

Exercice pratique de formation

ANALYSE ET GESTION DES RISQUES POUR LES SCIENCES DE LA VIE

Ben Salah, G, *et al.* “An Interethnic variability and functional prediction of DNA repair gene polymorphisms: the example of XRCC3 (pThr241>Met) and XPD (pLys751>Gln) in a healthy Tunisian population.” Mol Biol Rep. 2012; 39: 9639-9647.



ADVANCING SCIENCE. SERVING SOCIETY

Cet exercice a été développé par le Center for Science, Technology and Security Policy (CSTSP) centre de l'American Association for the Advancement of Science (AAAS).

Ce travail est autorisé par AAAS sous la licence [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 United States License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Vous pouvez contacter le titulaire du droit d'auteur à l'adresse suivante :

CSTSP

1200 New York Ave.

Washington, DC 20002

cstspinfo@aaas.org

001-202-326-6493

Cette série d'exercices d'étude de cas a été élaboré avec la participation de : Lindsey Marburger, Nisreen AlHmoud, Oussama ben Fradj, Eleanor Celeste, Gwenaële Coat, Cristine Geers, Irene Jillson, Abdulaziz Kaed, Rawan Khasawneh, Fadia Maki, Kimberly Schaub, et Kavita Berger.

Traduction effectuée par : Oussama ben Fradj et Gwenaële Coat.

Développé avec le soutien du Programme d'engagement en matière de biosécurité du Département d'État Américain.



Objectif de l'apprentissage

- 1 Développer un esprit critique sur les risques et les stratégies de réduction des risques nécessaires dans votre propre démarche scientifique ;
- 2 Parfaire votre capacité à identifier les stratégies de gestion de risques et les approches qui les minimisent tout en assurant une démarche et une recherche de qualité ;
- 3 Appliquer cette méthode d'analyse dans vos recherches ou celle de vos pairs.

Attente de la part des participants

Grâce à cet exercice d'apprentissage vous vous familiariserez avec :

1. Les définitions des différents types de risques associés à un travail de laboratoire, de terrain, et de santé publique.
2. Le processus d'analyse des risques – identification, évaluation, gestion et communication – dont :
 - La méthode d'identification et d'évaluation des risques qui considère les probabilité d'occurrence et les conséquences des risques en tant que tels, ainsi que le poids des risques face aux bénéfices possibles de la recherche effectuée,
 - Les stratégies de gestion des risques, et
 - Les réponses aux questions suivantes : Qui communique, quand communiquer et comment communiquer sur les risques ?
3. L'application de cette méthode à vos propres recherches.

Règles de base de participation

1

Avant de commencer cet exercice, les participants doivent avoir lu l'article utilisé pour cette étude de cas.

2

Si vous avez des questions à propos de l'article de référence lors du déroulement de l'exercice, posez-les au facilitateur de l'exercice.

3

Tout au long de l'étude de cas, veuillez mettre l'accent sur la compréhension et l'analyse des divers risques inhérents à la recherche plutôt que sur la critique de la méthodologie ou du choix de recherche des auteurs de l'article.

4

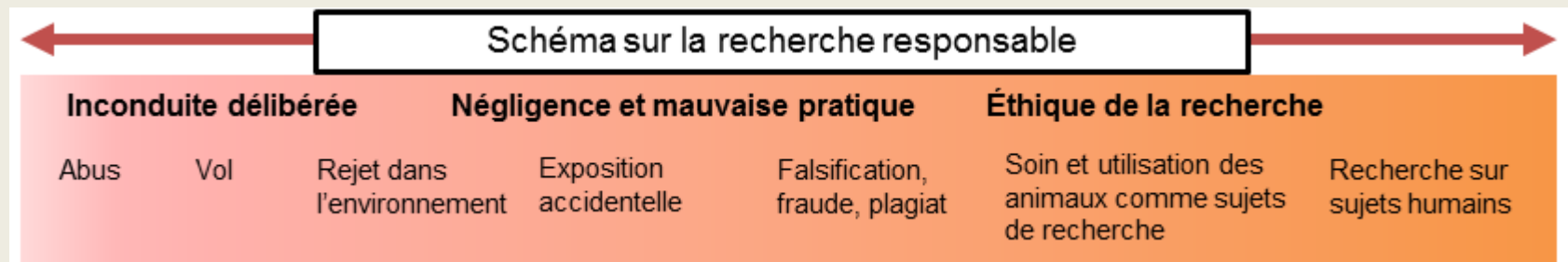
Interagissez les uns avec les autres afin d'encourager une communication ouverte basée sur un échange d'idées. Veuillez respecter les idées de vos collègues lors du déroulement de l'exercice.

5

N'hésitez pas à prendre vos propres notes en plus de celles prises par le facilitateur pour enrichir votre expérience et faciliter votre active participation.

Glossaire des risques

Les définitions sont basées sur le document de l'OMS « Responsible Life Science for Global Health Security: A Guidance Document ».



- Bioéthique
- Biorisques
- Réduction des risques
- Biosûreté en laboratoire
- Biosécurité en laboratoire
- Double usage en recherche en sciences de la vie
- Excellence de la recherche

Autres concepts :

- Protection des sujets participants à la recherche
- Protection des animaux participants à la recherche
- Conduite responsable de la recherche

Cadre de l'analyse des risques

Votre examen des risques se déroulera en quatre étapes :

- 1 **Identification des risques**
- 2 **Évaluation des risques**
- 3 **Gestion des risques**
- 4 **Communication sur les risques**

1. Identification des risques

Processus par lequel les chercheurs considèrent tous les risques possibles qu'ils soient internes, externes ou organisationnels.

- ***Quels sont les risques éventuels associés à cette recherche ?***

2. Évaluation des risques

Processus par lequel les chercheurs ont identifié les ressources nécessaires et envisagé les recommandations en matière de biosûreté /biosécurité.

Défini aussi le “processus d'évaluation du ou des risque(s) émanant(s) de dangers tout en prenant en compte la pertinence des contrôles existants ainsi que du processus de décision sur l'acceptation du ou des risque(s) (OHSAS 18001:2007)

- ***Quelles sont les probabilités d'occurrence des risques ?***
- ***Quelles sont les conséquences si les risques se produisent ?***
- ***Les risques l'emportent-ils sur les avantages ?***

3. Gestion des risques

Processus par lequel les chercheurs considèrent les règlements et/ou directives, la formation et les questions de conformité des procédures opératoires standardisées (SOP).

- ***Quelles stratégies de gestion des risques pourraient réduire la probabilité d'occurrence du risque ? ou encore quelles sont les conséquences si les risques se produisent ?***

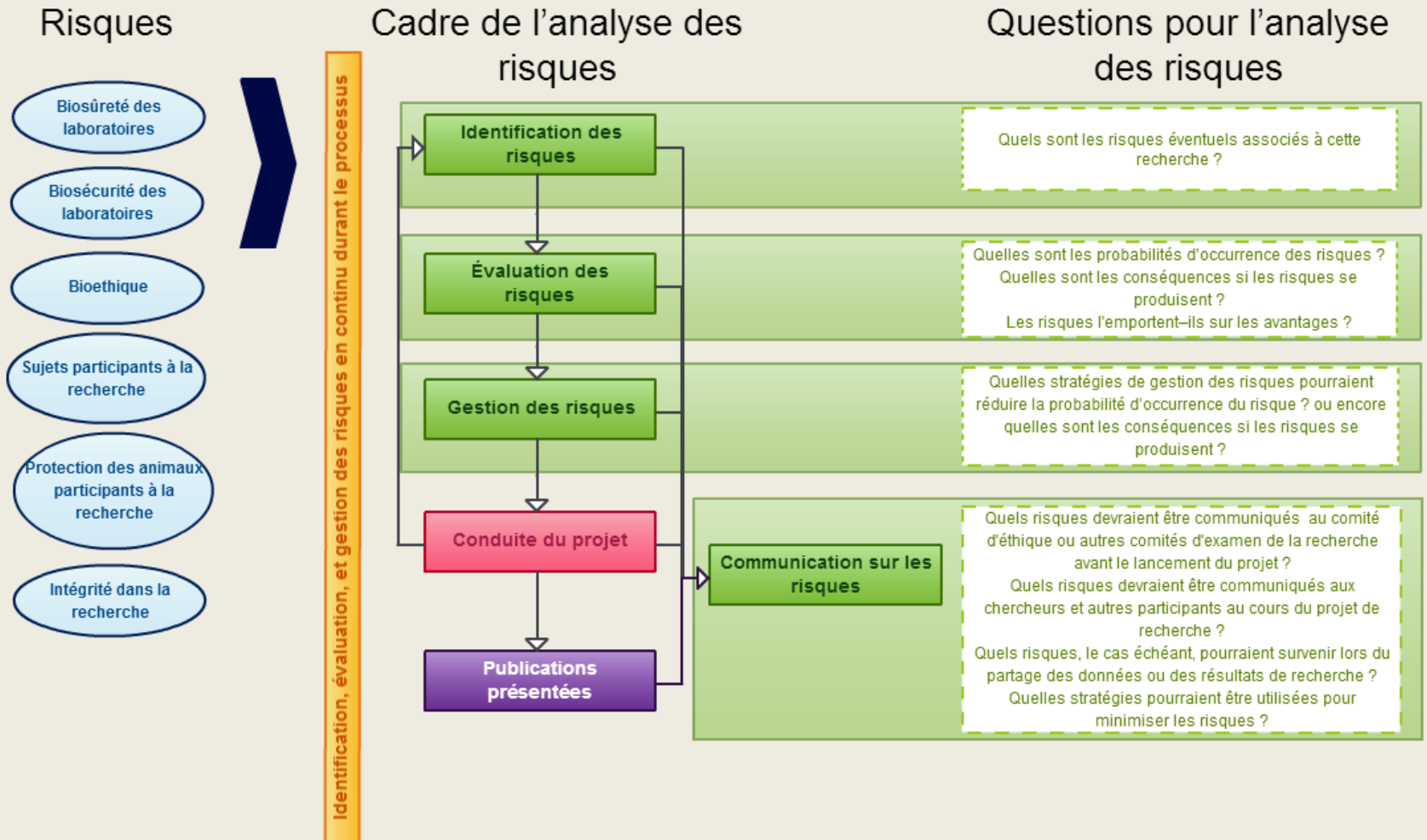
Stratégies possibles contre les risques : barrières physiques, formation ou vérification du personnel, règlements et lois, et/ou expériences alternatives à considérer.

4. Communication sur les risques

Processus par lequel les chercheurs considèrent les stratégies de communication, les problèmes de non-conformité et les procédés d'approbation / de modifications.

- ***Quels risques devraient être communiqués au comité d'éthique ou autres comités d'examen de la recherche avant le lancement du projet ?***
- ***Quels risques devraient être communiqués aux chercheurs et autres participants au cours du projet de recherche ?***
- ***Quels risques, le cas échéant, pourraient survenir lors du partage des données ou des résultats de recherche ?***
- ***Quelles stratégies pourraient être utilisées pour minimiser les risques ?***

Cadre de l'analyse des risques





CASE STUDY

An Interethnic variability and functional prediction of DNA repair gene polymorphisms: the example of XRCC3 (pThr241>Met) and XPD (pLys751>Gln) in a healthy Tunisian population

Ben Salah, G, *et al.* "An Interethnic variability and functional prediction of DNA repair gene polymorphisms: the example of XRCC3 (pThr241>Met) and XPD (pLys751>Gln) in a healthy Tunisian population." Mol Biol Rep. 2012; 39: 9639-9647.

Esquisse de l'étude de cas

- 1 : Question de recherche / hypothèses
- 2 : Informations générales
- 3 : Méthodologie de la recherche
- 4 : Analyse des risques dans l'article de recherche
- 5 : Résultats de recherche et Conclusions

Question de recherche / hypothèses

Argumentation du projet de recherche :

La réparation de l'ADN est d'une importance cruciale pour le maintien de la stabilité du génome et un fonctionnement normal des cellules et des organes.

La mutation des protéines XRCC3 et XPD (impliquées dans la réparation de recombinaison homologue et dans la réparation nucléotidique par excision, respectivement) a été liée au cancer.

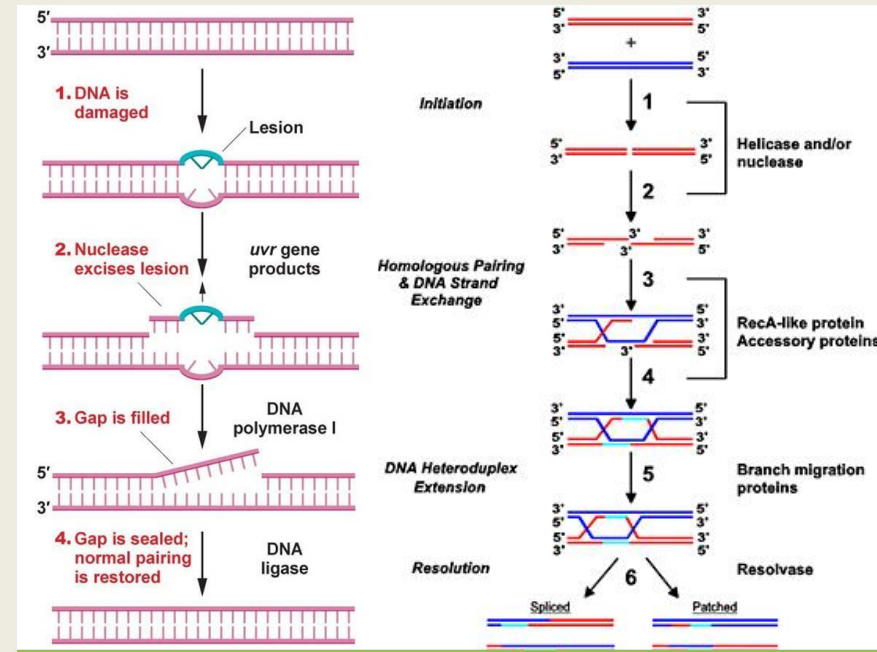
La prévalence de ces mutations « ne sont pas réparties de façon aléatoire dans la population humaine, mais suivent divers motifs ethniques et / ou géographiques spécifiques. »

Les auteurs de cette étude ont proposé d'examiner la prévalence de ces mutations dans la population tunisienne et de procéder à une analyse bioinformatique pour déterminer si les mutations sont nuisibles à la population tunisienne.

Question de recherche / hypothèses

Réparation de l'ADN

- Les changements dans l'ADN peuvent se produire par des suppressions de base individuelles, par ajouts ou par substitutions ; par cassures de simple et double brins.
- La réparation de l'ADN est une fonction cellulaire essentielle pour fixer des ruptures dans l'ADN avant qu'elles ne causent des dommages importants.
- La réparation peut être effectuée en corrigeant les bases individuelles (réparation par excision de nucléotides) ou en réparant des dommages importants (réparation par recombinaison homologue).



Nucleotide Excision Repair

Photo Credit: Laura Mitchell, 2011

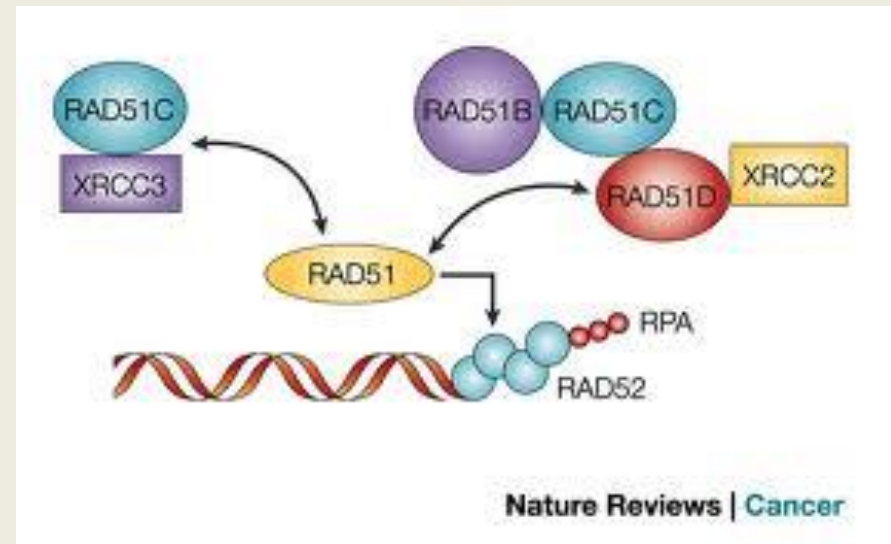
Homologous Recombination

Photo Credit: Bianco et al., 1998

Information générales

XRCC3 et Réparation par Recombinaison Homologue (HRR)

- XRCC3 signifie « X-ray repair cross-complementing group 3 »
- XRCC3 est suspecté dans la fragmentation, les translocations, et les suppressions chromosomique(s).
- XRCC3 est un membre de la famille de protéines Rad-51 et interagit avec d'autres protéines de la famille pour contribuer dans la réparation de recombinaison homologue.
- Le Thr241>Meth est la mutation la plus fréquente et est associée à une faible capacité de réparation d'ADN, ce qui pourrait conduire à un cancer.



XRCC3 and HRR.

Photo Credit: Skorski, 2002.

Information générale

XPD/ERCC2 et la réparation nucléotidique par excision

- XPD est une protéine du groupe de complémentation D de xeroderma pigmentosum.
- Il s'agit d'une ATPase / hélicase impliquée dans la réparation de l'excision et dans la transcription de nucléotides.
- La mutation Lys751>Gln est liée à une capacité de réparation de l'ADN inférieure par modification des propriétés de l'enzyme de réparation d'ADN, enzyme qui est un complexe de protéines.

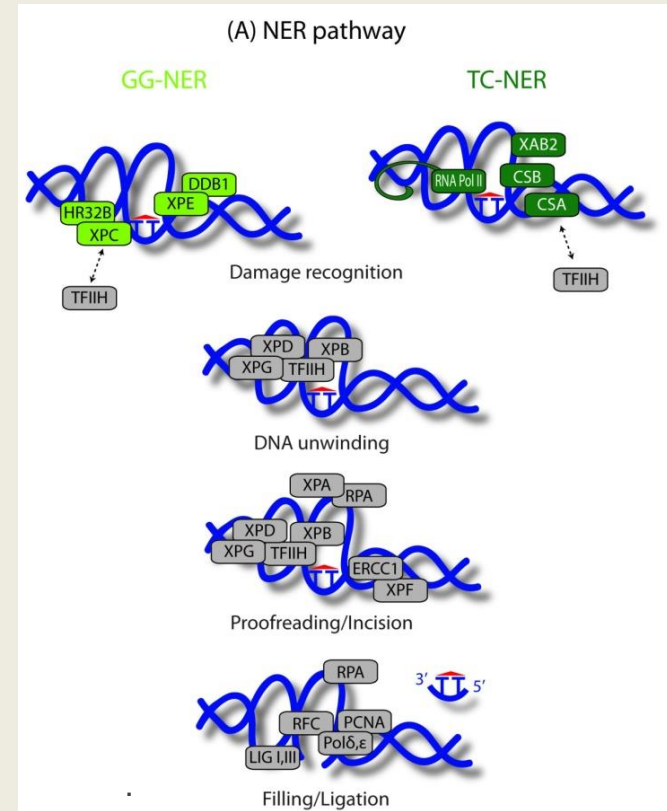


Photo Credit: Cameroni, et al, 2010

Méthodologie de la recherche

- **Recrutement des patients** : des sujets sains et non apparentés (154 hommes et femmes de Tunisie du Sud) ont été recrutés pour participer à l'étude. Les participants ont fourni leurs habitudes sociales et leurs problèmes de santé lors d'un questionnaire classique. Les personnes ayant des antécédents de cancer ont été exclus.
- **Extraction de l'ADN et géotypage des échantillons** : Les échantillons de sang ont été prélevés chez les participants et l'ADN a été extrait en utilisant des modes opératoires classiques. Les fragments de gènes XRCC3 et XPD ont été amplifiés par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). La méthode d'analyse RFLP a été réalisée sur des fragments amplifiés.
- **Analyse bioinformatique** : La base de données HapMap a été utilisée pour déterminer qui des mutations / polymorphismes sont associés à différents groupes ethniques et géographiques. La méthode SIFT (tri acide aminé intolérant / tolérant) a été utilisée pour prédire si les mutations peuvent affecter la fonction des protéines. Ces prévisions relatives ont été vérifiées par le logiciel Polymorphisme Phenotyping, version 2.2.
- **Analyse statistique** : les analyses statistiques classiques ont été réalisées sur les données pour calculer la fréquence des allèles et comparer le degré de parenté entre les allèles présents dans les populations tunisiennes et ceux trouvés dans HapMap.

Analyse des risques dans cette article de recherche

Bien que l'analyse des risques soit une partie importante en science, peu de publications scientifiques comprennent des descriptions détaillées de la façon dont les auteurs ont évalué et géré les risques identifiés.

Aujourd'hui, votre tâche consiste à effectuer une analyse des risques fondée sur cet article de recherche.

Pour commencer, répondez à la question suivante :

Sur la base de vos connaissances actuelles de l'expérimentation, ou du projet de recherche, quels sont les risques qui pourraient être importants à considérer pour la conception, la réalisation, ou la communication de cette recherche ?

Identification des risques

Étude des polymorphismes des gènes de réparation d'ADN en Tunisie

Questions

Quels sont, le cas échéant, les risques potentiels en matière de biosûreté pour les chercheurs et autres personnels pendant la collecte des échantillons et les analyses en laboratoire ?

Quelles sont, le cas échéant, les considérations à prendre en matière de sûreté et d'éthique pour les sujets participants à cette recherche ?

Quels sont, le cas échéant, les risques associés à la collecte d'informations personnelles chez les sujets participants à la recherche ?

Les informations sur cette recherche ainsi que les matériaux et résultats peuvent-ils être utilisés à mauvais escient ?

Évaluation des risques

Étude des polymorphismes des gènes de réparation d'ADN en Tunisie

| Question |
|---|
| Quel aspect de cette recherche ou étapes pourrai(en)t poser de graves conséquences pour les patients ? Quelles sont ces conséquences et leur probabilité d'occurrence ? |
| Quel aspect de cette recherche ou étapes pourrai(en)t poser de graves conséquences pour les chercheurs ? Quelles sont ces conséquences et leur probabilité d'occurrence ? |
| Quelles sont les ressources, les expertises, la formation et les outils qui pourraient être utiles pour l'évaluation des risques identifiés et associés à cette recherche ? |

Gestion des risques

Étude des polymorphismes des gènes de réparation d'ADN en Tunisie

| Question |
|--|
| Quel(le)s sont les lois, réglementations ou bonnes pratiques qui pourraient être utilisé(e)s pour réduire les risques associés à cette recherche ? |
| Quelles sont les procédures opératoires standardisées (SOP) minimum en matière de biosûreté et de biosécurité à mettre en place avant de commencer une telle recherche (équipement inclus) ? |
| Quelles approches supplémentaires pourraient être utilisées pour réduire les risques identifiés ? |
| Quelles sont, le cas échéant, les compétences et formations nécessaires pour mener à bien ce projet de recherche ? |
| Que pourrait faire l'équipe de recherche avant le commencement du projet afin de limiter les risques posés aux informations personnelles sensibles (accessibilité) ? |

Résultats and Conclusions

Résultats

- Selon les analyses génétiques des gènes XRCC2 et XPD, la population tunisienne est étroitement liée à la population de descendance européenne (blanche).
- L'analyse génétique du gène XPD suggère une relation entre la population tunisienne et les individus originaires du Gujarat, en Inde.
- La mutation p.Thr241>Met du gène XRCC3 est potentiellement dangereux et pourrait affecter la liaison ATP et l'efficacité de réparation de l'ADN. Cette mutation affecte la réparation de recombinaison homologue.
- La mutation pLys7521>Gin du gène XPD peut être tolérée. La mutation affecte le site de liaison ATP et détruit l'activité des protéines hélicases. Bien que cette mutation affecte la réparation de nucléotide par excision, elle n'affecte pas l'activité de transcription.

Conclusions

Ces données fournissent une base pour étudier plus avant la relation entre les mutations XRCC3 et XPD et les risques de développer un cancer ainsi que la variabilité des réparations de l'ADN dans la population tunisienne.

Communication sur les risques

Étude des polymorphismes des gènes de réparation d'ADN en Tunisie

| Question |
|---|
| Quels risques doivent-êre communiqués et à qui durant cette recherche ? |
| Comment communiqueriez-vous les risques et les mesures de gestion de ces risques à un comité d'examen institutionnel ou d'éthique ? |
| Quel type de sécurisation des données doit-êre mis en place pour assurer la protection et l'anonymat des sujets participants à la recherche ? |
| Quelles sensibilités sociales et culturelles sont associées à cette recherche ? Quelles approches peuvent êre utilisées pour minimiser ces sensibilités lors de discussions sur les résultats de la recherche lors de conférences, entre chercheurs et lors de publications ? |
| Quelles approches peuvent êre utilisées pour communiquer sur les risques et les stratégies d'évaluation de ces risques à d'autres chercheurs et au grand public ? |

Discussion finale : risque dans votre propre recherche

Effectuez une analyse des risques de votre propre recherche. Choisissez un projet de recherche passé, en cours ou futur afin d'analyser :

1. Identification : Quels sont les principaux risques que vous rencontrez dans votre recherche ? Pensez aux risques concernant votre propre personne, autres chercheurs et techniciens dans le domaine clinique et / ou en laboratoire. Pensez aux risques pour le grand public, l'environnement et l'économie du pays, votre institution, et les sujets de recherche humains et animaux.

2. Évaluation : Quelles sont les conséquences des risques identifiés s'ils se produisent ? Sur la base de votre évaluation des conséquences des risques et leurs probabilités d'occurrence, ceux-ci pourraient-ils nuire à des personnes, des animaux, des cultures agricoles, ou l'économie du pays ?

Quelles sont les ressources, les capacités et les compétences nécessaires pour atténuer ces risques ?

3. Gestion : Quelles stratégies pourriez-vous utiliser ou quelles sont les ressources dont vous aurez besoin afin de minimiser ou d'atténuer ces risques? (note : ces stratégies ne doivent pas nuire à la qualité de la recherche.) Argumentez les idées découlant de votre propre expérience et de celles décrites dans cet exercice pratique.

Existe-t-il des risques associés à votre recherche qui ne peuvent être atténués de manière adéquate ?

4. Communication : Pour votre recherche quels sont, le cas échéant, les risques, associés à la communication lors de la phase de conception du projet, de conduite de la recherche, de présentation des résultats lors de conférences scientifiques et de publications ? Quelles stratégies pourriez-vous utiliser pour atténuer ces risques ? Y a-t-il des intervenants avec qui vous devez partager les risques de votre recherche ? Quelles sont vos conclusions ?

Exemple de stratégie d'analyse de risques

Communicate

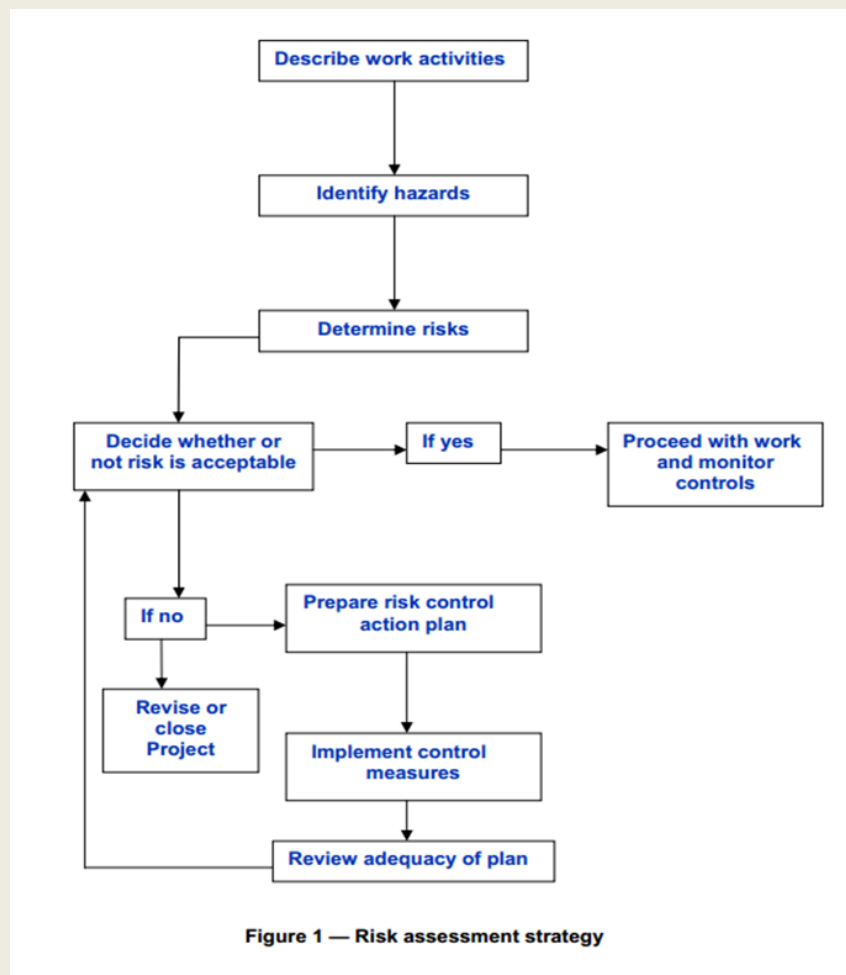


Figure 1 — Risk assessment strategy

Liste des références

Information générales

Ben Salah, G, *et al.* "An Interethnic variability and functional prediction of DNA repair gene polymorphisms: the example of XRCC3 (pThr241>Met) and XPD (pLys751>Gln) in a healthy Tunisian population." *Mol Biol Rep.* 2012; 39: 9639-9647.

World Health Organization, Responsible Life Science for Global Health Security: A Guidance Document. 2010;
http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HSE_GAR_BDP_2010.2_eng.pdf.

Diagrammes et Photos

Bianco, Peiro R., Robert B. Tracy and Stephen C. Kowalczykowski. "DNA STRAND EXCHANGE PROTEINS: A BIOCHEMICAL AND PHYSICAL COMPARISON." *Frontiers in Bioscience* 3, d570-603. June 17, 1998.
<http://www.bioscience.org/1998/v3/d/bianco/3.htm>.

Cameroni, E, Stettler, K and Suter, B. *On the traces of XPD: cell cycle matters - untangling the genotype-phenotype relationship of XPD mutations.* *Cell Div.* 15 Sept 2010. 5; 24.

European Committee for Standardization (CEN). CEN Workshop Agreement: CWA 15793. "Laboratory biorisk management." Ref. No: CWA 15793:2011 D/E/F. September 2011: 17.
ftp://ftp.cenorm.be/CEN/Sectors/TCandWorkshops/Workshops/CWA15793_September2011.pdf.

Laura Mitchell. "Study Flashcards." Biology 400 with Lee at Northern Arizona University. October 24, 2011. Available at:
www.studyblue.com

Tomasz Skorski. *Oncogenic tyrosine kinases and the dna-damage response.* *Nature Reviews Cancer.* 2002; 2; 351-360.