

ETUDE COLLABORATIVE SOUS L'EGIDE de L'ACLF SUR LA CARTOGRAPHIE DES REMANIEMENTS DES REGIONS SUBTELOMERIQUES / ANALYSE CLINIQUE ET MOLECULAIRE

Coordinateur : Laurence Taine

Coordinateur Adjoint : Martine Doco-Fenzy

Comité de pilotage : Martine Doco-Fenzy, Philippe Jonveaux, Anne Moncla, Laurence Taine, Catherine Turleau, Joris Vermeesch

CHARTRE DE FONCTIONNEMENT EN RESEAU

INTRODUCTION

Les progrès de la cytogénétique moléculaire et de la dysmorphologie ont permis la généralisation de l'étude des remaniements cryptiques subtélomériques et l'identification de populations de patients porteurs de ces anomalies associés ou non à une dysmorphie et/ou un retard mental.

La prévalence du retard mental dans la population générale est forte, évaluée à environ 3% et l'importance des réarrangements subtélomériques comme cause de retard mental est maintenant de mieux en mieux connue, évaluée à environ 5% de ces patients.

Les études génétiques réalisées dans le cadre de la charte ne sont pas à visée diagnostique, le diagnostic de la région subtélomérique en cause (et l'étude parentale dans la majorité des cas) étant fait avant l'envoi des prélèvements et le retour d'information sous forme de résultats de recherche est de nature à motiver les membres du réseau, les cliniciens ainsi que les patients et leur famille.

Les objectifs de cette recherche sont de déterminer la taille des duplications ou délétions des extrémités, de réaliser une étude de corrélation génotype/phénotype et de différencier polymorphismes et remaniements pathologiques.

BUT DE L'ETUDE

- ❑ Délimiter et cartographier les remaniements des régions subtélomériques observés chez des sujets de phénotype normal ou anormal,
- ❑ Définir une région minimale critique corrélée à un syndrome récurrent associé à une extrémité,
- ❑ Etablir le mode de transmission de ces remaniements (allongement, raccourcissement complexification etc..),

- ❑ Etablir une éventuelle corrélation génotype/phénotype,
- ❑ Suivre l'annotation des régions impliquées et rechercher un ou plusieurs gènes candidats.

CRITERES D'INCLUSION DES PATIENTS

- ❑ Patients porteurs de remaniements subtelomériques définis comme placés dans une région de 5 Mb ou 1 bande R ou G par rapport à l'extrémité télomérique à un niveau de résolution 850 bandes (critères au sens strict) avec inclusion au sens large des remaniements qui impliquent la bande la plus télomérique avec un niveau de résolution à 400 bandes (**protocole de renseignements cytogénétiques à compléter**),
- ❑ Recueil du consentement écrit du patient **et/ou** des parents,
- ❑ Possibilité d'obtention du matériel (prélèvement sanguin, culot cytogénétique, ADN) ou d'établissement d'une lignée lymphoblastoïde du patient **et** de ses parents,
- ❑ Accès aux données cliniques du patient **et** de ses parents (**protocole de renseignements cliniques général ou orienté en fonction de l'extrémité étudiée et des phénotypes décrits à compléter**).

NIVEAUX DE PARTICIPATION (NON EXCLUANTS ENTRE EUX et LISTES de 1 à 4)

Niveau 1 :

- ❑ Recueil des observations cytogénétiques et cliniques avec transmission du **protocole général ou orienté de renseignements cytogénétiques et cliniques complété**,
- ❑ Envoi d'un culot cytogénétique vers l'équipe référente pour une extrémité télomérique donnée correspondante,
- ❑ Réalisation de prélèvements sanguins (patients **et** si possible parents) avec acheminement soit directement vers l'équipe référente correspondante, soit vers l'équipe assurant l'extraction d'ADN et/ou l'établissement de lignées lymphoblastoïdes correspondante.

Niveau 2 :

- ❑ Extraction d'ADN et maintien en banque avec mise à disposition de la communauté des membres concernés du réseau.

Niveau 3 :

- ❑ Etablissement de lignées lymphoblastoïdes et maintien en banque avec mise à disposition de la communauté des membres concernés du réseau.

Niveau 4 :

- ❑ Participation à l'élaboration d'un protocole de renseignements cliniques orienté en fonction de l'extrémité étudiée et des phénotypes décrits,
- ❑ Constitution et gestion d'une banque d'ADN d'une ou plusieurs régions subtélomériques référencées choisies sur une carte physique disponible sur le web avec culture des BAC/PAC, marquage, hybridation des sondes, interprétation,
- ❑ Ou/et utilisation d'autres techniques (microsatellites, QMPSF, CGH array...) pour l'étude d'une ou plusieurs régions subtélomériques,
- ❑ Validation des résultats en fonction de la stabilisation des cartes avec mise à disposition des informations aux membres concernés du réseau sous clause de confidentialité avant publication,
- ❑ Veille bibliographique (régions subtélomériques, développements technologiques),
- ❑ Formation aux différentes techniques de cytogénétique moléculaire et/ou de génétique moléculaire, après acceptation du responsable de l'équipe.

REGLES DE FONCTIONNEMENT ET DE BONNE ENTENTE

- ❑ Identification de coordinateur(s) du réseau,
- ❑ Engagement des équipes sur un ou plusieurs niveau(x) de participation avec possibilité d'évolutivité au cours de l'étude,
- ❑ Identification d'une ou des équipes référentes pour une extrémité télomérique donnée avec le souhait de ne pas multiplier le nombre d'équipes travaillant sur une même région ,
- ❑ Information sur le site de l'ACLF des équipes participantes au réseau avec leur(s) niveau(x) de participation,
- ❑ Information du/des coordinateur(s) du réseau de l'impossibilité d'une équipe de remplir son engagement afin d'identifier un éventuel relais,
- ❑ Transmission des ADN et lignées lymphoblastoïdes à une équipe référente pour une extrémité donnée avec l'accord du correspondant expéditeur,
- ❑ Engagement des équipes référentes à ne pas transmettre les différents matériels confiés en dehors des membres du réseau et avec l'accord du correspondant expéditeur,

- ❑ Transmission des informations sous forme de résultats de recherche aux membres concernés du réseau,
- ❑ Regroupement des observations afin de pouvoir réaliser un travail final récapitulatif sur une extrémité télomérique donnée,
- ❑ Participation aux réunions du réseau et/ou des sous groupe télomère spécifique pour présentation et discussion des résultats (fréquence à la demande, minimum 2 par an),
- ❑ Publications rédigées selon la formule conseillée suivante : comme co-auteurs, tous les membres concernés du réseau (le correspondant principal des centres en niveau 1, 2 et 3 ainsi que les membres associés des centres en niveau 4) et les cliniciens associés (le clinicien référent des centres) ; comme 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} ainsi qu'avant dernier et dernier auteurs, le(s) membre(s) associé(s) et correspondant(s) principal(aux) du ou des centres de niveau(x) 4 ; les autres co-auteurs devront également avoir une position d'appréciation juste et satisfaisante ; les publications devront faire mention de l'ACLF.

Correspondant principal :

Adresse :

Tél :

Fax :

Email :

Membre(s) associé(s) :

Clinicien référent :

Adresse :

Tél :

Fax :

Email :

Niveau(x) de participation (de 1 à 4) à préciser :

Pour le niveau 4, identifier la ou les régions subtélomériques étudiées:

Date et Signature du correspondant principal ayant valeur d'engagement à la charte de fonctionnement du réseau :