



Handicaps génétiques de l'enfant

Par A. MUNNICH, DIRECTEUR

Décrire de nouveaux syndrômes malformatifs, neurologiques ou métaboliques ; démembrer les entités existantes grâce aux progrès de la cartographie génétique et démontrer ainsi la place prépondérante qu'occupe l'hétérogénéité génétique dans les anomalies du développement ; localiser, identifier et caractériser les gènes qui en sont responsables ; reconnaître et valider les mutations dans ces gènes, élaborer enfin, des procédures de diagnostic, de prévention prénataux et, bientôt, de traitement de ces affections : tels sont les objectifs que se fixe notre unité, créée le 1er janvier 1994.

Durant les trois années de mandature de transition de l'unité 12, les conditions nécessaires à la réalisation d'un tel projet ont été réunies :

- d'abord, *rassembler tous les protagonistes de notre projet dans un même lieu* : un laboratoire de 370 m² implanté au cœur de l'Hôpital des Enfants-Malades, en partie grâce à l'aide de l'Association française contre les myopathies (AFM) ;
- ensuite, *accroître notre potentiel de recherche* (6 chercheurs INSERM, 2 chercheurs CNRS, 2 administratifs, 2 ingénieurs, 5 assistants ingénieurs) ;
- enfin, *réunir, dans un véritable centre de génétique, nos partenaires naturels* : 1) le Service de génétique médicale de l'Hôpital des Enfants-Malades (16 consultants, 5 000 consultations annuelles), implanté depuis le 1er octobre 1992 au contact de notre unité de recherches ; 2) la banque d'ADN du Centre de génétique, créée grâce à l'aide de la Fondation Paribas qui, d'une capacité de 44 000 prélèvements, accueille des prélèvements d'ADN de toute origine dès lors que le patient a été examiné par un généticien clinicien qui a porté un diagnostic ou fait un descriptif précis, validant ainsi le matériel stocké ; 3) le fonds documentaire, patrimoine de l'unité de génétique depuis plus de trente ans, et les bases de données informatisées comme les logiciels d'aide au



diagnostic qu'impose l'accroissement rapide des connaissances génétiques (Genome Interactive Database et Genatlas créés par Jean Frézal, Omim, GDB, Gendiag, Possum, London Database, Medline, etc...) ; de même, ont été implantés dans l'unité, l'analyse de linkage et les outils statistiques de la cartographie génétique ; 4) un laboratoire hospitalier de transfert aux fins d'application pratique et de valorisation de nos recherches, avec un pôle de diagnostic prénatal soutenu par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant et un pôle postnatal pour le diagnostic moléculaire d'affections génétiques qui sont au centre de nos préoccupations de recherches.

Notre projet repose sur les travaux de trois équipes de recherches.

L'équipe 1 consacre ses travaux à la pathologie moléculaire d'affections héréditaires dont les gènes sont clonés (phénylcétonurie et maladies mitochondriales). Elle réunit le potentiel biochimique et enzymologique de l'unité et constitue, à ce titre, un banc d'essai pour les indispensables études fonctionnelles que requiert la validation des génotypes mutants identifiés. Cette équipe, passionnée par les

bases biochimiques et génétiques qui sous-tendent l'hétérogénéité clinique de ces affections, consacre ses efforts aux corrélations génotype-phénotype dans la phénylcétonurie, ainsi qu'à la description, au démantèlement et à la pathogénie des maladies mitochondriales. A son actif : l'épidémiologie génétique de la phénylcétonurie en Europe de l'Ouest, l'élucidation du syndrome de Pearson, les premiers diagnostics prénataux de maladies mitochondriales et l'exploration enzymologique et moléculaire de la chaîne respiratoire mitochondriale et de ses anomalies chez l'enfant (cardiomyopathies, atrophies villositaires, défaillances hépatiques, néphropathies mitochondriales).

L'équipe II se consacre aux neurocristopathies, à l'observation des anomalies de la morphogénèse, à la pathologie osseuse constitutionnelle, ainsi qu'au démantèlement de syndromes polymalformatifs par les méthodes de la génétique moléculaire et de cartographie primaire. Cette équipe démontre le caractère "fédérateur" d'un projet de recherche sur les malformations, dès lors qu'il conduit à rassembler des généticiens cliniciens experts dans leur domaine, des jeunes pédiatres et des scientifiques d'horizons différents, réunis par un même intérêt pour le décryptage d'anomalies du développement humain précoce. Cette équipe s'est récemment illustrée par la localisation (chromosome 10q) puis l'identification du gène de la maladie de Hirschsprung (l'oncogène Ret), la localisation (chromosome 4p) puis l'identification du gène de l'achondroplasie (le fibroblast growth factor receptor 3), l'identification d'un gène de paraplégie spastique liée à l'X (SPG2, par mutation de la protéolipide protein), la localisation du gène du syndrome de Holt Oram et celle d'un gène responsable d'une forme de maladie exostosante.

L'équipe III consacre ses travaux à la cartographie physique et génétique des handicaps neuromusculaires et sensoriels. Forte de trois localisations génétiques majeures dans les trois dernières années (les amyotrophies spinales sur le chromosome 5q, le syndrome de Usher sur le chromosome 14q et la maladie de Stargardt sur le chromosome 1p), ce groupe a recours aux technologies de pointe en matière de cartographie génétique et physique de haute résolution, en vue d'identifier les gènes en cause (clonage de grands fragments d'ADN dans les YACs, construction de

banques de cosmides, générations de sondes polymorphes et de microsatellites dans les régions d'intérêt...). D'étroites collaborations unissent ce groupe au Centre d'études des polymorphismes humains (CEPH) et au Généthon. Cette équipe vient de rapporter les premières délétions du chromosome 5q13 dans les amyotrophies spinales de l'enfant.

En conclusion, l'originalité de notre projet tient à la réunion dans un même lieu, le *Centre de génétique médicale*, des différentes composantes de la génétique d'aujourd'hui : génétique clinique, biochimie génétique, génétique moléculaire, génétique quantitative, en étroite collaboration avec le laboratoire hospitalier de cytogénétique et dans l'environnement pédiatrique privilégié de l'Hôpital des Enfants-Malades. Cette originalité tient aussi aux possibilités de collaborations qui s'offrent maintenant à nous dans le cadre de la création récente de l'*Institut fédératif de recherche des Enfants-Malades* (IFREM, directeur : J. Rey) qui rassemble six unités fondatrices : les unités INSERM U. 30 (directeur : R. Rappaport), U. 132 (directeur : A. Fischer), U. 192 (directeur : M.C. Gübler), U. 383 (directeur : C. Junien), U. 393 (directeur : A. Munnich), l'unité CNRS 1335 (directeurs : P. Sinet et P. Kamoun) et une unité INSERM associée, l'U. 158 (directeur : P. Pinell). L'originalité de notre projet tient encore aux liens qui nous unissent au pôle adulte du campus (Hôpital Necker) et au second institut fédératif de recherches de Necker (l'IFREN, directeur : J.F. Bach), formant ainsi, avec l'IFREM et le CHU Necker-Enfants-Malades, l'*Institut Necker*, tant il est vrai que la génétique n'est plus aujourd'hui l'apanage d'une tranche d'âge ni même celle d'une seule spécialité médicale. L'originalité de notre projet tient, enfin, à notre souci constant de combiner, dans nos objectifs scientifiques comme dans la formation des jeunes généticiens, une approche clinique et une approche moléculaire de la génétique médicale. C'est cette pluralité d'approches qui permettra à notre unité de conserver sa tradition de génétique clinique tout en nous dotant de l'outil moléculaire nécessaire à la réalisation de notre projet.

Unité INSERM U. 393
Hôpital des Enfants-Malades
Tour Lavoisier
149, rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15
Tél. : 44 49 51 51
Télécopie : 47 34 85 14