



Une étude de diversité génétique en France menée il y a 40 ans peut-elle contribuer à l'approche en 2023 d'une population de référence pour la médecine génomique ?

Anne Cambon-Thomsen - Contact: anne.cambon-thomsen@univ-tlse3.fr

CERPOP, Centre d'épidémiologie et de recherche en santé des populations, INSERM-Université de Toulouse, France, Equipe "BIOETHICS"

Bases et Objectifs

- Etude « Provinces Françaises » – 1981 - 1986 – Etudier la variabilité inter régionale sur la base d'un nombre de marqueurs génétiques (en particulier HLA)
- Constituer une banque de données sur des marqueurs génétiques en France
- Population de référence pour des études HLA et maladies.

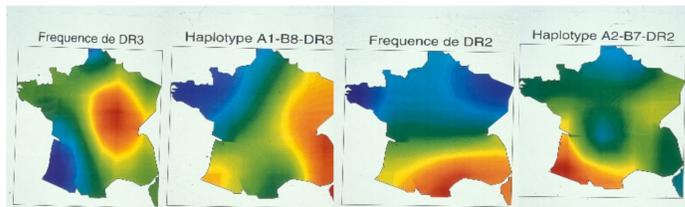


Méthodes et disciplines impliquées

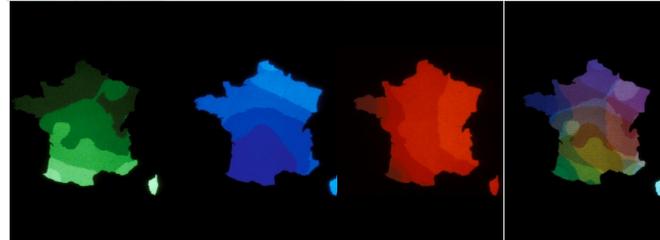
15 régions françaises (anciennes provinces) + le Québec; première étude prospective de diversité génétique à un niveau national; 1382 familles; 43 à 47 selon les régions.

Médecins, biologistes, généticiens, immunologistes, démographes, historiens, géographes, statisticiens, informaticiens

Quelques Résultats



Information plus fine en utilisant des fréquences alléliques versus des fréquences haplotypiques HLA



Analyse en composantes principales : % de variabilité totale: 1^{er} axe, Carte verte, 20%; 2^{ème} axe: carte bleue, 15%; 3^{ème} axe, carte rouge, 12%; 4^{ème} axe = superposition des 3 cartes précédentes (~50% de variabilité génétique totale; analyse réalisée ar A. Piazza, Turin)



Prélèvements sanguins pour étude de marqueurs génétiques

- ABO, Rh, P, Kell, MNSs
- HLA-A, B, C, DR

Etude locale par chaque équipe - Mêmes Réactifs pour tous les laboratoires

- Allotypes des Immunoglobulines (Gm Km)
- Protéines sériques (Protéine de transport de la Vit D, transferrine, α1 AT, haptoglobine)
- Enzymes érythrocytaires (Glyoxalase 1, cholinestérase)
- Allotypes du complément (Bf, C4A, C4B)

Etude dans laboratoires spécialisés

Traitement des données et analyses

Données nominatives conservées uniquement en région - Chaque famille identifiée par un N°. Bordereaux papiers transmis à CNRS Toulouse, saisie centralisée, triple contrôle; contrôle de qualité des résultats, Analyses intrafamiliales (Programme FAP), intrarégionales (ESTIM, FAP), inter-régionales (Distances génétiques, phylogénie, analyse en composantes principales...)

Contrat Coopératif INSERM (CCP 81-8008)
Etude conduite par A. Cambon-Thomsen et E Ohayon – 1981-86.
20 labos participants (INSERM, CNRS, Centres de Transfusion); analyses des données par des équipes en France, Allemagne, Italie, USA jusqu'au milieu des années 90.

Etude consultée plusieurs fois pour sa méthodologie et questionnements, malgré le contexte scientifique, médical et réglementaire différent.

Choix des régions :

- Couvrir l'ensemble du territoire
- Eviter les zones de passage et de fort brassage et les isolats
- Tenir compte des réalités géographiques et historiques

Choix des familles

- Etre dans la région depuis 3 générations au moins
- Avoir au moins 2 enfants > 10 ans
- Accepter une prise de sang pour les 2 parents + enfants
- Ne pas avoir de lien de parenté avec une autre famille de l'étude

Voies de Recrutement

- Donneurs de Sang Bénévoles
- Ecoles, mairies, Presse locale...

En pratique

- Prise de RDV
- Prélèvements sanguins à domicile de tous les membres
- Recueil de données sociodémographiques par questionnaire

Recueil des données généalogiques sur la base de la généalogie familiale déclarative

- Nom, prénom, date et lieu de naissance
- des 2 parents
- des enfants vivants et décédés
- des ascendants de 2^{ème} génération des parents
- Age au mariage
- Intervalle mariage- naissances
- Questions sur apparentement possible des conjoints à chaque génération
- Maladies représentées dans la famille
- Profession
- Religion de tradition de la famille

Challenges rencontrés

Leur approche, l'expérience acquise, les succès et les loupés pourraient-ils être utiles à l'heure de la médecine génomique et de son approche de la structure génétique des populations concernées?

- quels critères pour le choix des régions et de leur périmètre ? pourquoi des données familiales et quelle taille de famille est nécessaire ? quelle répartition des familles dans la région ? quelle taille d'échantillon régional est pertinente ?
- l'échantillonnage est-il pertinent pour servir de référence aux études « marqueurs génétiques et maladies » en France ?
- quelle stratégie pour contacter les familles ? pour le consentement ? quelles données de questionnaire sont pertinentes ?
- comment assurer l'anonymat ou l'anonymisation ? comment organiser la conservation des échantillons biologiques (biobanque)?
- comment s'assurer que les résultats soient comparables entre les laboratoires ? comment organiser le recueil /codage des données ?
- quelles analyses prévoir et quelle circulation des données ? quel retour (ou non) à prévoir vers les participants ?
- comment présenter une telle étude vis-à-vis du « grand public » ?

Quelques Références: 1. Ohayon E, Cambon-Thomsen A. Eds., Génétique des populations humaines. Colloque INSERM vol. 142, 1986, 407 p.; 2. Cambon-Thomsen A et al. Inter-regional variability between 15 French provinces and Quebec. Collegium Antropologicum, 1989, 13, 25-41. 3. Cambon-Thomsen A et al. Caractéristiques de l'échantillonnage dans l'étude des marqueurs génétiques dans les Provinces Françaises (PF) ; référence particulière aux marqueurs HLA. In : Approche multidisciplinaire des isolats humains, Paris, INED, 1990 (Congrès et Colloques n°3), pp. 184-219. 4. France. In Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A. The history and geography of human genes. Princeton: Princeton university press, 1993, Chap. 5.8, pp. 280-5.; 5. Klitz W et al. Evolutionary and Population perspectives of the Human HLA Complex. In Evolutionary Biology, 1992, vol. 26 Ed. M.K. Hecht, B. Wallace, MacIntyre, Plenum Press, New York, 35-72 R.J. 6. Cambon-Thomsen A. in Qu'est-ce que la diversité de la vie collection Université de tous les savoirs. 2003/12, pages 408p