

Fabriquer une population de référence pour la médecine génomique :

Étude sociohistorique et épistémologique des conditions de la constitution de la banque d'ADN du Grand Ouest (France, 1983 – 2017)



Lindzy Tossé

Doctorante en Epistémologie et histoire des sciences et techniques, Nantes Université

Vendredi 30 juin 2023

Contexte : La campagne de recrutement

https://www.vacarme-project.org/accueil/actualités/

Première collecte VaCaRMe : 19/02/2014



Inclusion du premier volontaire lors de la collecte de Sang de l'EFS
le 19 Février 2014 à Mesanger (44)










[Politique de confidentialité](#)
[Politique des cookies](#)
[Plan du site](#)

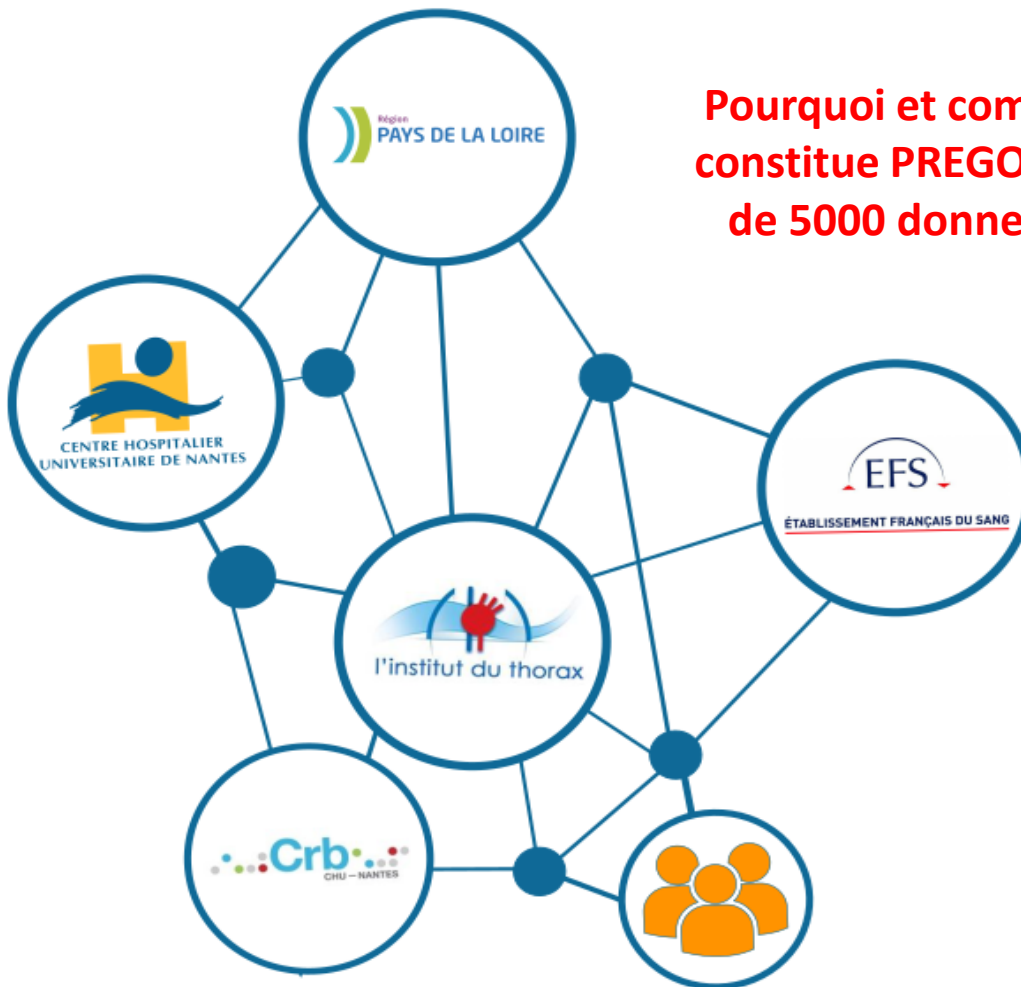
Photo de la première inclusion effectuée par l'infirmière-recruteuse le 19 février 2014.

Capture d'écran du site internet du programme : <https://www.vacarme-project.org/accueil/actualit%C3%A9s/> effectuée le 10/08/2018 par moi.

- **Population de référence du Grand Ouest**

Contexte : Problématique de recherche

Pourquoi et comment un institut de soin et de recherche constitue PREGO, une banque d'ADN de référence de plus de 5000 donneurs de sang sains natifs du Grand Ouest français en 2013 ?



**Biobanque PREGO :
donneurs de sang locaux**

Méthodologies de recherche empirique

- L'enquête a lieu :
 - à l'institut de soin et de recherche : L'unité de recherche, le centre hospitalier, le centre d'investigation clinique,
 - sur les lieux de collectes mobiles des dons de sang de l'EFS,
 - chez les donateurs de sang (ou en dehors des collectes de sang)
 - dans les archives audiovisuels de l'INA...
- Méthodologies de recherche en sciences humaines et sociales :
 - observations ethnographiques participantes,
 - entretiens ouverts semi-directifs (long, courts et type récits de vie)
 - analyses documentaires : reportages et JT audiovisuels, littératures scientifiques et grises, documents de travail fournis par l'institut ou publique et disponible sur les sites internet des acteurs concernés.

Résultats : Critères de sélection scientifiques

Pour participer, il vous suffit de remplir ces 2 critères :

1. Être **volontaire pour donner votre sang** auprès de l'Établissement Français du Sang et accepter de participer à une étude génétique
2. Vos **4 grands-parents sont originaires du Grand Ouest de la France** (Pays de la Loire et Morbihan)

Nous recherchons en priorité des individus dont les 4 grands-parents sont nés dans la même commune ou dans des communes voisines (<30km).

Exemple 1 : 4 grands-parents nés dans la même commune au sein du Grand Ouest



Nés à Luçon, Vendée (85)



Vous pouvez rejoindre l'étude VACARME

Exemple 2 : Deux de vos grands-parents sont nés dans la même commune et les deux autres dans une commune située à moins de 30 km au sein du Grand Ouest.



Nés à Luçon, Vendée (85)



Nés à Nalliers, Vendée (85)



Vous pouvez rejoindre l'étude VACARME

Extrait de la page 3 du formulaire d'information à la destination des donneurs de sang lors de la campagne de recrutement VaCaRMe.

- Février 2014 début recrutements
- Octobre 2014 étendue dans les département de la Bretagne
- Fin Mars 2017 : 5950 prélèvements dont 5708 conformes et utilisables

1995 : Derrière les critères de sélection

Am. J. Hum. Genet. 57:1114-1122, 1995

Mapping of a Gene for Long QT Syndrome to Chromosome 4q25-27

Schott et al.: Mapping of a Gene for Long QT Syndrome

1115

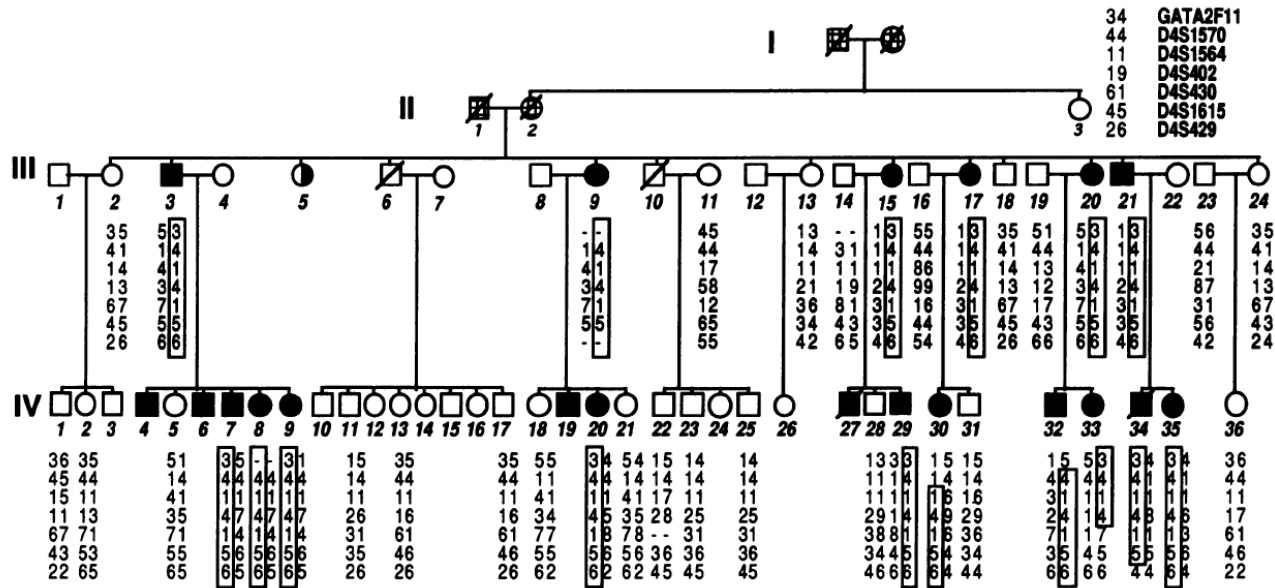
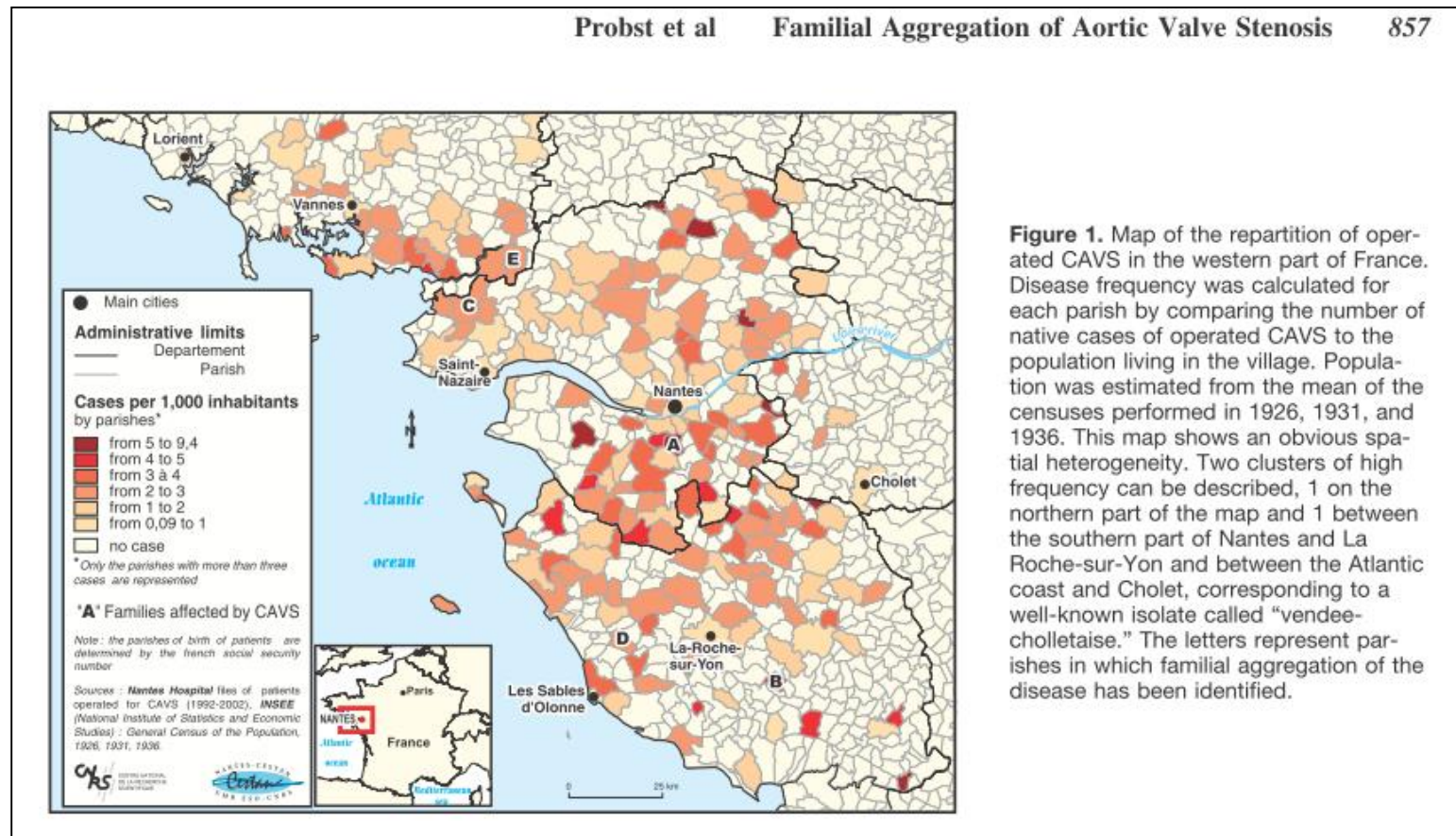


Figure 1 Pedigree and haplotypes of family S affected by LQTS. The markers shown are presented in the upper right part of the figure (see table 2).

2006 : Derrière les critères de sélection

Familial Aggregation of Calcific Aortic Valve Stenosis in the Western Part of France



2006 : Derrière les critères de sélection

Familial Aggregation of Calcific Aortic Valve Stenosis in the Western Part of France

858 *Circulation* February 14, 2006

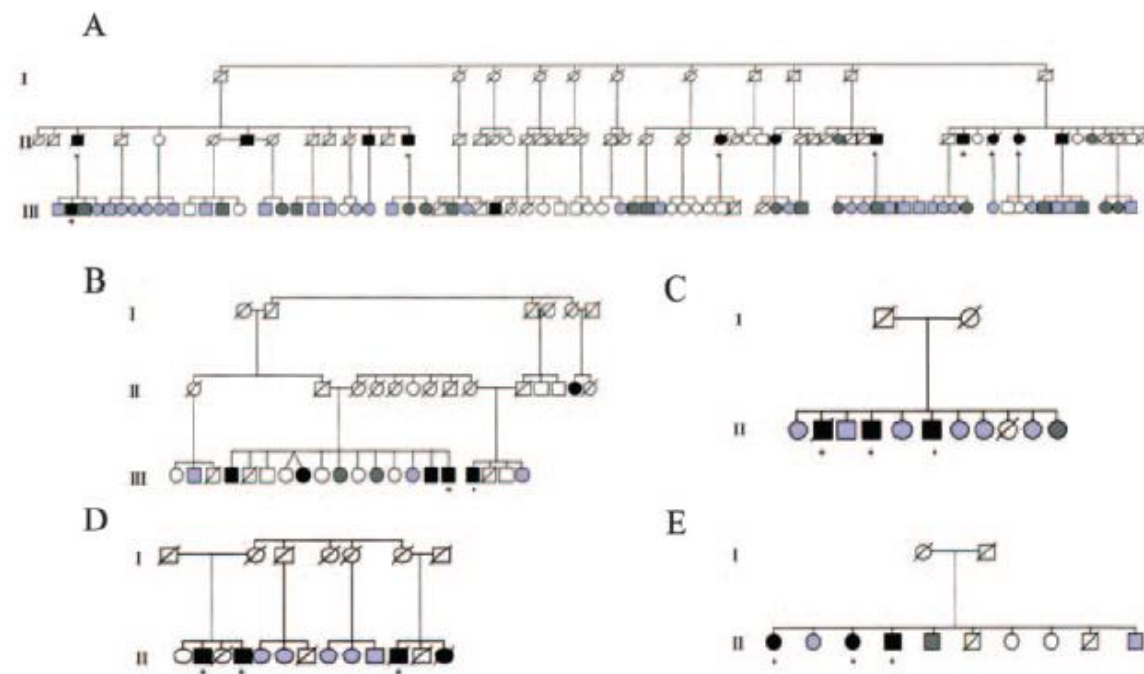


Figure 2. Partial pedigrees of the families. Circles denote female family members; squares, male family members. Patients represented in black are affected by severe CAVS; gray symbols depict patients affected by nonsevere CAVS; and blue symbols identify patients with an undetermined phenotypic status because they did not reach the critical age of 65 years or have not been examined. Open symbols represent unaffected patients >65 years of age. Stars indicate patients operated on for CAVS.

2006 : Derrière les critères de sélection

Familial Aggregation of Calcific Aortic Valve Stenosis in the Western Part of France

Probst et al

Familial Aggregation of Aortic Valve Stenosis

859

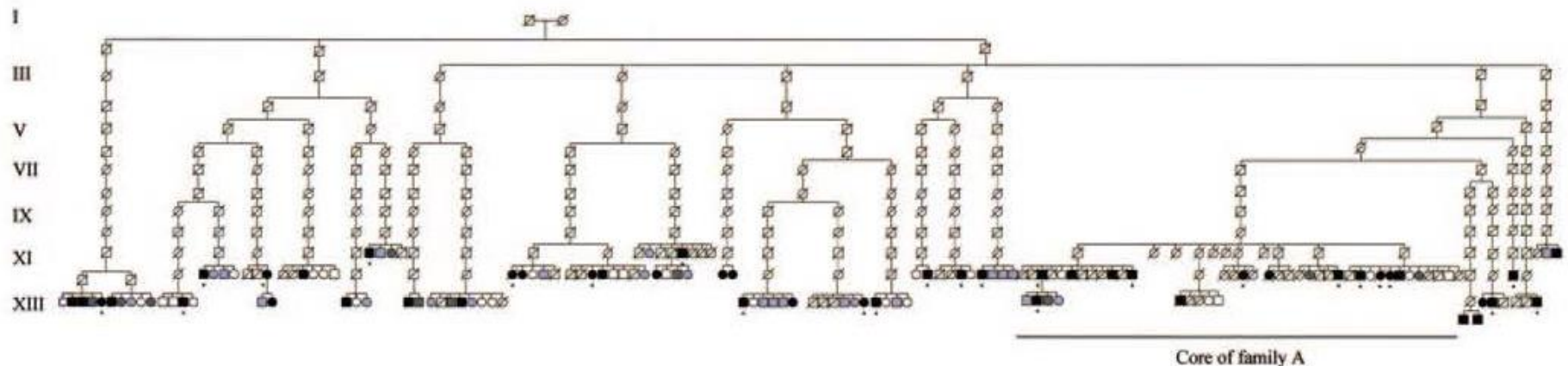


Figure 3. Pedigree of the family A showing 48 patients with severe CAVS. Patients with CAVS (solid symbols), previously thought to be largely unrelated, could be traced to a common ancestor within 13 generations. Circles denote female family members; squares, male family members. Stars indicate patients operated on for CAVS (25 patients). Patients in black are affected by severe CAVS; patients in white are unaffected and >65 years of age; patients in blue have an undetermined phenotypic status because they did not reach the critical age of 65 years or have not been examined; patients in gray are affected by a nonsevere CAVS.

2006 : Derrière les critères de sélection

Familial Aggregation of Calcific Aortic Valve Stenosis in the Western Part of France

Limites : La population contrôle de ces études – les apparentés non malades – ne sont pas suffisamment informatif pour retrouver les mutations génétiques

Besoin de constituer une cohorte ou une biocollection avec une population de référence régionale pour approfondir les analyses génétiques

2014 : Derrière les critères de sélection

European Journal of Human Genetics (2014), 1–6

© 2014 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1018-4813/14

www.nature.com/ejhg



ARTICLE

Fine-scale human genetic structure in Western France

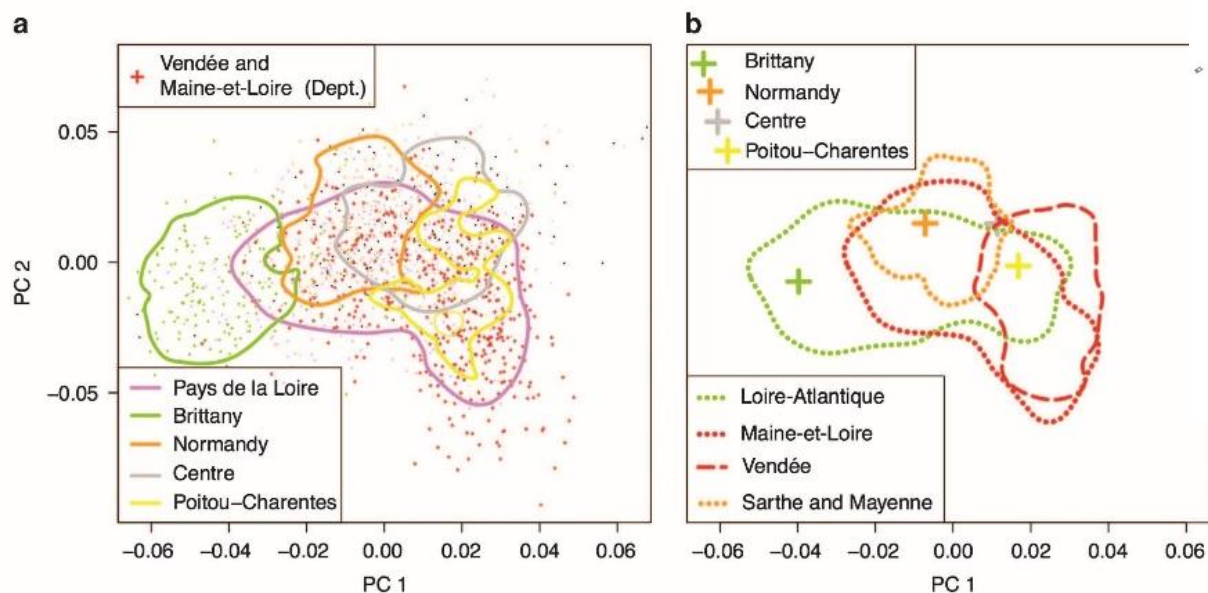
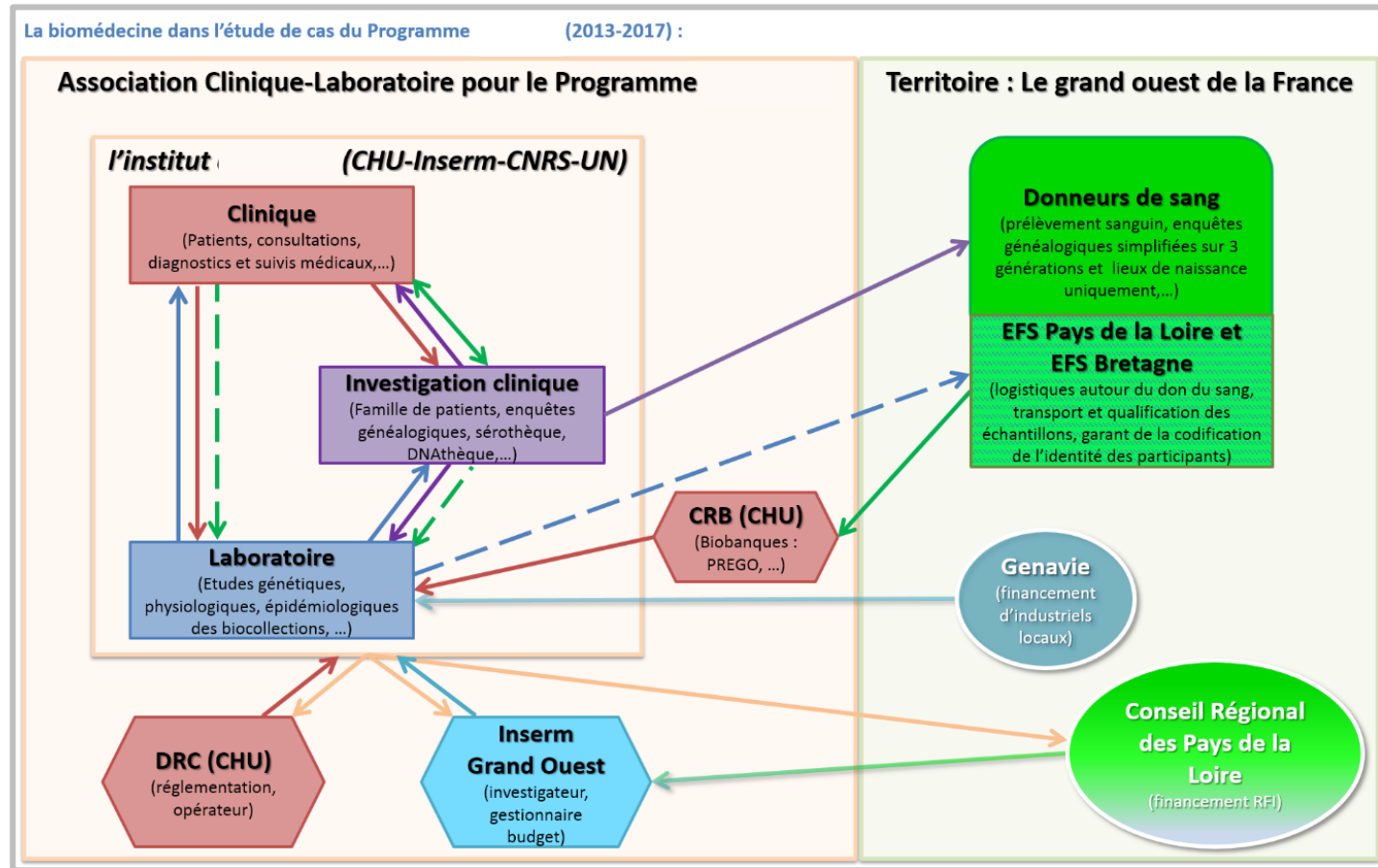


Figure 2 PCA of the CavsGen-DESIR data set. The envelopes correspond to the areas that contain 75% of the individuals of a given subdivision. (a) The envelopes correspond to the different regions of WF. Individuals from Brittany and from the Vendée and Maine-et-Loire Departments are displayed with larger crosses than the other individuals. (b) The envelopes correspond to the different departments of the Pays de la Loire Region, the Region with the majority of sampled individuals. Large crosses correspond to the barycentric coordinates of the individuals grouped by regions.

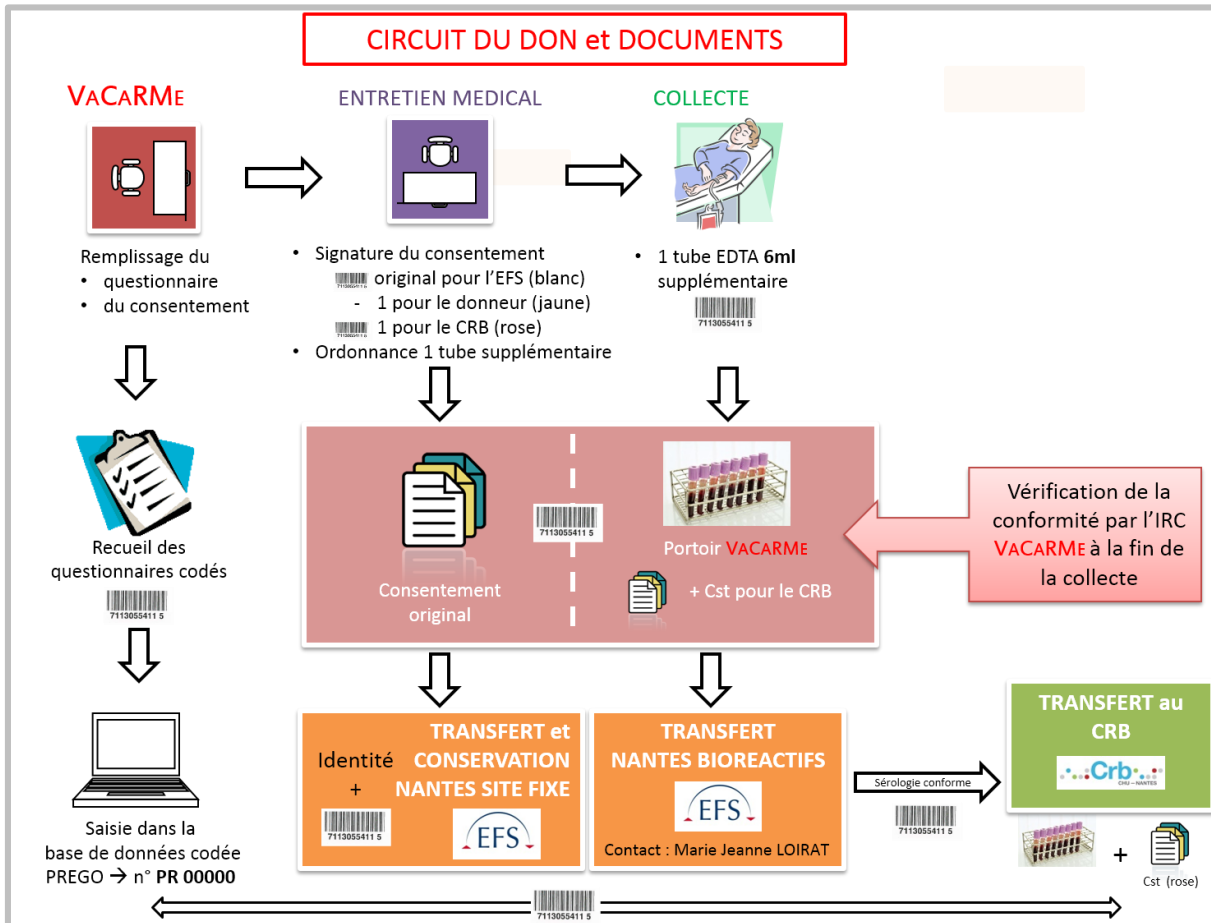
2009 - 2013 : Critères de liés au financement

Les dimensions financières, organisationnelles, matérielles, et humaines ont aussi contribués à définir cette population



2014 - 2017 : Critères liés aux conditions de recrutement

Les dimensions financières, organisationnelles, matérielles, et humaines ont aussi contribué à définir cette population



Document de travail de l'ITX « Circuit du don et documents ». Schéma conçu par la Cheffe de projet et validé par l'EFS.

Ils sont datés du 20 mars 2014. Le schéma dans ce document représente le circuit du don et des échantillons de sang, et des documents de consentement et du questionnaire de VaCaRMe (le recueil de données pour l'ITX).

Nous pouvons le séparer en 3 parties horizontales et 3 parties verticales.

2014 - 2017 : Critères liés aux conditions de recrutement

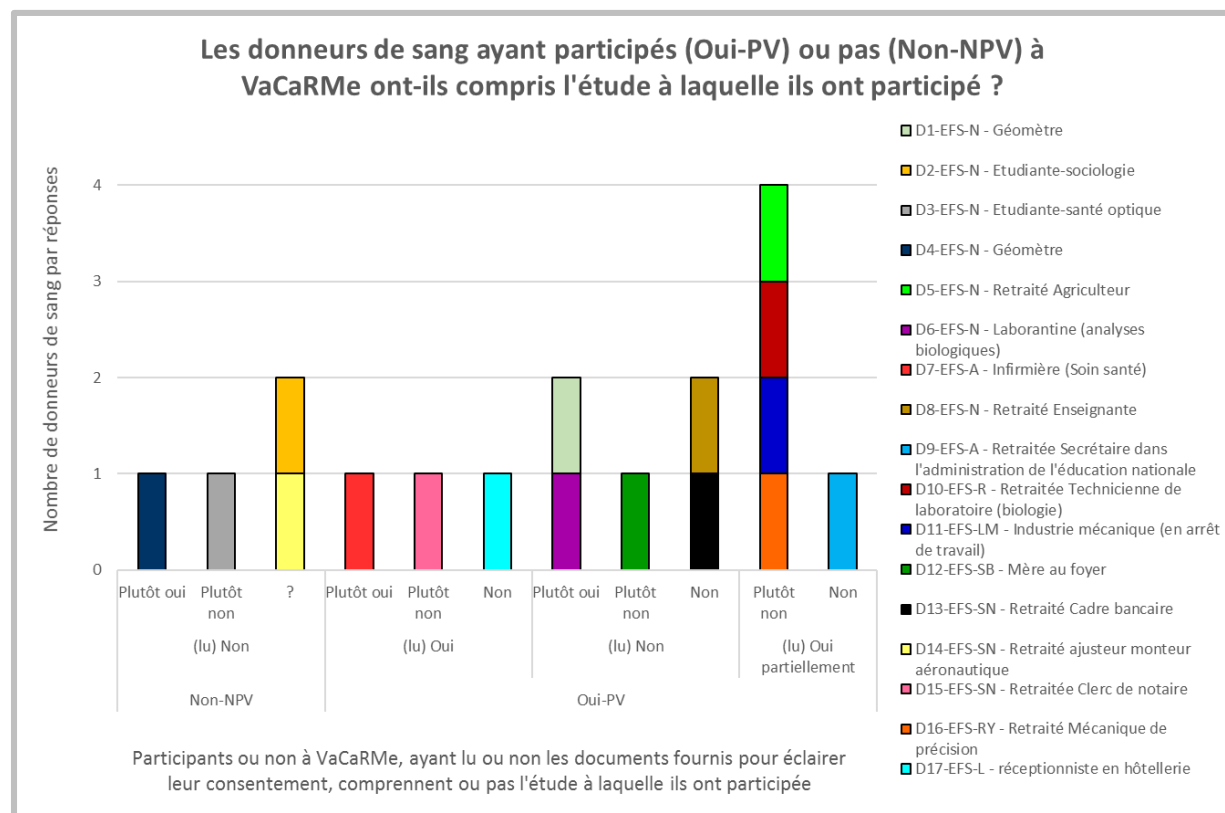
Une population de donneurs de sang :

- Des logiques de tris mises en place par l'EFS ou organisées par les recruteuses ont pu avoir un effet sur la constitution de la population :
 1. Sélections selon le poids, l'âge et les contre-indications pour le don du sang (critères de tri de l'EFS).
 2. Mesures prises pour ne pas retarder le flux de donneurs sur la collecte (par l'EFS et les recruteuses).
 3. Mesures prises pour éviter des frictions avec les donneurs lorsque les recruteuses refusent un don qui ne leur semble pas, à priori, correspondre aux critères épidémiologiques ou aux critères de l'EFS comme lors d'un premier don (par les recruteuses).
- Des biais de mémoire de donneurs de sang ou les liens qu'ils entretiennent avec leur famille.
- Le profil propre à une population de donneurs de sang qui varie selon les départements ou les communes.

2015 - 2017 : Entretiens longs avec 17 donneurs de sang

Derrières les ADN, nous retrouvons les donneurs de sang :

- Comprendre les phénomènes qui entrent en jeu sur les collectes mobiles de sang
- Pascal Ducournau dans *Mettre en Banque l'ADN, enquête sur une biopolitique du consentement* (2010) :
 - L'absence d'information sur les risques réels encourus peut inquiéter les participants profanes.
- « je n'ai rien à cacher »



2015 - 2017 : Entretiens longs avec 17 donneurs de sang

Derrières les ADN, nous retrouvons les donneurs de sang :

- Comprendre les phénomènes qui entrent en jeu sur les collectes mobiles de sang
- Pascal Ducournau dans *Mettre en Banque l'ADN, enquête sur une biopolitique du consentement* (2010) :
 - L'absence d'information sur les risques réels encourus peut inquiéter les participants profanes.
- Malgré cela, il y a une forte adhésion des donneurs de sang :
 - en France, ils ont une disposition à prendre des risques,
 - Ils ont une confiance forte en l'EFS (et dans une moindre mesure aux institutions publiques de recherche et de soin),
 - Partager les valeurs d'altruisme, d'utilitarisme, et de bien commun.
 - Se sentir protégés par l'anonymat et par un cadre légal qui leur permet de ne pas motiver leurs choix de participer ou non.
- Des refus ou des oublis qui pourraient relever du comportement de l'évitement ou de la résistance, car ces donneurs de sang distinguent leur don de sang du don à la recherche.

2015 - 2017 : Entretiens longs avec 17 donneurs de sang

- Pascal Ducournau dans *Mettre en Banque l'ADN, enquête sur une biopolitique du consentement* (2010) :
 - L'absence d'information sur les risques réels encourus peut inquiéter les participants profanes.
 - l'absence d'information amène un participant, qui a une attitude délégitime (délégation de la décision et du savoir, la majorité des cas), à accorder sa confiance à l'équipe de recherche. Mais il peut ne pas vouloir endosser la responsabilité en cas d'un détournement de son don ou d'une utilisation qu'il juge être amoral.
- La délégation et la confiance est accordée d'abord à l'EFS, un acteur connu et considéré comme étant fiable.
- Pas d'attente en terme de contre-dons hormis certains qui ont souhaité avoir un retour global des résultats du projet de recherche.
- Obligations tacites envers les chercheurs pour une « bonne utilisation » de leur don

Conclusion

- Une biobanque pensée pour représenter au mieux une population sédentaire « du coin »
- La biobanque créée représente une population construite et définie par ce que les acteurs scientifiques pensent être la population sédentaire régionale.
- Ce constat va dans le sens des travaux de recherche de Amade M'charek publiés dans *The Human Genome Diversity Project : An ethnography of scientific practice* (2005) :
 - qu'est-ce qu'une « population » en partant des pratiques de la génétique.
 - La population (ou les populations) n'existe pas en soi,
 - elle est permise dans certaines pratiques spécifiques et empêchée dans d'autres.
- Dans notre cas :
 - les contingences ont joué un rôle lors de la construction de la biobanque
- La diversité dans l'histoire française est peu connue et a été pendant longtemps peu étudiée en France Métropolitaine.
- Ces travaux peuvent être mis en regard avec les travaux des historiens de la migration des populations en France métropolitaines et de leurs établissements dans les régions au fil des siècles.

Remerciements

**Centre de recherche en
médecine, science, santé,
santé mentale et société
(Cermes3)**

CNRS UMR 8211 / Inserm
U988 / Université Paris
Descartes / EHESS

Villejuif, France

L'institut du thorax

Inserm UMR 1087 / CNRS
UMR 6291

Nantes, France



Lindzy TOSSÉ

lctosse@gmail.com

www.umr1087@univ-nantes.fr

<https://www.cermes3.cnrs.fr/en>



Comment échantillonner une population non isolée ? Les limites de la biobanque en tant que banque d'ADN représentative de la population du Grand Ouest ou de la population historique du Grand Ouest

- Dictionnaire de définition Antidote, le terme « référence » signifie la « base d'une comparaison à partir de laquelle on peut calculer, estimer, définir »
- Le terme « représentative ou représentatif » veut dire ce « qui représente bien les choses ou les personnes de même sorte, de même catégorie ; qui est typique, caractéristique ».
- Pour le terme « historique », il correspond à ce « qui se rapporte à l'histoire ou qui fait partie de l'histoire ».
- Le terme « sédentaire », quant à lui, est défini comme celui « qui est attaché à une région déterminée » et en anthropologie selon le même dictionnaire « qui reste dans un lieu fixe ».

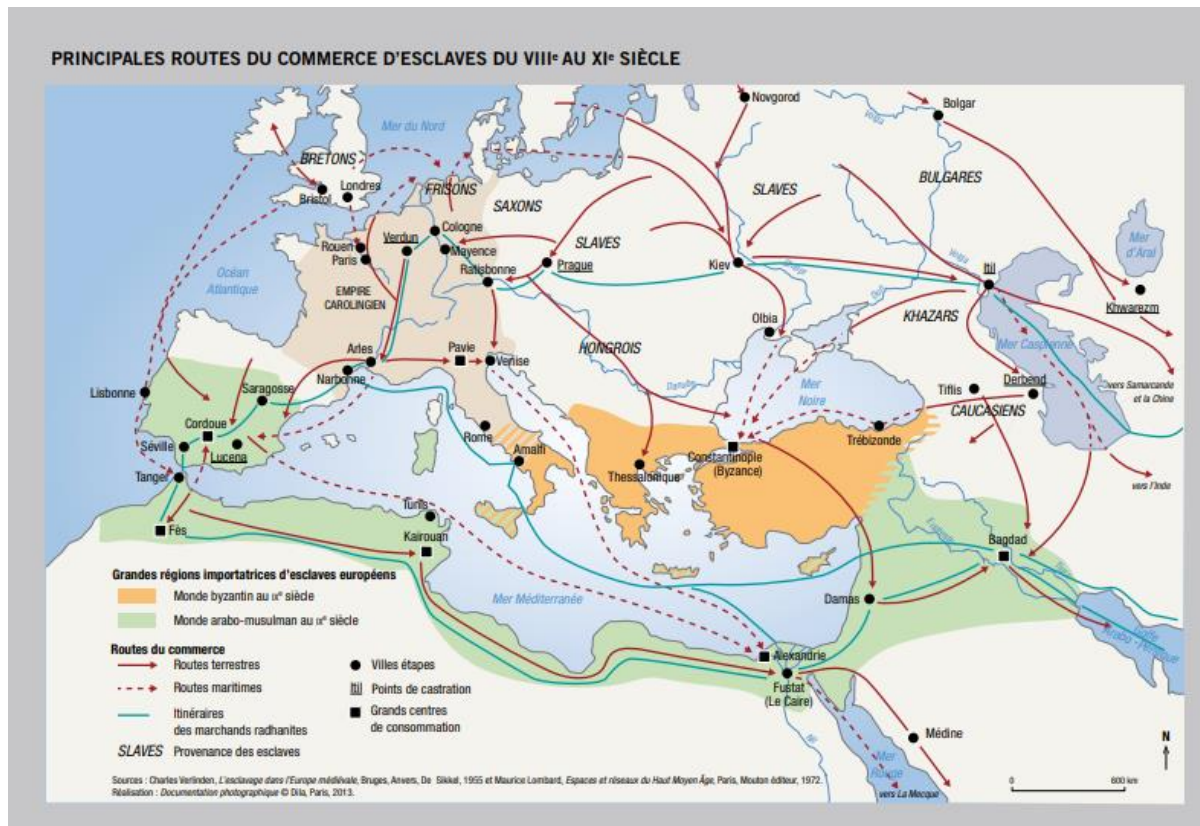
Comment échantillonner une population non isolée ? Les limites de la biobanque en tant que banque d'ADN représentative de la population du Grand Ouest ou de la population historique du Grand Ouest

- Une population sédentaire ?
 - Malgré les précautions des chercheurs, l'échantillonnage peut avoir omis certains individus minoritaires issus de familles anciennes du fait des effets d'échantillonnage et par la sélection concrète sur la base d'idées reçues raciales ou autres.
 - D'une part, si l'on considère les critères scientifiques conditionnant la participation, il y a une probabilité, même faible, que certains ascendants antérieurs aux trois dernières générations ne soient pas sédentaires, c'est-à-dire qu'ils ou elles soient originaires de communes situés au-delà des 30 km de la commune de naissance des donneurs ou de leurs grands-parents.
 - D'autre part, au regard des tris observés sur le terrain, les questions de sélection n'ont pas été posées systématiquement à tous les donneurs de sang, notamment aux personnes minoritaires et présentant un signe distinctif d'une origine étrangère ou religieuse. Pourtant, la migration orientale et africaine sur le sol français peut remonter au-delà de 3 générations.

Comment échantillonner une population non isolée ? Les limites de la biobanque en tant que banque d'ADN représentative de la population du Grand Ouest ou de la population historique du Grand Ouest

- Une population historique ?
 - La population historique est issue de migrations anciennes qui ont laissé des traces dans la population.
 - Une population historique comprend cet héritage.
 - L'esclavage et les migrations forcées qu'il engendre existent bien avant l'Antiquité . Les Figure 49 et Figure 50 ci-dessus retracent les routes principales du commerce intercontinental d'esclaves entre le VIIIe et le XVIe siècle.
 - Plus récemment et mieux documenté, la traite négrière nous donne des exemples de personnes de couleurs esclavagisées, affranchies ou libres en France entre le XVIe et le XIXe siècle (Voir Figure 51 ci-dessous).

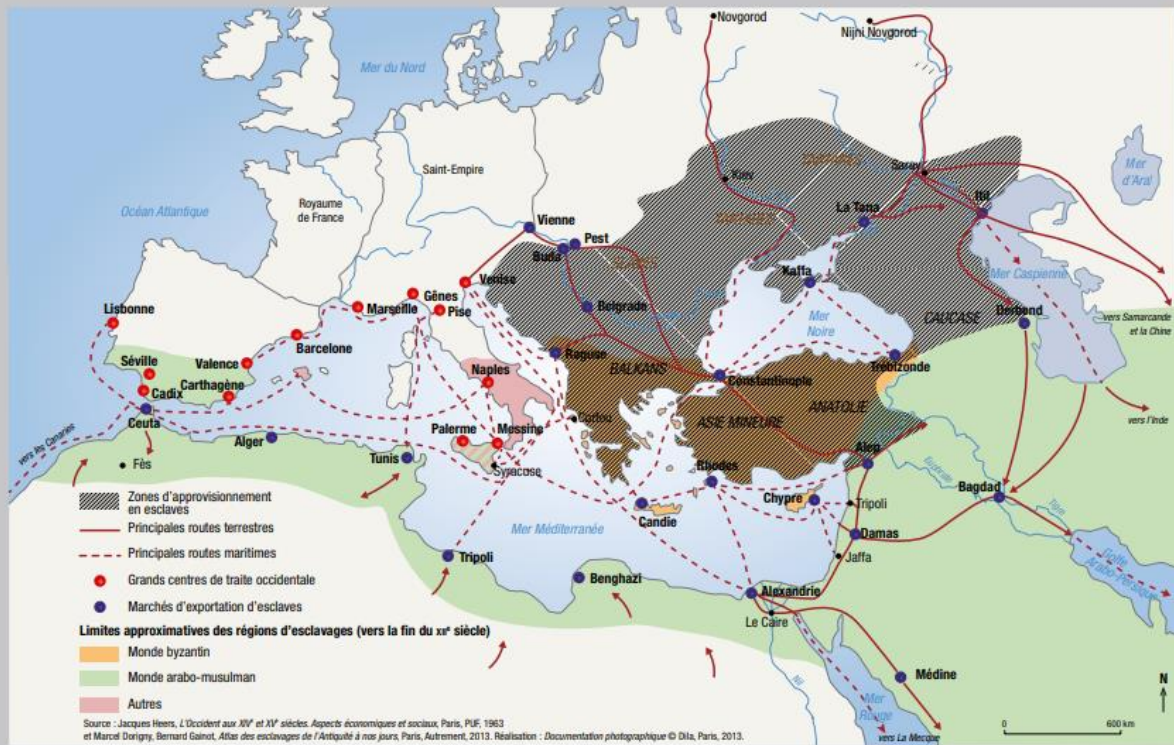
Comment échantillonner une population non isolée ? Les limites de la biobanque en tant que banque d'ADN représentative de la population du Grand Ouest ou de la population historique du Grand Ouest



Les principales routes du commerce d'esclaves du VIII^e au XII^e siècle. Source : Jacques Annequin, et Olivier Grenouilleau. Documentation photographique dossier n° 8097. Esclavages : de Babylone aux Amériques. Paris: La Documentation française, 2014. p. 50

Comment échantillonner une population non isolée ? Les limites de la biobanque en tant que banque d'ADN représentative de la population du Grand Ouest ou de la population historique du Grand Ouest

PRINCIPALES ROUTES DU COMMERCE D'ESCLAVES DU XII^e AU XIV^e SIÈCLE



Les principales routes du commerce d'esclaves du XII^e au XIV^e siècle. Source : Jacques Annequin, et Olivier Grenouilleau. *Documentation photographique dossier n° 8097. Esclavages : de Babylone aux Amériques*. Paris: La Documentation française, 2014. p. 50

Comment échantillonner une population non isolée ?

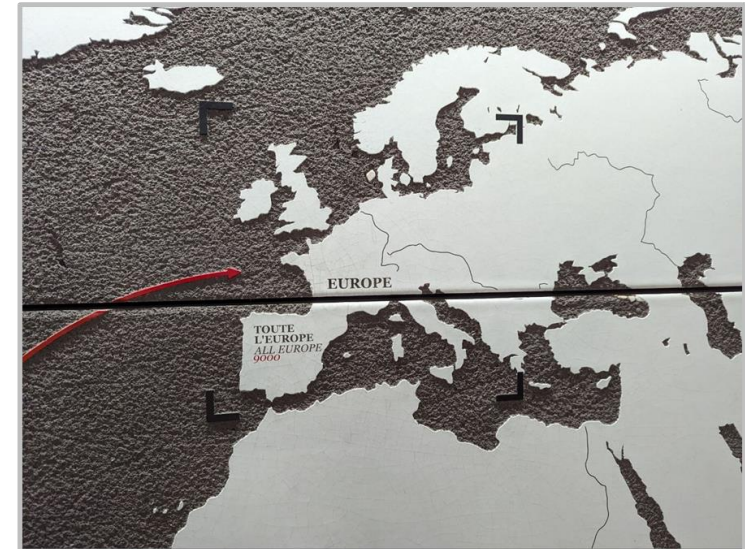
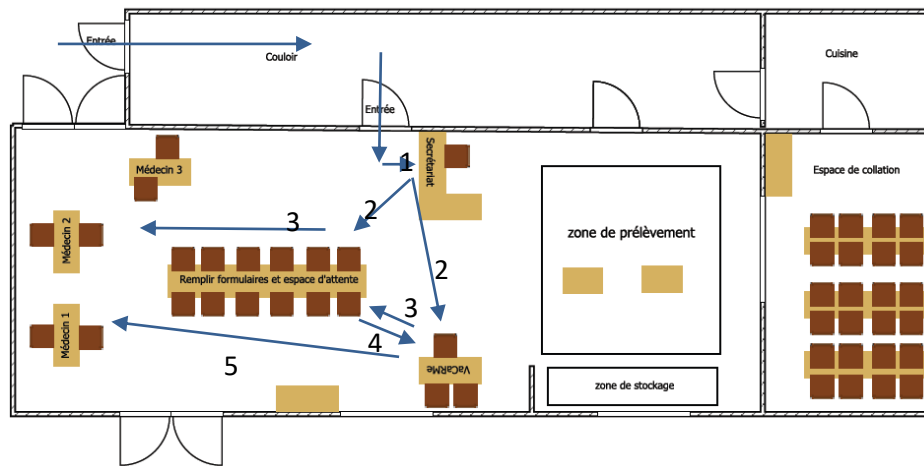


Photo de « La traite négrière transatlantique, 15e - 19e siècle » au Mémorial de l'abolition de l'esclavage de Nantes, prise par Mme Gaëlle Robardet-Nicolas le 26 octobre 2022. Cette carte montre les routes (flèches rouges) concernant la traite négrière transatlantique et l'une d'entre elles pointe vers l'Europe, indiquant que 9000 esclaves étaient amenés en Europe. Flèche bleue indique un agrandissement de cette partie de la carte

Comment échantillonner une population non isolée ? Les limites de la biobanque en tant que banque d'ADN représentative de la population du Grand Ouest ou de la population historique du Grand Ouest

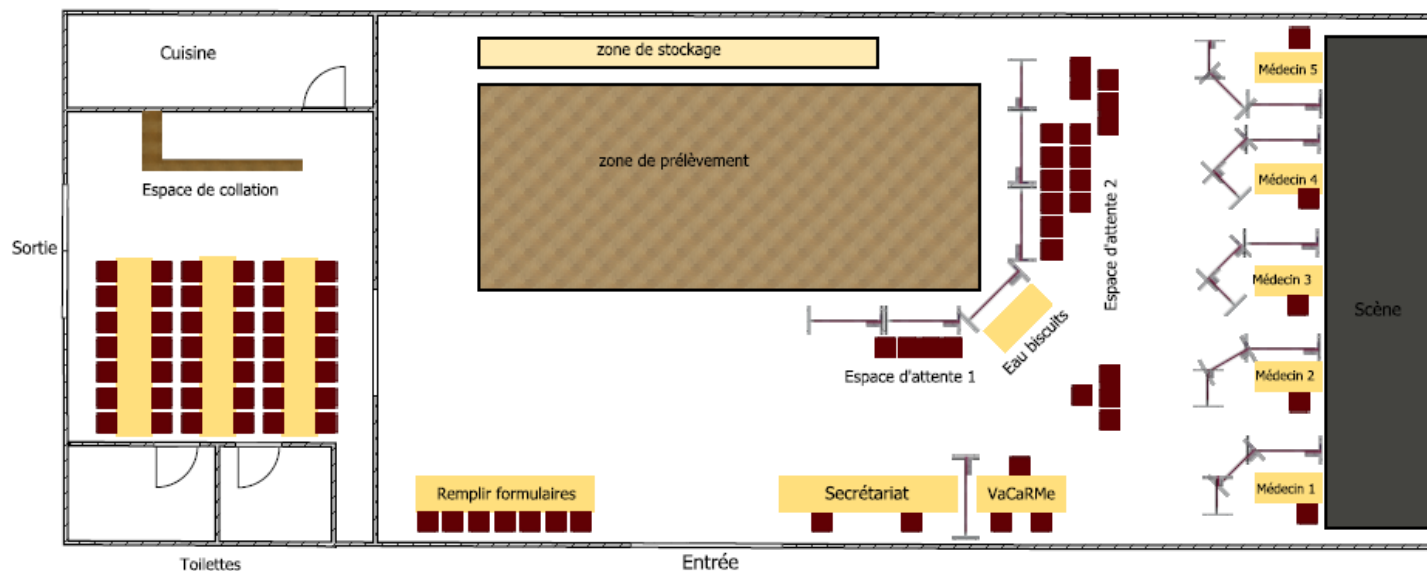
- Ouvrages d'Erick Noël, historien, comprenant « Dictionnaire des gens de couleur dans la France moderne, vol. II – La Bretagne », 2013 ou encore « Etre Noir en France au XVIIIe siècle », 2006.
- Leur nombre n'était pas important comparé à la population totale métropolitaine.
- Parmi les personnes affranchies qui se sont établies sur le territoire de la façade atlantique,
- Une migration plus importante a eu lieu sur le sol français à partir du second empire outre-mer au XIX^e siècle et jusqu'à présent
- Une population représentative ?
 - Or, du fait des méthodes mêmes d'échantillonnage, cet héritage issue des migrations peut être numériquement suffisamment faible pour être exclu de la tranche de population recrutée pour la biobanque PREGO car numériquement faible.

Invisibilisation de la collecte d'ADN/dispositif de recrutement par le dispositif de don de sang



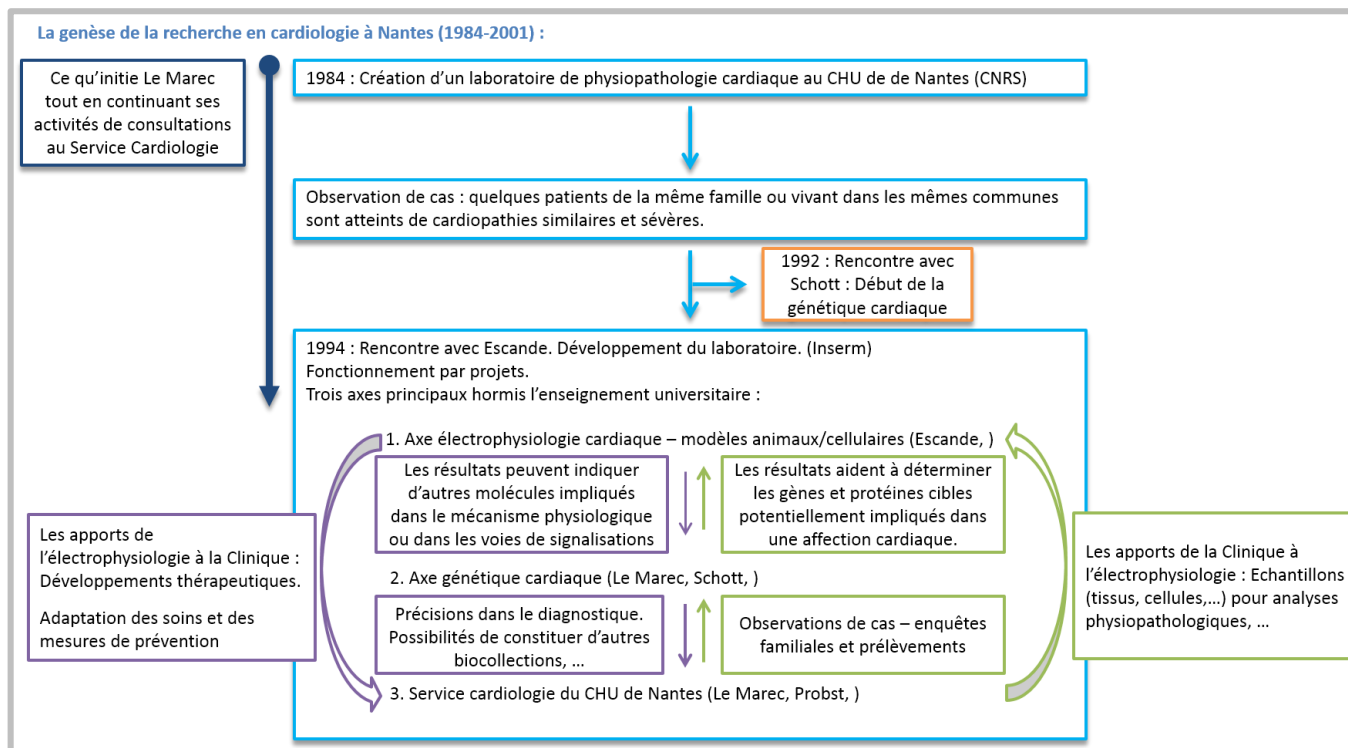
Blood donation in the City Hall of Saint-André in Maine-et-Loire Department

Blood donation in the town gymnasium at Belleville-sur-Vie in Vendée Department



Biomédecine développée à Nantes

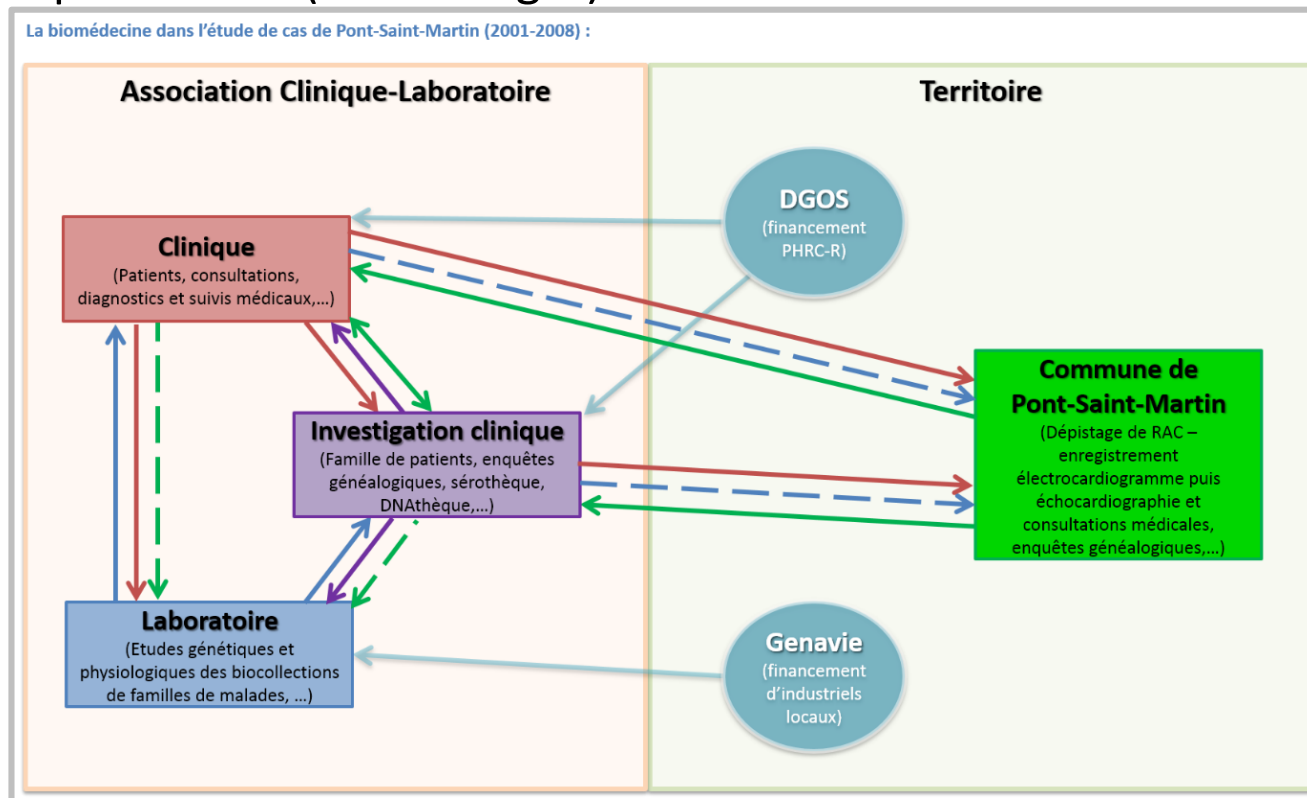
- Biomédecine : Une forme de pratiques qui se caractérise par un « brouillage des frontières entre laboratoire et clinique ». Jean-Paul Gaudillière. *La médecine et les sciences. XIXe - XXe siècles*. 2006.



- Liens entre la médecine et la physiologie à travers la génétique et les consultations cliniques dans le contexte des maladies des troubles du rythme cardiaque.
- **Montée en puissance de la génétique comme objet épistémique au labo et dans le service de cardiologie**

Biomédecine territorialisée

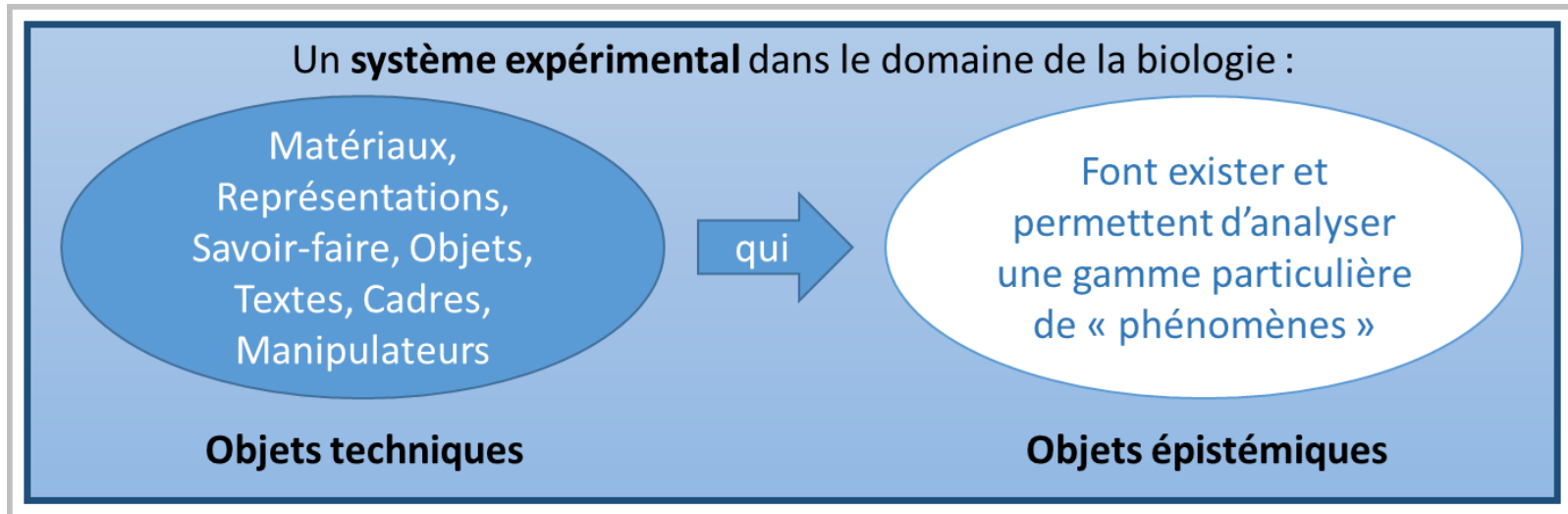
- Système expérimental (Rheinberger) évolue



- Des enquêtes généalogiques comme outils de recherche
- **données géographiques, démographiques et historiques**
- **Territoire – rôle plus important dans cette biomédecine**

Biomédecine territorialisée

- Système expérimental (Rheinberger)



Le système expérimental de Hans-Jörg Rheinberger par Jean-Paul Gaudillière dans « Inventer la biomédecine. La France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant (1945-1965) ». La Découverte, 2002, p. 246-247.

- **Objet épistémique** : des machines « *qui soulèvent des questions* »
- **Objet technique** : « *des machines qui doivent fournir des réponses* » (Hans-Jörg Rheinberger, *Systèmes expérimentaux et choses épistémiques*. Trad., 2017)