

Étude génétique des dysglobulinémies familiales

par une équipe du Pr. Charles Dumontet

Ce dossier a été mis au point par :



Perrine Galia
Attachée de Recherche Clinique
Tél : 04 78 77 28 91

Table des matières

1.	Comment cette étude a-t-elle été initiée ?	2
2.	Avancement de l'étude	2
3.	Comment participer à cette étude ?	2
4.	Connaissances actuelles	3
5.	Protocole de l'étude	4
6.	Recrutement des familles	4
7.	Les SNP	5
8.	Résultats attendus	6



Association Française des Malades du Myélome Multiple

1. Comment cette étude a-t-elle été initiée ?

En octobre 2005, le Professeur Charles Dumontet, Professeur Universitaire en hématologie à l'Université de Lyon et Praticien Hospitalier aux Hospices Civils de Lyon a reçu deux personnes issues de la même famille, la mère et la fille, toutes deux atteintes d'un myélome multiple.

Or, très peu d'études ont été réalisées dans le domaine du myélome à caractère familial. Il a donc suggéré à l'IFM (Intergroupe Francophone du Myélome) son projet de réaliser une étude au niveau national.

Cette étude a pu être initiée grâce à un soutien du Ministère de la Santé dans le cadre d'un PHRC.

2. Avancement de l'étude

L'étude a débuté en Octobre 2007 et, au 10 Juin 2010, 121 familles avec au moins 2 cas de dysglobulinémie ont été identifiées.

Sur 98 familles en cours de participation, 645 personnes ont été prélevées.

La collecte des échantillons se poursuit et les premières analyses génétiques seront réalisées en 2011.

3. Comment participer à cette étude ?

Si vous avez connaissance d'une telle famille, nous vous remercions de bien vouloir les informer de l'existence de cette étude.

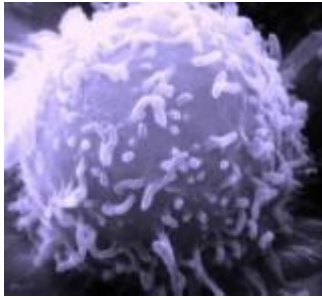
Si vous appartenez à une famille avec au moins 2 cas de dysglobulinémie (Myélome, MGUS), contactez-nous pour de plus amples détails en cliquant sur le lien suivant.

Perrine Galia

Attachée de Recherche Clinique

Tél : 04 78 77 28 91

4. Connaissances actuelles



Les lymphocytes ont un rôle majeur dans le [système immunitaire](#). On distingue deux lignées lymphocytaires différentes : les [lymphocytes B](#) et les [lymphocytes T](#).

La prédisposition génétique au cancer varie de façon importante selon le type. Parmi les hémopathies malignes (maladies du sang cancéreuses), les prédispositions familiales les mieux décrites concernent les leucémies lymphoïdes chroniques et les lymphomes, deux pathologies qui touchent les lymphocytes comme le myélome. Des études génétiques sur de larges cohortes sont en cours dans ces affections.

Il n'y a jusqu'à présent eu aucune description d'une prédisposition génétique aux dysglobulinémies¹. Un nombre limité de familles atteintes de myélome a été étudié. Ceci est lié à plusieurs facteurs : la relative rareté des formes familiales, la reconnaissance souvent tardive du caractère familial après le décès d'un patient âgé, et la difficulté d'obtention des échantillons biologiques.

¹ La dysglobulinémie désigne une anomalie traduite par une quantité anormale dans le sérum et/ou les urines d'une immunoglobuline monoclonale en excès.

Les immunoglobulines sont des Protéines jouant un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les agressions.

Il existe 5 classes d'immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE.

Chez un sujet normal, les taux des différentes classes d'immunoglobulines sont stables grâce à une régulation de leur production. Dans les dysglobulinémies monoclonales, il y a dysfonctionnement de cette régulation, ce qui entraîne une prolifération excessive et maligne d'un clone d'immunoglobuline.

5. Protocole de l'étude

L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs génétiques prédisposant aux dysglobulinémies familiales grâce à la mise en place d'une banque d'ADN.

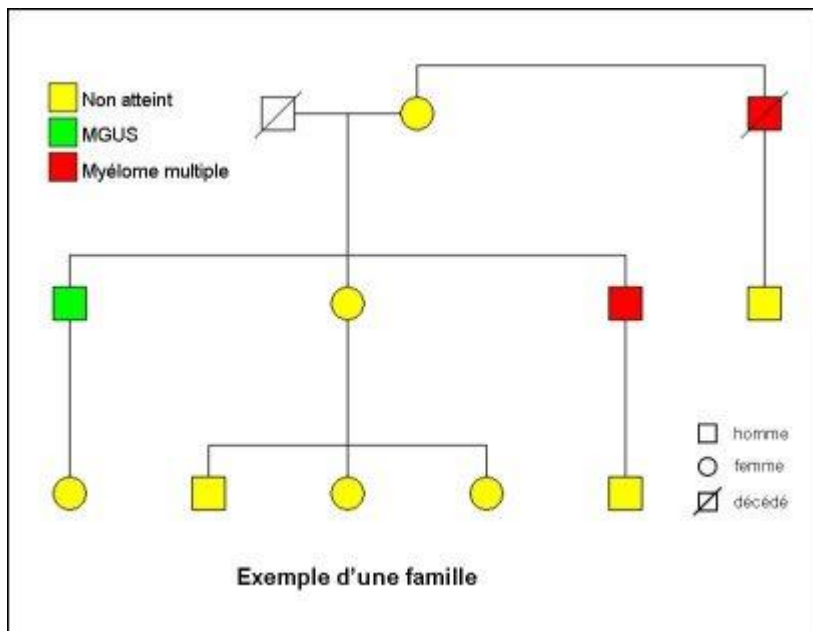
Le but premier était de collecter 100 familles comportant au moins 2 cas de dysglobulinémie (myélome multiple² ou MGUS³).

Nous recueillons pour les personnes et les apparentés au premier degré du matériel biologique (ADN) sur lesquels nous effectuerons des analyses biologiques.

Cette série constitue la plus grande série mondiale et est d'autant plus remarquable que nous disposons du matériel biologique pour les études génétiques. La collecte des échantillons se poursuit et devrait permettre l'obtention d'une série de 100 familles supplémentaires d'ici à mi-2012 afin d'être statistiquement significatif.

6. Recrutement des familles

L'arbre généalogique d'une famille étudiée



² Le myélome touche plus souvent l'homme que la femme.

La fréquence du myélome est actuellement en augmentation ; l'Institut de Veille Sanitaire estime qu'environ 5400 nouveaux cas de myélome multiple (MM) seront diagnostiqués en France en 2010.

³ Les MGUS (Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée) sont plus fréquentes dans les familles de myélome et préexistent au diagnostic de myélome chez de nombreux patients atteints de myélome. Les gammopathies monoclonales s'observent chez les personnes âgées. Des études récentes ont précisé la prévalence de cette affection qui se retrouve dans environ 3 % de la population générale et augmente avec l'âge pour atteindre 7,5 % chez les plus de 80 ans. La MGUS est plus fréquente chez l'homme que chez la femme. L'incidence de MGUS est beaucoup plus élevée que celle du myélome. Le rythme de transformation de MGUS en myélome est de 1% par an.

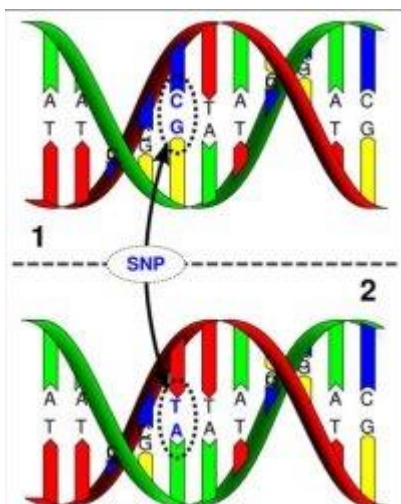
L'identification de ces relativement rares familles a été possible grâce à :

- la mobilisation de l'association de patients AF3M
- la participation de l'IFM qui constitue le groupe multicentrique le plus important au monde pour l'inclusion de patients atteints de myélome

Une fois une famille identifiée, le premier membre de la famille au courant de l'étude informe les autres membres de sa famille de l'existence de l'étude et leur demande s'ils sont d'accord pour participer. Un arbre généalogique est ensuite réalisé. Les personnes concernées par l'étude sont : les parents, la fratrie et les enfants des membres atteints de dysglobulinémie, à condition qu'ils soient majeurs.

- Les personnes participant à l'étude ont :
- une note d'information résumant l'étude
- un consentement éclairé à signer
- une prise de sang à effectuer

7. Les SNP



En génétique, les SNP (de l'anglais Single Nucleotide Polymorphism) désignent des variations d'une seule paire de base entre des individus.

Toute séquence d'ADN est formée de l'association de quatre molécules :

- A (Adénine), vert sur l'image.
- T (Thymine), rouge sur l'image.
- G (Guanine), jaune sur l'image.
- C (Cytosine), bleu sur l'image.



Association Française des Malades du Myélome Multiple

Les SNP substituent une lettre à une autre. Ces variations peuvent se traduire par des changements physiologiques ou être « muettes ».

8. Résultats attendus

Les résultats attendus sont la mise en évidence de la présence dans l'ADN de certains polymorphismes (variations spécifiques de l'ADN) chez des personnes atteintes d'une dysglobulinémie (myélome ou MGUS) comparativement aux sujets sains. Compte-tenu de la fréquence des dysglobulinémies (plus de 1% après 75 ans), il devient essentiel d'avoir une meilleure connaissance des mécanismes génétiques de prédisposition afin de mieux comprendre et prendre en charge les myélomes multiples. L'étude des polymorphismes en cancérologie a d'abord été consacrée à la recherche de facteurs génétiques de prédispositions aux cancers. Le but de notre étude est d'identifier des SNP (de l'anglais Single Nucleotide Polymorphism) caractéristiques du myélome multiple et/ou du MGUS.

La détection des polymorphismes peut se faire grâce à des puces à ADN contenant plus de 1.8 million de marqueurs de variations génétiques (SNP).

Les impacts potentiels de ce travail sont la mise au point de tests prédictifs de survenue d'une dysglobulinémie et/ou de transformation d'une MGUS en myélome multiple, et la production d'hypothèses sur leur origine moléculaire. A terme, cette étude pourrait améliorer la prise en charge des personnes porteuses d'une MGUS ou d'un myélome multiple.