitées et conservées mes données génétiques ?

Vos données génétiques sont identifiées par un numéro spécifique permettant de garantir leur confidentialité et sont analysées de manière non nominatives : vos noms et prénoms n'apparaîtront pas dans les résultats.

A l'issue de la recherche et si vous consentez à l'utilisation ultérieure de vos données génétiques (en cochant « oui » à l'item du consentement), elles seront intégrées dans une infrastructure nationale centralisée, le « CAD » (Collecteur Analyseur de Données), mise en place dans le cadre du Plan France Médecine Génomique et y seront conservées pour permettre d'éventuelles réutilisations ultérieures de vos données génétiques à des fins de recherche et d'aide au diagnostic. Vos données génétiques non nominatives pourront être partagées au sein du « CAD » avec des équipes nationales et internationales, privées ou académiques, dans le cadre de recherches préalablement autorisées et dans les conditions de sécurité permettant de garantir leur confidentialité. Si certaines données doivent sortir du « CAD », les transferts seront encadrés par des garanties appropriées prévues dans une convention de partage entre l'Inserm et le(s) destinataire(s) des données. L'ensemble des informations concernant les projets auxquelles vos données auront contribué seront disponibles sur des pages dédiées des sites web du plan France Médecine Génomique (<https://pfnm2025.avean.fr/>) et de CONSTANCES (www.constances.fr).

Ressources Biologiques de la Fondation Jean Dausset - CEPH à Paris et au CNRGH à Evry, et ce pour une durée totale de 10 ans (pour répondre à l'ensemble des objectifs de la recherche).

Quel est le cadre réglementaire de cette recherche ?

Vos données personnelles et les informations concernant les projets auxquels vos contributions auront contribué seront disponibles sur le site web de CONSTANCES (www.constances.fr).

A la fin de cette période de 10 ans, vos échantillons seront détruits. Vous pouvez librement, et à tout moment, vous opposer à cette utilisation ultérieure à but de recherche, en vous adressant à l'équipe CONSTANCES¹.

¹ Cf la rubrique « Quels sont vos droits ? »

Pourquoi cette étude ?

Que se passe-t-il ensuite ?

Aurai-je le droit d'obtenir des informations concernant ma santé ?

Serai-je informé(e) des résultats de la recherche POPGEN ?

Quels sont vos droits ?

- Le droit de demander l'accès, la rectification, l'effacement ou la limitation de vos données recueillies dans le cadre de la recherche.
- Le droit de vous opposer à la collecte et à la transmission de vos données.
- Le droit de retirer, à tout moment, votre consentement à l'utilisation de vos données. Les données génétiques acquises avant le retrait de votre consentement seront conservées et exploitées par l'Inserm. Par contre, vos données ne seront pas incluses dans les études ultérieures.

Ces droits peuvent être exercés auprès du Pr Marie Zins et du Pr Marcel Goldberg (UMS 011 Inserm-USVQ, « Cohortes épidémiologiques en population », Hôpital Paul Brousse, Bât. 15/16, 16 avenue Paul Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif Cedex), qui transmettront à l'investigateur coordonnateur.

En cas de difficulté pour exercer vos droits, vous pouvez contacter la Déléguée à la Protection des Données de l'Inserm par mail (dpo@inserm.fr) ou par voie postale (Déléguée à la Protection des Données, 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris).

Vous pouvez également déposer une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, l'autorité française de contrôle des données personnelles - CNIL, 3 place de Fontenay - TSA 80715, 75334 Paris Cedex 07 ou en ligne sur <https://www.cnil.fr>.

Quel est le cadre réglementaire de cette recherche ?

Nous vous informons que le traitement de vos données est placé sous la responsabilité de l'Inserm, promoteur et responsable du traitement. Les informations recueillies dans le cadre de la recherche POPGEN sont traitées conformément aux dispositions du Règlement Général relatif à la Protection des Données ou RGPD (Règlement (UE) 2016/679) et de la loi informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n°78-17). Le traitement de vos données personnelles à des fins de recherche scientifique répond à l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi l'Inserm.

Cette recherche est coordonnée par Emmanuelle GENIN, directrice de l'Unité Mixte de Recherche

Cette recherche a reçu l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous la référence DR-2020-372 le 11/12/2020.

Au cours ou en fin de recherche, des auditeurs mandatés par le promoteur, ainsi que des inspecteurs des autorités de santé peuvent consulter toutes les données collectées dans le cadre de la recherche POPGEN. Ils sont soumis au secret professionnel, c'est-à-dire au respect de la confidentialité de vos données personnelles.

Merci d'avance pour votre participation



POPGEN

Le formulaire de consentement

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT relatif à ma participation à la recherche
« Diversité génomique de la population française » POPGEN
Version N°2.0 du 14/12/2020

N° Inserm	N° ID RCB	N° CPP	N° CNIL
C19-39	2019-A01862-55	2-19-069-id4854	DR-2020-372

NTT POPGEN

Nom _____

Prénom _____

Sexe Homme Femme Année de naissance _____

J'atteste avoir bien lu et pris connaissance des informations relatives à ma participation à la recherche POPGEN et avoir été informé(e) par écrit de l'objectif de cette recherche, de la façon dont elle va être réalisée et de ce que ma participation va impliquer pour moi.

1 Je consens à l'analyse de mon ADN (examen des caractéristiques génétiques)..... Oui Non



Si vous cochez « non », votre échantillon ne pourra pas être analysé !

2 Je consens à la conservation et à l'utilisation ultérieure de mes données pour d'autres recherches, dans le respect de la confidentialité, après en avoir été informé(e) et avoir eu la possibilité de m'y opposer. Ces recherches pourront être menées par d'autres équipes de recherche, nationales ou internationales..... Oui Non

3 Je consens à la conservation de mon ADN et à son utilisation, dans le respect de la confidentialité, pour d'autres recherches après en avoir été informé(e) et avoir eu la possibilité de m'y opposer..... Oui Non

personnelles, 3 place de Fontenoy – TSA 80715, 75334 Paris Cedex 07 ou en ligne sur <https://www.cnil.fr>.

Fait le ____/____/20____

Document établi en deux exemplaires originaux :

- ✓ Un exemplaire à renvoyer avec le prélèvement dans l'enveloppe T
- ✓ Un à conserver par vos soins.

Signature

QUIZZ 3

Consentement à la recherche POPGEN

Et vous, vous auriez répondu quoi ?

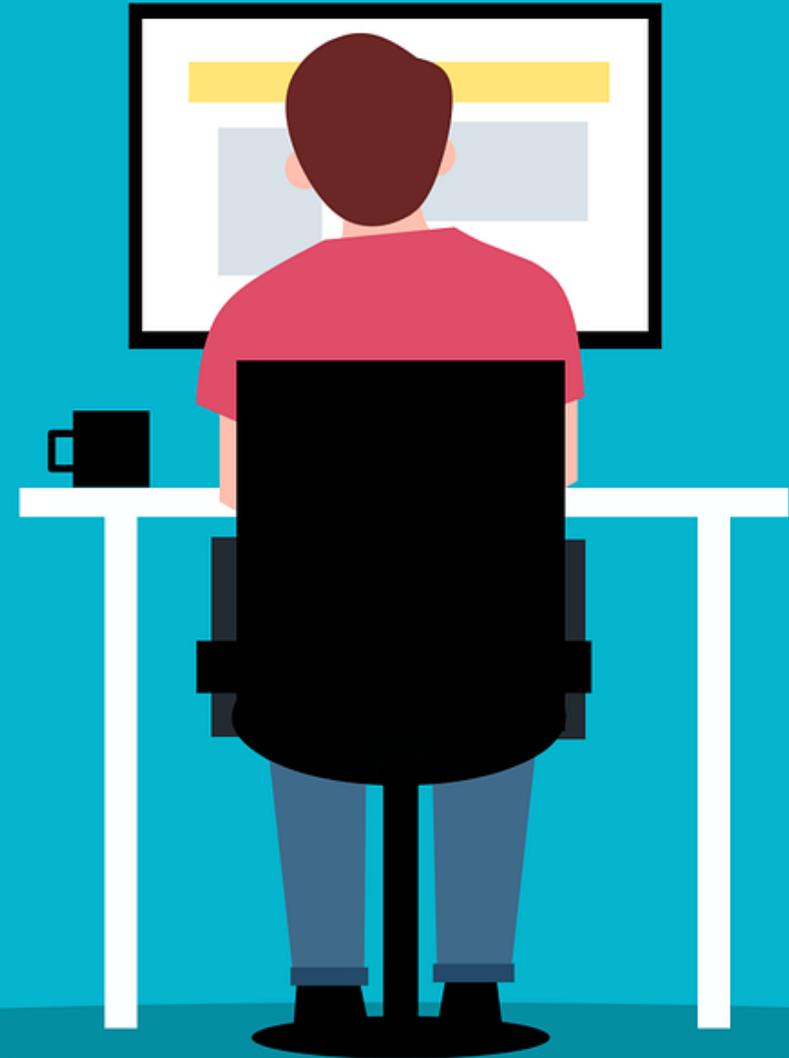
Je consens...

A- A la conservation et à la réutilisation
de mes données et de mon ADN

B- Seulement les données

C- Seulement l'ADN

D- Aucun



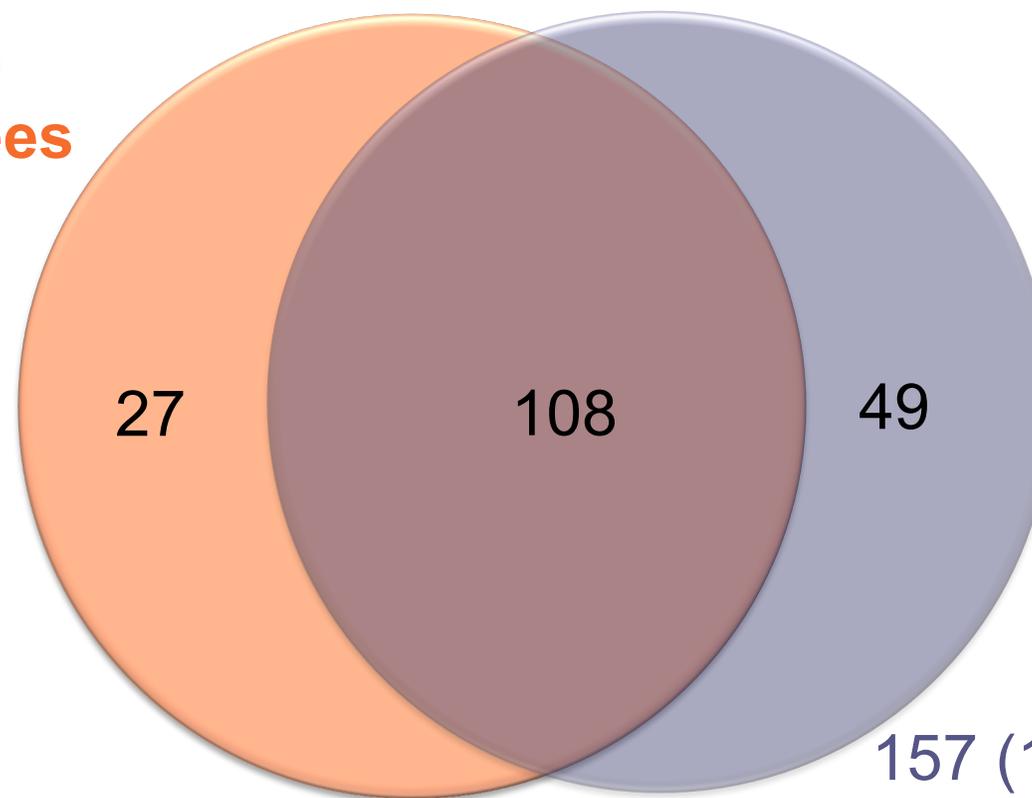
POPGEN

Les retours

8 397 inclusions au 11/06/2021

184 refus de réutilisation (2.2%)

**135 (1.6%)
Refus données**



**157 (1.9%)
Refus échantillons**

POPGEN L'information aux volontaires

Sur le site du Plan FMG2025

<https://pfm2025.aviesan.fr/le-plan/projets-pilotes/popgen/>

The screenshot shows the website for the POPGEN pilot project. The header includes the logo for 'FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025' and 'aviesan'. The main navigation menu has options like 'PRÉSENTATION', 'LE PLAN', 'ACTUALITÉS & ÉVÈNEMENTS', 'PATIENTS ET FAMILLE', 'PROFESSIONNELS', and 'RECHERCHE'. The main content area features the title 'LE PROJET DE RECHERCHE « PILOTE » POPGEN' and a section titled 'Pourquoi le projet pilote POPGEN ?'. The text explains that genomic medicine development is possible due to innovative and rapid sequencing technologies. It notes that between two individuals, about 3 million differences are observed during sequencing. These variations can be responsible for differences in traits like eye color or risk of disease. The project aims to identify genetic variations that could explain a patient's illness. A large majority of these variations are neutral, while some are potentially linked to disease. The principle is simple: by looking at the frequency of variations in the general population, researchers can identify those that are more frequent and thus more likely to be linked to disease. The project involves a large number of volunteers and aims to create a national reference database for genetic variations in the French population.

Sur notre site

<https://lysine.univ-brest.fr/popgen/>

Sur le site de Constances

<https://www.constances.fr/actualites/2021/POPGEN-medecine-de-demain.php>

The screenshot shows an article on the Constances website. The article is titled 'POPGEN : un outil pour aider la médecine de demain' and is dated 01/06/2021. The text states that during the month of May 2021, 15,000 volunteers from Constances received a letter inviting them to participate in the POPGEN research project, which is part of the France Medicine Genomics 2025 plan. The goal is to create a national reference database for genetic variations in the French population to help with patient care. The article also includes a sidebar with other news items and a logo for POPGEN.

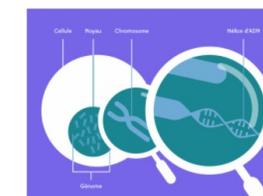


Diversité Génomique de la population française

Pourquoi ? Comment ? Où en est-on ? On en parle

Pourquoi le projet pilote POPGEN ?

Le développement de la médecine génomique qui va permettre une meilleure prise en charge des patients est possible grâce aux technologies de plus en plus innovantes et rapides qui permettent de lire une partie ou l'ensemble de notre génome.



Le génome est l'ensemble de l'ADN (Acide Désoxyribonucléique) qui constitue nos chromosomes.

L'ADN s'écrit à l'aide d'un alphabet de quatre lettres A T G C (A pour Adénine, C pour cytosine, T pour thymine et G pour guanine), appelés nucléotides.

Composé de plus de 3 milliards de lettres, le génome d'une personne remplirait l'équivalent de 400 dictionnaires.

Le **séquençage** du génome consiste à lire l'ADN, c'est-à-dire la succession des lettres qui s'enchaînent dans un ordre particulier.



Résultat de séquençage

POPGEN

Numéro Vert

FAQ



135 appels et 35 courriers électroniques

Thèmes	Total
Objectifs de POPGEN et son contexte	27
Questions sur le formulaire de consentement	13
Questions sur les prélèvements	52
Risques et bénéfices personnels	13
Questions sur les données génétiques	9
Sécurité des échantillons et des données génétiques	9

Les données génétiques

Des données sensibles ...

- Des **données identifiantes**
- Des **données partagées**
avec ses apparentés
- Des **données informatives**
sur certaines maladies
sur les origines géographiques

... qu'il faut protéger

Des données
génétiques
accessibles
mais protégées

Des solutions sécurisées de partage des données génétiques

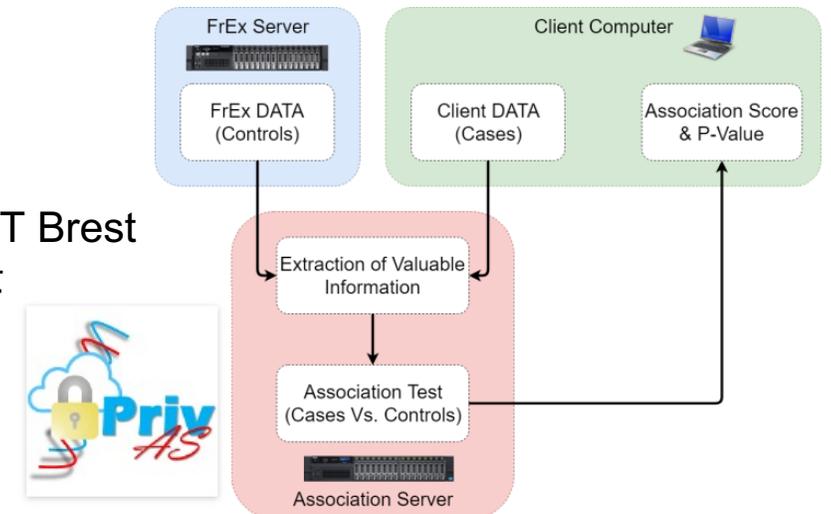


→ Le projet PRIVGEN

D. Niyitegeka, R. Bellafqira, G. Coatrieux – LaTim IMT Brest
F.Z. Boujdad, M. Sudhölt – LS2N IMT Nantes
T. Ludwig, E. Génin – UMR1078 Brest

→ La plateforme PRIVAS

R. Bellafqira, G. Coatrieux – LaTim IMT Brest
T. Ludwig, E. Génin – UMR1078 Brest



REMERCIEMENTS

UMR1078 – Brest

Gaëlle Le Folgoc

Anthony Herzig

L'équipe de GenStat-BioInfo

Cohorte Constances

Marie Zins

Marcel Goldberg

L'équipe de coordination

Les volontaires



Inserm

Pôle de Recherche Clinique

DPO



Financeurs

FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025



CNCP



Questions/réponses

