

► On désigne sous le terme de ciliopathies un groupe de maladies causées par le dysfonctionnement des cils primaires ou des cils mobiles, qui présentent des phénotypes récurrents : malformations cérébrales, dystrophie rétinienne, maladie rénale kystique, fibrose hépatique et anomalies squelettiques. Ces maladies, dont l'hérédité est mendélienne, présentent une hétérogénéité génétique importante et un allélisme marqué entre différents syndromes. Cet allélisme est partiellement expliqué par l'existence de modules fonctionnels et de complexes multiprotéiques formés par les produits des différents gènes impliqués. Cette revue décrit les principaux signes cliniques et causes génétiques des ciliopathies les plus étudiées, en illustrant les importants chevauchements observés entre les divers syndromes. Nous discutons, en nous fondant sur l'exemple du syndrome de Joubert, une ciliopathie caractérisée par une malformation cérébelleuse spécifique, les principales méthodes pour l'identification de nouveaux gènes. ◀

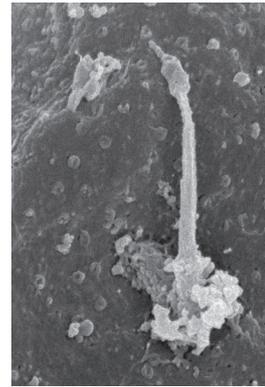
Les ciliopathies regroupent des maladies causées par le dysfonctionnement des cils primaires, petits organites impliqués dans la transmission de signaux à la surface de quasiment toute cellule différenciée, ou des cils mobiles, dont le rôle est de générer un mouvement de fluide [32, 33] (→).

(→) Voir les Synthèses de C. Fort et P. Bastin ; et de C. Laclef, pages 955 et 980 de ce numéro

Par définition, ce regroupement récent en « ciliopathies », né il y a une décennie [1], se fonde sur la physiopathologie sous-jacente. Depuis, un nombre croissant de pathologies, qui étaient reconnues cliniquement depuis longtemps, s'intègrent progressivement dans ce groupe des ciliopathies au fur et à mesure de la découverte de leurs causes génétiques, dès lors que le

Complexité génétique des ciliopathies et identification de nouveaux gènes

Ruxandra Bachmann-Gagescu



Institut moléculaire des sciences de la vie, Institut de médecine génétique, université de Zurich, Winterthurerstrasse 190, 8057 Zurich, Suisse. ruxandra.bachmann@imls.uzh.ch

gène en cause code pour une protéine impliquée dans la fonction ou la structure ciliaires. Alors que l'incidence de chacun de ces syndromes est faible, prises dans leur ensemble, les ciliopathies représentent des maladies génétiques relativement fréquentes. Des exemples classiques de ciliopathies sont les syndromes de Bardet-Biedl (BBS) (OMIM 209900), de Joubert (OMIM 213300), de Meckel-Gruber (OMIM 249000), de Jeune (OMIM 208500), d'Alstrøm (OMIM 203800), l'amaurose congénitale de Leber (OMIM 204000), la néphronoptise (OMIM 256100), la maladie polykystique rénale autosomique dominante (OMIM 173900) ou le syndrome de Kartagener (OMIM 244400). Toutefois, au-delà de cette définition physiopathologique, l'important chevauchement phénotypique et génétique entre les divers syndromes explique que leurs frontières soient floues, et justifie leur regroupement en une entité commune [1]. Dans cet article, nous proposons une revue des principales ciliopathies et de leurs aspects caractéristiques, et discutons les méthodes couramment employées pour parvenir à l'identification des gènes impliqués, condition nécessaire pour offrir aux patients un diagnostic et un pronostic fiables, diriger la prise en charge clinique et développer des thérapies spécifiques.

Biologie du cil primaire

Les cils primaires ont de nombreuses fonctions spécifiques dépendant du type de cellule sur laquelle ils se trouvent, mais leur rôle général est de concentrer et réguler les récepteurs, canaux transmembranaires et autres molécules essentielles à la transmission de signaux vers l'intérieur de la cellule. Ces signaux peuvent être sensoriels (signal lumineux dans la rétine) [2], mécano-chimiques (comme dans les tubules

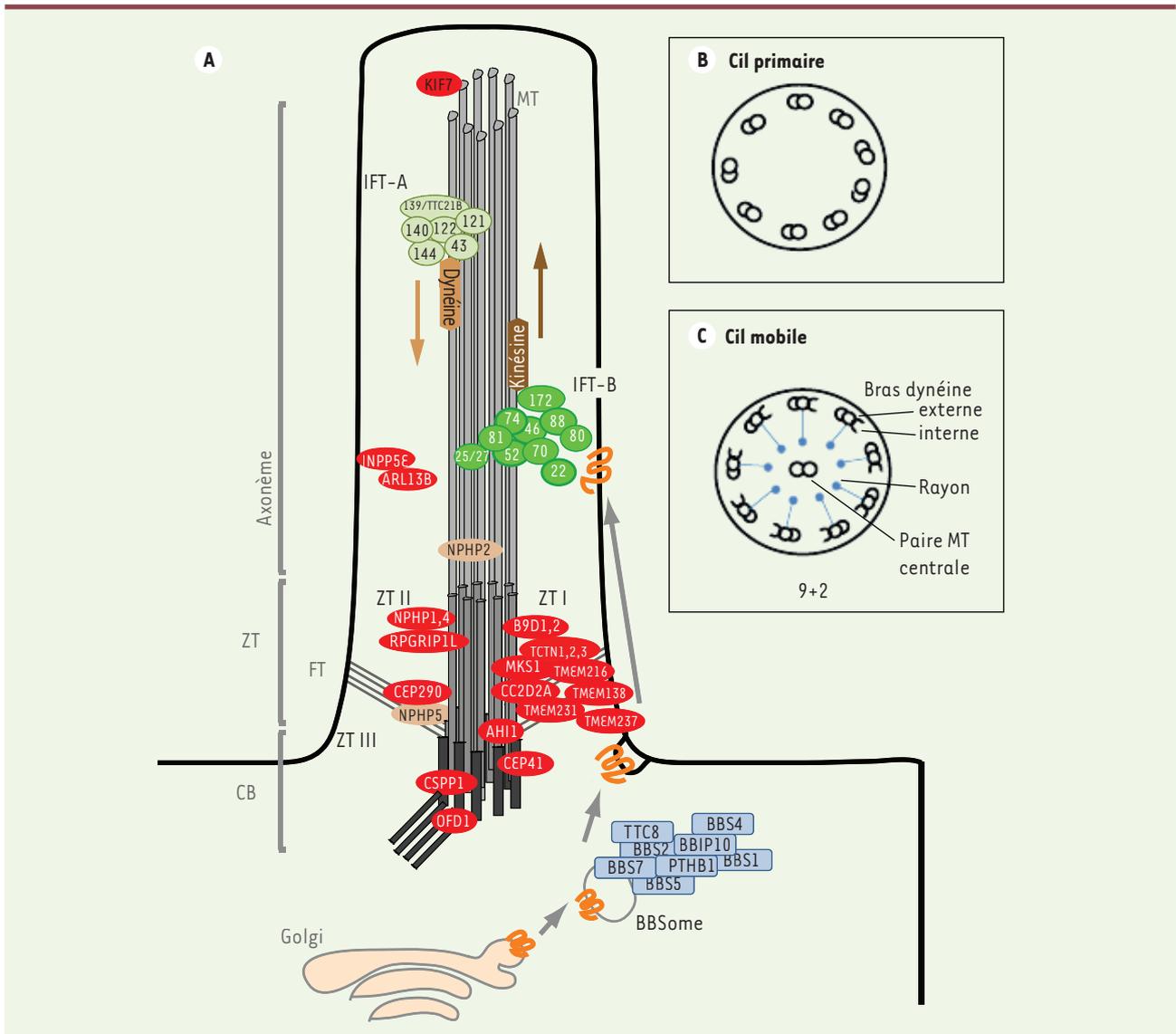


Figure 1. Représentation schématique du cil primaire. **A.** Les protéines ciliaires membranaires (récepteurs, canaux, etc.) sont transportées dans des vésicules vers la base du cil où celles-ci fusionnent et délivrent leur cargo dans la membrane ciliaire. Ce trafic est partiellement contrôlé par un complexe multiprotéique (BBSome en bleu) composé de huit protéines dont le dysfonctionnement cause le syndrome de Bardet-Biedl (BBS). Les protéines ciliaires sont ensuite triées dans la zone de transition, région où sont localisées et associées en complexes multiprotéiques (en rouge) la plupart des protéines associées aux syndromes de Joubert et de Meckel. À l'intérieur du cil, des trains composés d'autres complexes multiprotéiques effectuent le transport intraflagellaire dans le sens antérograde (IFT-B, en vert foncé) et dans le sens rétrograde (IFT-A, en vert clair). **B.** Coupe transversale d'un cil primaire montrant la structure de base de l'axonème en neuf doublets de microtubules (configuration 9+0). **C.** Coupe transversale d'un cil mobile. Noter la paire de microtubules centrale additionnelle (configuration 9+2), ainsi que les bras de dynéine externe et interne et les rayons. CB : corps basal ; FT : fibres de transition ; IFT : transport intraflagellaire ; MT : microtubules ; ZT : zone de transition ; ZT I : complexe I de la zone de transition ; ZT II : complexe II de la zone de transition ; ZT III : complexe III de la zone de transition.

réaux) [3], ou encore des signaux biologiques des voies de signalisation (signalisation de la voie Sonic hedgehog [Shh]) [4]. Malgré cette importante diversité fonctionnelle, la structure de base des cils primaires, illustrée dans la *Figure 1*, est étonnamment homogène : l'axonème, formé de neuf paires de microtubules, en constitue l'axe, qui est ancré dans la cellule par le corps basal, un centriole modifié. Juste

au-dessus du corps basal se trouve la zone de transition (ZT), qui est ancrée à la membrane plasmique par les fibres de transition, et qui joue un rôle important dans le tri des constituants admis ou non dans le compartiment ciliaire [5, 32] (→).

(→) Voir la Synthèse de C. Fort et P. Bastin, page 955 de ce numéro

Le mouvement des composants à l'intérieur du cil se fait sous la forme de « trains » composés de complexes multiprotéiques se déplaçant le long de l'axonème. Ce transport appelé intraflagellaire (IFT) est effectué dans le sens antérograde (vers la pointe du cil) grâce à un premier complexe (IFT B ; moteur kinésine), et dans le sens rétrograde (de la pointe vers la base du cil) grâce à un second complexe (IFT A ; moteur dynéine) [6, 32]. L'axonème est couvert par une membrane qui est en continuité avec la membrane plasmique, mais dont le contenu autant phospholipidique que protéique est différent du contenu de celle-ci, en accord avec la fonction de régulation des signaux de cet organite. Les cils primaires sont généralement situés sur la membrane apicale des cellules polarisées, et ils sont pour la plupart immobiles¹ et uniques sur une cellule donnée. À cela s'opposent les cils mobiles, qui ont une structure très similaire à celle des cils primaires (corps basal, axonème composé de neuf paires de microtubules auxquels s'ajoute dans ce cas une paire centrale), mais qui sont souvent multiples sur une cellule donnée et dont le rôle principal est de générer un mouvement de fluide dans la lumière de la cavité que bordent les cellules [34] (→). Ils accomplissent ces mouvements grâce à des éléments supplémentaires, comme les bras de dynéine, présents entre les doublets de microtubules de l'axonème (Figure 1C) [7, 32].

(→) Voir la Synthèse de N. Diguët et S.M. Meilhac, page 996 de ce numéro

Phénotypes des ciliopathies

Étant donné l'omniprésence des cils primaires et la variété des fonctions spécifiques remplies par ces organites, il n'est pas surprenant que leur dysfonctionnement entraîne des atteintes multisystémiques avec une pléthore de phénotypes différents [8]. Dans les ciliopathies par atteinte des cils mobiles, on peut observer un défaut de latéralité gauche/droite (*situs inversus*), ainsi que des infections récurrentes des voies respiratoires, témoignant de l'anomalie de battement des cils responsables de la clairance mucociliaire, et des troubles de la fertilité. L'ensemble de ces signes cliniques constituent le syndrome de la dyskinesie ciliaire primitive ou syndrome de Kartagener [9]. Dans les ciliopathies par atteinte du cil primaire, les signes les plus fréquents sont une maladie rénale tubulo-interstitielle ou kystique [36] (→), une dégénérescence rétinienne, une polydactylie, un retard mental avec ou sans malformations cérébrales et une dysplasie osseuse. Le diagnostic clinique d'une ciliopathie particulière reposera sur la présence d'une combinaison donnée de signes cliniques [8]. Ainsi, la présence d'une obésité, d'une rétinite pigmentaire, d'une polydactylie et d'un retard mental orientera vers le diagnostic de syndrome de Bardet-Biedl [10, 35] (↔).

(↔) Voir la Synthèse de M. Paces-Fessy, page 1024 de ce numéro

Les ciliopathies les plus étudiées sont énumérées dans le *Tableau 1* avec leurs principales présentations cliniques. Notons qu'un important chevauchement phénotypique existe entre les différentes ciliopathies, rendant le diagnostic clinique

parfois discutable, comme c'est le cas pour le syndrome de Joubert avec agénésie du corps calleux et polydactylie, et le syndrome acrocalleux [11]. Observons encore qu'une variabilité phénotypique inter- ou intrafamiliale est possible dans les ciliopathies, expliquant dans les cas extrêmes que deux diagnostics cliniques différents soient posés dans une même fratrie [12].

Génétique des ciliopathies

Les ciliopathies se caractérisent par une hétérogénéité génétique majeure : chaque syndrome clinique peut être causé par des mutations bi-alléliques dans différents gènes, et des mutations d'un gène donné peuvent entraîner différents tableaux cliniques de ciliopathies (*Tableau 1*). En parallèle avec le chevauchement phénotypique entre différentes ciliopathies, on observe également un important chevauchement génétique avec un allélisme marqué entre diverses ciliopathies² (Figure 2). Cela est particulièrement bien illustré par les syndromes de Joubert et de Meckel dont le chevauchement génétique est tel que ces deux syndromes peuvent, dans les faits, être considérés comme les deux extrêmes d'une même pathologie [13]. Malgré cette complexité génétique, on constate un certain regroupement en modules fonctionnels des produits de gènes associés à une ciliopathie donnée. Ainsi, une grande partie des gènes dont les mutations sont à l'origine des syndromes de Joubert et de Meckel codent pour des protéines s'associant en complexes multiprotéiques au niveau de la zone de transition [14], alors que plusieurs gènes en cause dans le syndrome de Bardet-Biedl codent pour des protéines formant un complexe multiprotéique distinct nommé le BBSome [15] (Figure 1, *Tableau 1*). Mais, au-delà des multiples interactions physiques entre protéines associées à une même ciliopathie, il y a également des interactions physiques entre les composants de différents modules, et le réseau d'interactions protéiques sous-jacent aux ciliopathies est extrêmement complexe [16] (Figure 2).

Les ciliopathies présentent, pour la plupart, une hérédité récessive. Toutefois, en raison de l'importante hétérogénéité génétique, de la variabilité phénotypique marquée et de l'identification de mutations hétérozygotes chez de nombreux patients, une hérédité plus complexe a été proposée dans laquelle les effets de mutations/variations dans deux gènes (ou plus)

¹ Sauf au niveau des cellules du nœud de Hensen où le cil primaire est mobile. Cette structure embryonnaire transitoire au cours de la gastrulation est impliquée dans la mise en place de la latéralité gauche/droite au cours de l'embryogenèse (voir la Synthèse de N. Diguët et S.M. Meilhac, page 996 de ce numéro [34]).

² On parle d'allélisme entre deux maladies lorsque des mutations dans le(s) même(s) gène(s) causent des maladies/syndromes différents.

Maladies	Principaux signes cliniques	Gènes responsables	Locus	Localisation subcellulaire	Fonction(s) principale(s) décrite(s) pour la protéine	
Ciliopathies impliquant les cils mobiles						
Dyskinésie ciliaire primitive	Situs inversus, infections récurrentes des voies respiratoires, infertilité	<i>CCDC39</i>	CILD14	Bras interne dynéine	Motilité ciliaire	
		<i>CCDC40</i>	CILD15	Axonème/cytoplasme	Motilité ciliaire	
		<i>CCDC103</i>	CILD17	Axonème	Motilité ciliaire	
		<i>DNAAF1</i>	CILD13	Bras externe/interne dynéine	Motilité ciliaire	
		<i>DNAAF2</i>	CILD10	Cytoplasme apical	Motilité ciliaire	
		<i>DNAAF3</i>	CILD2	Bras externe/interne dynéine	Motilité ciliaire	
		<i>DNAH5</i>	CILD3	Chaîne lourde dynéine	Motilité ciliaire	
		<i>DNAH11</i>	CILD7	Chaîne lourde dynéine	Motilité ciliaire	
		<i>DNAI1</i>	CILD1	Chaîne intermédiaire dynéine	Motilité ciliaire	
		<i>DNAI2</i>	CILD9	Chaîne intermédiaire dynéine	Motilité ciliaire	
		<i>DNAL1</i>	CILD16	Chaîne légère dynéine	Motilité ciliaire	
		<i>HEATR2</i>	CILD18	Bras externe dynéine	Motilité ciliaire	
		<i>HYDIN</i>	CILD5	Paire MT centrale	Motilité ciliaire	
		<i>LRRC6</i>	CILD19	Bras externe dynéine	Motilité ciliaire	
		<i>NME8</i>	CILD6	Axonème	Motilité ciliaire	
		<i>RSPH9</i>	CILD12	Rayon central	Motilité ciliaire	
<i>RSPH4A</i>	CILD11	Rayon central	Motilité ciliaire			
<i>RSPH1</i>	CILD24	Rayon central	Motilité ciliaire			
Ciliopathies impliquant les cils primaires						
Groupe Joubert/Meckel et maladies associées (zone de transition : tri des protéines ciliaires)						
Joubert	Agénésie vermis cérébelleux ou signe de la dent molaire à l'IRM (MTS), retard de développement psychomoteur, apraxie oculomotrice, trouble du rythme respiratoire, ataxie	<i>AHI1</i>	JBTS3	CB/ZT	Ciliogenèse/trafic vésiculaire	
		<i>ARL13B</i>	JBTS8	Compartiment ciliaire	Complexe INPP5E/signal. SHH, GTPase	
		<i>B9D1</i>		Complexe ZT	Tri protéines ciliaires	
		<i>?C2CD3</i>		CB/centrioles	Élongation centriole	
		<i>C5ORF42</i>	JBTS17	?	?	
		<i>CC2D2A</i>	JBTS9	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires	
		<i>CEP290</i>	JBTS5	CB/ZT/péricentriolaire	Régulation trafic vésiculaire	
		<i>CEP41</i>	JBTS15	CB/compartiment ciliaire	Polyglutamylation	
		<i>CSPP1</i>	JBTS21	CB	Ciliogenèse/localisation prot. ciliaire	
		Dégénérescence rétinienne,	<i>IFT172</i>		Axonème	IFT rétrograde (A)
		polydactylie,	<i>INPP5E</i>	JBTS1	Axonème	Signalisation phosphatidyl inositol
		néphronophtise,	<i>KIF7</i>	JBTS12	CB/pointe du cil	Signalisation SHH
		fibrose hépatique,	<i>MKS1</i>		Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
		autres anomalies du SNC	<i>NPHP1</i>	JBTS4	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
			<i>OFD1</i>	JBTS10	CB/centrioles	Régulation centrioles/ciliogenèse
			<i>? POC1B</i>		CB/centrioles	?
			<i>PDE6D</i>	JBTS22	?/compartiment ciliaire	Complexe INPP5E/ARL13B
			<i>RPGRIP1L</i>	JBTS7	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires/ciliogenèse
			<i>TCTN1</i>	JBTS13	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
			<i>TCTN2</i>		Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
	<i>TCTN3</i>	JBTS18	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires		
	<i>TMEM138</i>	JBTS16	CB/compartiment ciliaire	Trafic vésiculaire		
	<i>TMEM216</i>	JBTS2	CB/complexe ZT	Tri protéines ciliaires/trafic vésiculaire		
	<i>TMEM231</i>	JBTS20	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires		
	<i>TMEM237</i>	JBTS14	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires		
	<i>TMEM67</i>	JBTS6	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires		
	<i>? TTC21B</i>	JBTS11	ZT	IFT rétrograde (A) = IFT139		
	<i>? ZNF423</i>	JBTS19	Noyau	Réparation ADN endommagé		

Tableau I. Liste non exhaustive des principales ciliopathies.



Maladies	Principaux signes cliniques	Gènes responsables	Locus	Localisation subcellulaire	Fonction(s) principale(s) décrite(s) pour la protéine
Meckel	Encéphalocèle, polydactylie, polykystose rénale, malformations de la plaque ductale hépatique	<i>B9D1</i>	MKS9	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
		<i>B9D2</i>	MKS10	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
		<i>CC2D2A</i>	MKS6 MKS4	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
		<i>CEP290</i>	MKS1	CB/ZT/péricentriolaire	Régulation trafic vésiculaire
		<i>MKS1</i>	MKS7	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
		<i>NPHP3</i>	MKS5	Base du cil	Module NPHP avec NEK8/INVS
		<i>RPGRIPI1L</i>	MKS8	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
		<i>TCTN2</i>	MKS2	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
		<i>TMEM216</i>	MKS11	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
		<i>TMEM231</i>		Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
		<i>TMEM67</i>	<i>MKS3</i>	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
Néphronophtise	Néphropathie tubulo-interstitielle progressive	<i>ANKS6</i>	NPHP16	Partie basale du cil	Module NPHP avec NEK8/INVS
		<i>CEP164</i>	NPHP15	CB/noyau	Ciliogenèse/réparation ADN
		<i>CEP290</i>	NPHP6	CB/ZT/péricentriolaire	Régulation trafic vésiculaire
		<i>GLIS2</i>	NPHP7	Noyau/compartiment ciliaire	Facteur de transcription anti-fibrose
		<i>INVS</i>	NPHP2	Partie basale du cil	Module NPHP avec NEK8/INVS
		<i>IQCB1</i>	NPHP5	ZT/axonème	Lie RPGR, complexe calmoduline
		<i>NEK8</i>	NPHP9	Partie basale du cil	Partie basale de l'axonème
		<i>NPHP1</i>	NPHP1	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
		<i>NPHP3</i>	NPHP3	Partie basale du cil	Module NPHP avec NEK8/INVS
		<i>NPHP4</i>	NPHP4	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
		<i>RPGRIPI1L</i>	NPHP8	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
		<i>SDCCAG8</i>	NPHP10	Centrosome	Lie OFD1
		<i>TMEM67</i>	NPHP11	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
		<i>TTCB21B</i>	NPHP12	Zone de transition	IFT rétrograde (A)
	<i>WDR19</i>	NPHP13	Partie basale du cil	IFT rétrograde (A)	
	<i>ZNF423</i>	NPHP14	Noyau	Réparation ADN endommagé	
Amaurose congénitale de Leber	Cécité ou trouble visuel sévère dès la petite enfance avec extinction de l'électrorétinogramme + Nombreux autres gènes à fonction indépendante du cil primaire	<i>CEP290</i>	LCA10	CB/ZT/péricentriolaire	Régulation trafic vésiculaire
		<i>IQCB1</i>		ZT/axonème	Lie RPGR, complexe calmoduline
		<i>LCA5</i>	LCA5	ZT PR/CB/axonème	Lien avec IFT, complexe multiprotéique
		<i>RPGRIPI1</i>	LCA6	Complexe ZT	Triage protéines ciliaires
		<i>TULP1</i>	LCA15	ZT/cytoplasme PR	Trafic rhodopsine
Syndrome acrocalleux	Polydactylie, agénésie du corps calleux, dysmorphie faciale	<i>KIF7</i>	ACLS	CB/pointe du cil	Signalisation Shh
Senior-Løken	Trouble visuel (amaurose congénitale), néphronophtise	<i>CEP290</i>	SLSN6	CB/ZT/péricentriolaire	Régulation trafic vésiculaire
		<i>IQCB1</i>	SLSN5	ZT/compartiment ciliaire	Lie RPGR, complexe calmoduline
		<i>NPHP1</i>	SLSN1	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
		<i>NPHP3</i>	SLSN3	Partie basale du cil	Module NPHP avec NEK8/INVS
		<i>NPHP4</i>	SLSN4	Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
		<i>SDCCAG8</i>	SLSN7	Centrosome	Lie OFD1
		<i>WDR19/IFT144</i>		Base ciliaire	IFT rétrograde (A)

Tableau I (suite).

Maladies	Principaux signes cliniques	Gènes responsables	Locus	Localisation subcellulaire	Fonction(s) principale(s) décrite(s) pour la protéine
Oro-facio-digital I	Anomalies buccales/dentaires/fente palatine ou labiale, dysmorphie faciale poly/brachydactylie, maladie kystique rénale, malformations SNC	<i>OFD1</i>		Centrosome/satellites péricentriolaires	Régulation centrioles/ciliogenèse
Oro-facio-digital IV : Mohr-Majewski	Polydactylie, dysplasie tibiale, dystrophie thoracique, maladie kystique rénale, malformations SNC	<i>TCTN3</i>		Complexe ZT	Tri protéines ciliaires
Ciliopathies avec obésité/anomalies endocriniennes/génitales (trafic vésiculaire)					
Bardet-Biedl	Dystrophie rétinienne, obésité, polydactylie, retard de développement psychomoteur, hypogonadisme hypogonadotrophique et malformations génitales, anomalies rénales	<i>ARL6</i> <i>BBIP1</i> <i>BBS1</i> <i>BBS2</i> <i>BBS4</i> <i>BBS5</i> <i>BBS7</i> <i>BBS10</i> <i>BBS12</i> <i>WDPCP</i> <i>CEP290</i> <i>IFT27</i> <i>LZTFL1</i> <i>MKKS</i> <i>MKS1</i> <i>PTHB1</i> <i>SDCCAG8</i> <i>TTC8</i> <i>TRIM32</i>	BBS3 BBS18 BBS1 BBS2 BBS4 BBS5 BBS7 BBS10 BBS12 BBS15 BBS14 BBS17 BBS6 BBS13 BBS9 BBS16 BBS8 BBS11	Compartiment ciliaire BBSome BBSome BBSome BBSome BBSome BBSome CB Centrosome Centrosome CB/ZT/péricentriolaire Axonème Cytoplasme/lié au BBSome Centrosome Complexe ZT BBSome BBSome Centrosome BBSome Noyau/cytoplasme	Protéine G, trafic BBSome et prot. ciliaires Trafic vésiculaire des protéines ciliaires Chaperonine, ciliogenèse Assemblage BBSome, chaperonine Polarité cellulaire planaire Régulation trafic vésiculaire IFT rétrograde (B), protéine G Régule trafic du BBSome Trafic intracellulaire, chaperonine Triage protéines ciliaires Trafic vésiculaire des protéines ciliaires Lie OFD1 Trafic vésiculaire des protéines ciliaires E3 ubiquitine ligase, interaction-GLIS2
MORM	Retard mental, obésité, dystrophie rétinienne, micropénis	<i>INPP5E</i>		Compartiment ciliaire	Signalisation phosphatidyl inositol
McKusick Kauffmann	Malformations cardiaques, hydrométroncolpos/malformations uro-génitales, polydactylie	<i>MKKS</i>		Centrosome	Trafic intracellulaire, chaperonine

Tableau I (suite).



Maladies	Principaux signes cliniques	Gènes responsables	Locus	Localisation subcellulaire	Fonction(s) principale(s) décrite(s) pour la protéine
Alström	Dystrophie rétinienne, obésité, surdité progressive, cardiomyopathie dilatative, résistance à l'insuline, retard de développement psycho-moteur, atteintes rénale, hépatique, pulmonaire	<i>ALMS1</i>		CB	Polarité cellulaire planaire, maintenance ciliaire
Ciliopathies à composante osseuse prédominante (transport intra-flagellaire)					
Jeune (dysplasie thoracique asphyxiante)	Dystrophie des côtes avec petit thorax, raccourcissement des os longs, polydactylie, dystrophie rétinienne, atteintes rénale et hépatique progressives	<i>DYNC2H1</i> <i>IFT80</i> <i>IFT172</i> <i>IFT140</i> <i>TTC21B/IFT139</i> <i>WDR19/IFT144</i> <i>WDR34</i> <i>WDR60</i>	SRTD3 SRTD2 SRTD10 SRTD9 SRTD4 SRTD5 SRTD11 SRTD8	Axonème Axonème Axonème Axonème ZT Base ciliaire CB CB	IFT rétrograde (A) IFT antérograde (B) IFT antérograde (B) IFT rétrograde (A) IFT rétrograde (A) IFT rétrograde (A) Interaction dynéine/IFT Ciliogenèse
Syndromes short-rib-polydactyly SRP I-V	Polydactylie, raccourcissement sévère des membres et des côtes	<i>DYNC2H1</i> <i>IFT80</i> <i>NEK1</i> <i>WDR35/IFT121</i> <i>WDR60</i> <i>WDR19/IFT144</i>	SRTD3 SRTD2 SRTD6 SRTD7 SRTD8 SRTD5	Axonème CB et axonème CB CB et axonème CB Base ciliaire	IFT rétrograde (A) IFT antérograde (B) Ciliogenèse IFT rétrograde (A) Ciliogenèse IFT rétrograde (A)
Sensenbrenner (dysplasie cranio-ectodermique)	Raccourcissement rhizomélique des membres, dolichocéphalie, défauts ectodermiques affectant cheveux, dents et ongles, néphronoptise, malformation plaque ductale hépatique	<i>IFT122</i> <i>IFT43</i> <i>WDR19/IFT144</i> <i>WDR35/IFT121</i>	CED1 CED3 CED4 CED2	Axonème Axonème CB et axonème CB et axonème	IFT rétrograde (A) IFT rétrograde (A) IFT rétrograde (A) IFT rétrograde (A)
Ellis-Van-Creveld	Polydactylie, raccourcissement membres et côtes, malformations cardiaques, dysplasie ectodermique	<i>EVC</i> <i>EVC2</i>		CB CB	Complexe EVC/EVC2 : signalisation Hedgehog

Tableau 1 (suite).

Maladies	Principaux signes cliniques	Gènes responsables	Locus	Localisation subcellulaire	Fonction(s) principale(s) décrite(s) pour la protéine
Maladie polykystique rénale					
Polykystose rénale dominante	Kystes rénaux et hépatiques progressifs à l'âge adulte	<i>PKD1</i> <i>PKD2</i>		Compartiment ciliaire/mb plasmique/cytoplasme Compartiment ciliaire/mb plasmique/cytoplasme	Complexe avec polycystine2 (PKD2), mécanosenseur Complexe avec polycystine 1, canal TRP, mécanosenseur
Polykystose rénale récessive	Kystes rénaux et hépatiques sévères et précoces	<i>PKHD1</i>		Centrosome/compartiment ciliaire/mb plasmique	Interaction avec polycystine 2 (PKD2), mécanosenseur

Tableau 1. Liste non exhaustive des principales ciliopathies. Le nom des gènes responsables est indiqué par ordre alphabétique selon la nomenclature HUGO. Le locus propre au syndrome en question, lorsqu'il a été attribué, est indiqué dans une colonne séparée. Le point d'interrogation précédant certains gènes indique que les preuves de l'association de ce gène avec le syndrome ne sont pour l'instant que partiellement concluantes (association dans une seule famille non reproduite à l'heure actuelle, phénotype mixte comportant le signe de la dent molaire mais aussi des signes suggestifs d'autres ciliopathies). Les manifestations cliniques principales sont indiquées en gras. CB : corps basal ; ext : externe ; GLIS2 : *Gli-similar 2* ; int : interne ; IFT : transport intra-flagellaire ; INVS : *inversin* ; mb : membrane ; MTS : *molar tooth sign* (signe de la dent molaire) ; NEK8 : *NIMA-related kinase 8* ; OFD1 : *oral-facial-digital syndrome 1* ; Shh : Sonic Hedgehog ; SNC : système nerveux central ; PR : photorécepteurs ; prot : protéine ; RPGR : *retinitis pigmentosa GTPase regulator* ; TRP : *transient receptor potential* ; ZT : zone de transition ; mb : membrane.

joueraient un rôle dans la pénétrance ou l'expressivité d'une ciliopathie donnée. Ainsi, le terme de « tri-allélisme » a été utilisé dans des cas où, en plus des mutations bi-alléliques dans un gène, une troisième mutation hétérozygote dans un second gène serait nécessaire pour causer la maladie [17]. Une hérédité digénique, où des mutations hétérozygotes dans deux gènes causeraient la maladie, a également été rapportée [18]. Toutefois, seuls quelques exemples dans le cas du syndrome de Bardet-Biedl soutiennent l'idée de tri-allélisme, et il reste à démontrer que ce mécanisme jouerait un rôle dans d'autres ciliopathies. De même, il n'y a pour l'instant que peu d'indications qu'une transmission digénique existe dans les ciliopathies. En revanche, plusieurs articles soutiennent l'existence de modificateurs génétiques du phénotype, sous forme de variations hétérozygotes additionnelles aux mutations bi-alléliques causales : la variation R830W dans le gène *AHI1*, par exemple, est statistiquement associée à une rétinopathie chez les patients atteints de néphronoptose [19]. En conclusion, les ciliopathies restent des maladies mendéliennes à hérédité récessive classique, causées par des mutations bi-alléliques dans un gène causal, dont le phénotype peut potentiellement être influencé par des variations dans des gènes additionnels.

Découverte de nouveaux gènes : l'exemple du syndrome de Joubert

L'identification de gènes responsables du syndrome de Joubert illustre très bien les succès de la génétique moderne et l'évolution des méthodes employées par les « chasseurs de gènes » ; ce syndrome nous servira d'exemple dans la suite de cet article. Le premier gène impliqué dans ce syndrome a été identifié il y a dix ans, et la Figure 3 illustre la rapide accélération dans l'identification des gènes responsables, liée aux progrès de la génomique. Le syndrome de Joubert présente un avantage important pour l'identification des gènes impliqués : le

diagnostic repose sur un signe pathognomonique, qui est la présence du « signe de la dent molaire » sur l'IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale, image formée par une malformation spécifique du vermis cérébelleux et du tronc cérébral [20]. Ce signe permet l'uniformité diagnostique des cohortes, qui est un paramètre essentiel à la découverte des gènes responsables. Peuvent s'ajouter à cette malformation du système nerveux central de manière variable d'autres signes cliniques caractéristiques des ciliopathies : une dégénérescence rétinienne, une atteinte tubulo-interstitielle rénale, une fibrose hépatique et/ou une polydactylie, et un sous-groupe de patients présentent également une dysplasie osseuse de type « Jeune » [21]. Le syndrome de Joubert est donc parfaitement représentatif du groupe des ciliopathies, en raison du chevauchement phénotypique et génétique avec d'autres ciliopathies.

Méthodes d'identification de nouveaux gènes appliquées au syndrome de Joubert

L'analyse comparative entre espèces, ainsi que les avancées de la génomique et de la protéomique, ont été déterminantes pour l'identification de gènes dans les ciliopathies ; en particulier via le concept de « ciliome », qui désigne l'ensemble des gènes/protéines impliqués dans le fonctionnement du cil primaire [22]. Le ciliome, dont la taille est impressionnante (environ 2500 gènes/protéines, soit > 10 % de tous nos gènes !), offre une base de données essentielle pour l'identification des gènes candidats. Il guide le séquençage en ciblant des gènes contenus dans une région chromosomique identifiée par cartographie (voir plus loin) ; il aide également

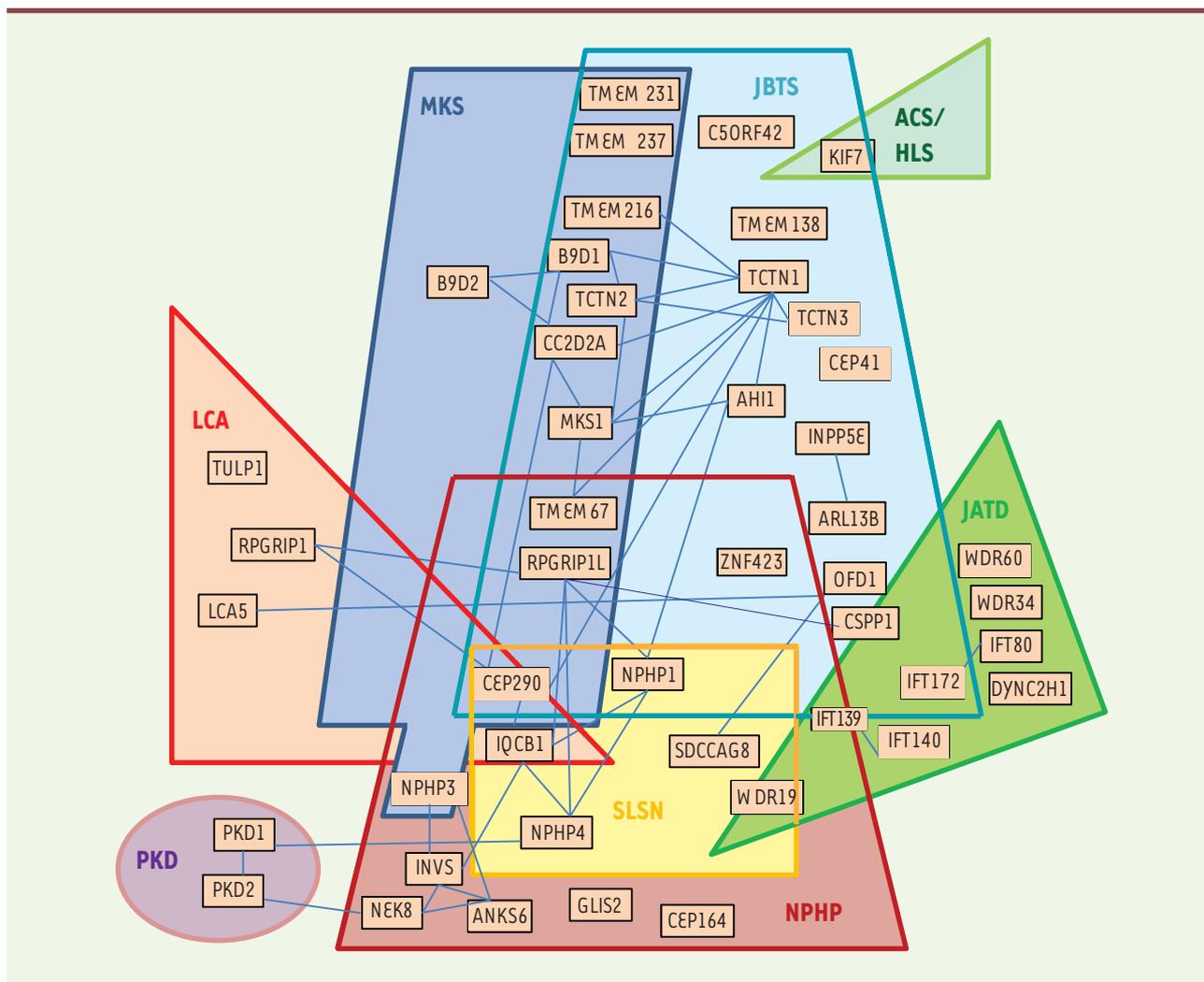


Figure 2. Chevauchement des modules génétiques correspondant à diverses ciliopathies. Chaque figure géométrique regroupe les gènes atteints dans une ciliopathie donnée et les intersections des différentes figures indiquent les chevauchements génétiques entre divers syndromes. Les fines lignes bleues indiquent les interactions entre protéines (dont la représentation ici n'est pas exhaustive, mais vise surtout à souligner les nœuds d'interaction entre protéines d'une même ciliopathie). Cette figure n'est pas exhaustive et plusieurs ciliopathies importantes ont été omises par souci de clarté. JSRD : syndrome de Joubert et maladies associées ; MKS : syndrome de Meckel ; JATD : dystrophie thoracique asphyxiante de Jeune ; NPHP : néphronoptise ; SLSN : syndrome de Senior-Løken ; PKD : maladie polykystique rénale dominante ; ACS : syndrome acrocalleux ; HLS : syndrome hydrolethalus fœtal ; LCA : amaurose congénitale de Leber.

l'interprétation des mutations/variations identifiées par les nouvelles technologies de séquençage à haut débit. En effet, des variations observées dans un gène du ciliome auront la priorité sur des variations dans des gènes dont la fonction et la localisation sont inconnues.

Cartographie par autozygotie

Le mode de transmission récessif des ciliopathies a permis aux chercheurs d'utiliser la stratégie de cartographie par autozygotie, basée sur la ségrégation de marqueurs entre membres d'une famille consanguine [23]. En identifiant à l'aide de micropuces (*microarray*) les polymorphismes nucléotidiques (SNP) qui sont homozygotes chez tous les individus atteints, on peut déterminer la région chromosomique

(le locus) contenant le gène responsable, dont la taille sera d'autant plus petite que le nombre d'individus porteurs de mutations dans le même gène est grand (Figure 4A). Après détermination du locus, le séquençage des gènes contenus dans l'intervalle peut être effectué par la méthode de Sanger ou, depuis plus récemment, par les méthodes de séquençage à haut débit (Figure 4D).

Gènes candidats et modèles animaux

Une alternative à la cartographie/analyse de liaison est le séquençage ciblé d'un gène candidat qu'on identifie, soit grâce à une maladie apparentée, soit grâce à une

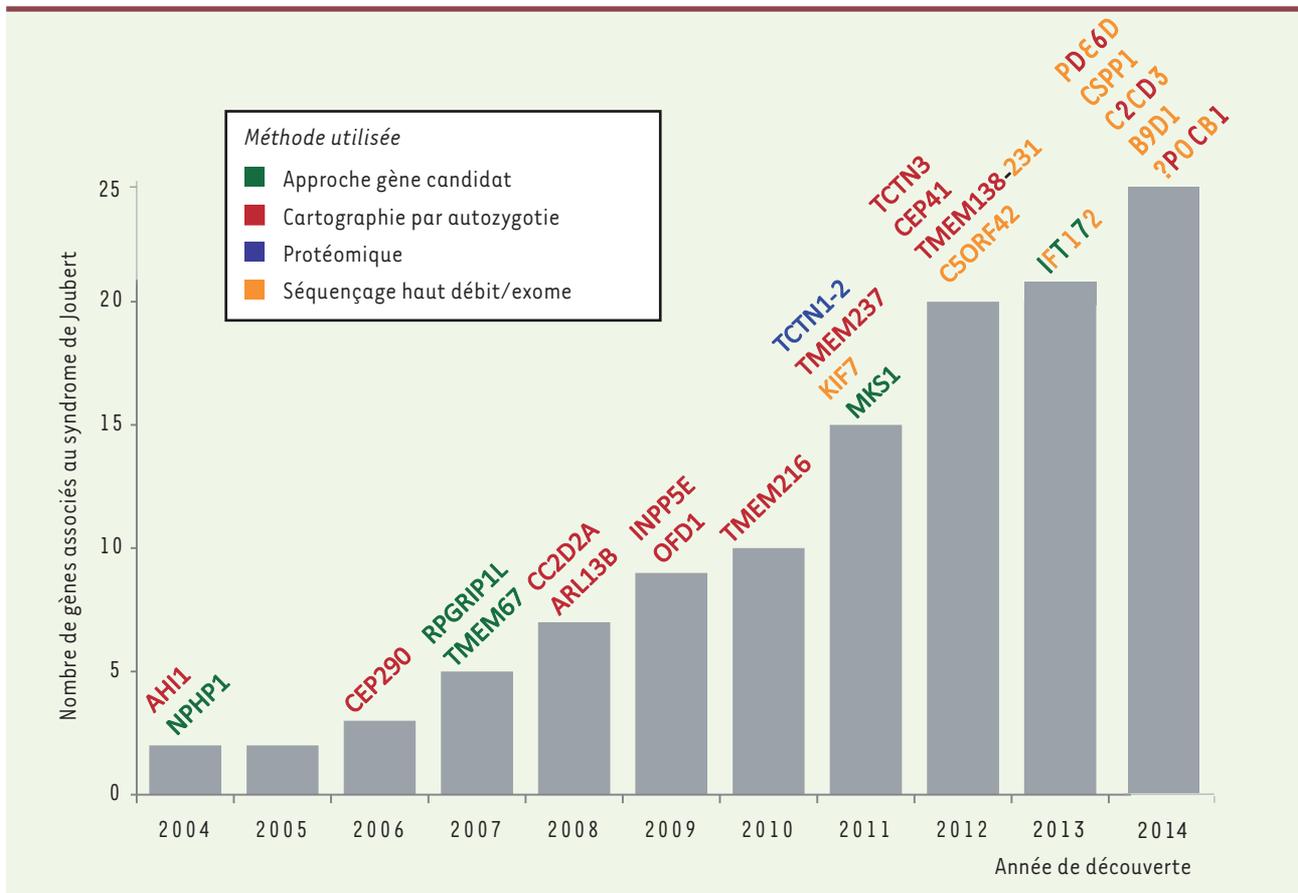


Figure 3. Chronologie et méthodologies de l'identification des gènes associés au syndrome de Joubert. Nombre de gènes identifiés, dont le dysfonctionnement cause le syndrome de Joubert, en fonction de l'année. Le nom des gènes au-dessus de chaque colonne indique l'année de l'identification de leur association avec ce syndrome et la couleur indique la méthode utilisée selon la légende dans l'encadré.

bonne connaissance de la biologie sous-jacente (Figure 4B). Dans le cas du syndrome de Joubert, le deuxième³ gène causal identifié fut *NPHP1* (*nephronophthisis 1*), un gène préalablement connu comme responsable de néphronophtise⁴. Comme certains individus atteints du syndrome de Joubert développent le même type d'atteinte rénale tubulo-interstitielle, les auteurs ont postulé que des mutations de *NPHP1* pouvaient également causer le syndrome de Joubert, ce qui fut confirmé par un séquençage ciblé de ce gène [24]. De manière similaire, des mutations de *TMEM67* (*transmembrane protein 67*), gène dont les mutations sont également responsables du syndrome de Meckel, furent identifiées chez des individus atteints de syndrome de Joubert [25]. Tirant parti des connaissances acquises dans la biologie ciliaire, on rechercha également spécifiquement des mutations de *RPGRIP1L* (*retinitis pigmentosa GTPase regulator interacting protein 1L*) chez des individus souffrant de syndrome de Joubert [26] en raison de l'association de *RPGRIP1*, une protéine apparentée, avec CEP290

(*centrosomal protein of 290-kDa*) [27], déjà identifiée comme causant ce syndrome [28].

Protéomique et biologie des systèmes

Les progrès importants de la protéomique ont également bénéficié à l'identification de nouveaux gènes dans les ciliopathies, en particulier dans le cas du syndrome de Joubert. En isolant des protéines connues, dont le rôle dans ce syndrome était déjà établi (*NPHP1*, *CEP290*, etc.), et en déterminant par spectrométrie de masse les protéines qui interagissent avec elles, il a été possible d'identifier le gène *TCTN2* (*tectonic family member 2*) comme gène associé au syndrome de Joubert [14]. Dans une expérience similaire, l'identification des protéines interagissant avec *TCTN1*, qui toutes étaient déjà impliquées dans le syndrome de Joubert, a permis la reconnaissance du rôle de *TCTN1* dans ce syndrome [29]. Ces études de grande ampleur ont permis non seulement de découvrir de nouveaux gènes responsables, mais aussi d'identifier les complexes multiprotéiques formés par les produits de nombreux

³ Le premier est *AHI1* (6q23). Voir Figure 3.

⁴ Néphropathie tubulo-interstitielle chronique évoluant vers l'insuffisance rénale terminale. Elle se manifeste cliniquement après l'âge de 2 ans par un trouble de concentration des urines avec polyurie s'accompagnant de polydipsie, d'un ralentissement de la croissance et d'une dégradation progressive de la fonction rénale sans signes d'atteinte glomérulaire (source Orphanet).

gènes impliqués dans le syndrome de Joubert, permettant ainsi d'expliquer partiellement comment le dysfonctionnement de différents gènes mène à un seul et même phénotype. L'envergure des projets protéomiques pousse les chercheurs à joindre leurs efforts et à créer des consortiums s'engageant dans une approche de « biologies des systèmes » pour étudier le groupe des ciliopathies dans son ensemble (par exemple projet européen SYSCILIA, <http://syscilia.org/> ou le GDR3581 CIL en France, <http://gdr-cil.snv.jussieu.fr/>).

Séquençage nouvelle génération à haut débit : exomes

Avec les progrès constants des méthodes de séquençage à haut débit [30] et la baisse des coûts associés, il est maintenant techniquement et économiquement possible de séquencer directement toutes les régions codantes (exons) du génome d'un individu, ce que désigne le terme exome [31] (Figure 4C). La principale difficulté que soulève cette technique est celle de l'interprétation des résultats. En effet, ces méthodes détectent un grand nombre de variations dont il est difficile de déterminer l'effet au niveau clinique. D'une part, beaucoup de ces variations sont des substitutions d'acides aminés dont l'effet au niveau protéique est peu clair. D'autre part, même des variations *a priori* délétères, comme des substitutions non-sens, ne constituent pas une preuve causale de leur responsabilité dans le phénotype observé. Ainsi, toutes les techniques mentionnées ci-dessus restent importantes, comme l'exploration de l'effet biologique (ciliome), l'analyse correcte de la ségrégation dans les familles étudiées, et la validation dans d'autres familles et à l'aide d'un organisme modèle (souris, poisson zèbre) des altérations identifiées, qui doivent reproduire les signes de la maladie.

Perspectives d'avenir

Grâce aux progrès spectaculaires de la génomique et des techniques modernes de séquençage dont le coût est devenu abordable, on obtiendra bientôt une carte détaillée de toutes les variations génétiques d'un individu atteint d'une ciliopathie. Le défi sera l'analyse et l'interprétation de ces données dans la perspective de leur utilisation clinique. La priorité reste l'identification du gène responsable de la maladie chez chaque individu atteint, de manière à offrir aux familles une certitude diagnostique et la possibilité d'un diagnostic prénatal si la famille le souhaite. Malgré les avancées rapides dans ce domaine, même ce premier objectif n'est pas encore atteint, sans doute parce que de nombreux gènes, contribuant chacun à quelques cas seulement, restent à découvrir. De plus, il est probable qu'une partie des mutations causales seront présentes dans des régions régulatrices non codantes, et seront, de ce fait, plus difficiles à identifier et confirmer. Au-delà de l'identification du gène causal chez chaque individu, le prochain défi, encore plus difficile à relever que le premier, sera l'interprétation de l'effet combiné de toutes les variations identifiées chez un individu donné. Cette étape sera obligatoire pour établir un pronostic fiable, condition nécessaire à une application pratique de la médecine personnalisée. Dans cette optique, une bonne compréhension de la biologie ciliaire fournie par de multiples approches complé-

mentaires (génétique et génomique humaine, protéomique, modèles animaux et biologie des systèmes) est incontournable. ♦

SUMMARY

Genetic complexity of ciliopathies and novel genes identification

Ciliopathies are a large group of human disorders caused by dysfunction of primary or motile cilia and unified by their overlapping clinical features (brain malformations, retinal dystrophy, cystic kidney disease, liver fibrosis and skeletal abnormalities). Ciliopathies are mendelian disorders with prominent genetic heterogeneity and marked allelism between different clinical entities, which are in part explained by the recently identified functional modules and multi-protein complexes formed by ciliopathy-associated gene products. The current review provides an updated snapshot of this complex evolving field, highlighting the key phenotypic features and causative genes for commonly-studied ciliopathies and summarizing our emerging understanding of the correlations between the functions of subgroups of genes and clinical sub-types of ciliopathies. Using the example of Joubert syndrome, a ciliopathy characterized by a distinctive hindbrain malformation and caused by mutations in more than 20 different genes, this work also reviews the principal methods used for new gene identification, including candidate gene approaches, homozygosity mapping as well as high throughput next-generation and exome sequencing. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

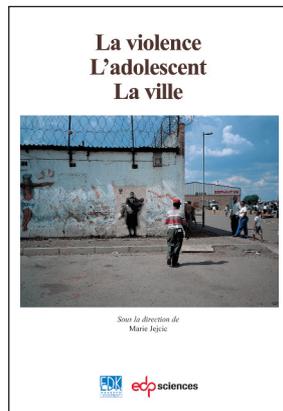
1. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genom Human Genet* 2006 ; 7 : 125-48.
2. Kennedy B, Malicki J. What drives cell morphogenesis: a look inside the vertebrate photoreceptor. *Dev Dyn* 2009 ; 238 : 2115-38.
3. Satir P, Pedersen LB, Christensen ST. The primary cilium at a glance. *J Cell Sci* 2010 ; 123 : 499-503.
4. Goetz SC, Anderson KV. The primary cilium: a signalling centre during vertebrate development. *Nat Rev Genet* 2010 ; 11 : 331-44.
5. Williams CL, Li C, Kida K, et al. MKS and NPHP modules cooperate to establish basal body/transition zone membrane associations and ciliary gate function during ciliogenesis. *J Cell Biol* 2011 ; 192 : 1023-41.
6. Rosenbaum JL, Witman GB. Intraflagellar transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002 ; 3 : 813-25.
7. Zariwala MA, Knowles MR, Omran H. Genetic defects in ciliary structure and function. *Annu Rev Physiol* 2007 ; 69 : 423-50.
8. Baker K, Beales PL. Making sense of cilia in disease: the human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009 ; 151 : 281-95.
9. Boon M, Jorissen M, Proesmans M, Boeck K. Primary ciliary dyskinesia, an orphan disease. *Eur J Pediatr* 2013 ; 172 : 151-62.

RÉFÉRENCES

10. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, et al. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet* 1999 ; 36 : 437-46.
11. Putoux A, Thomas S, Coene KLM, et al. KIF7 mutations cause fetal hydrolethalam and acrocallosal syndromes. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 601-6.
12. Zaki MS, Sattar S, Massoudi RA, Gleeson JG. Co-occurrence of distinct ciliopathy diseases in single families suggests genetic modifiers. *Am J Med Genet A* 2011 ; 155 : 3042-9.
13. Mougou-Zerelli S, Thomas S, Szenker E, et al. CC2D2A mutations in Meckel and Joubert syndromes indicate a genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 2009 ; 30 : 1574-82.
14. Sang L, Miller JJ, Corbit KC, et al. Mapping the NPHP-JBTS-MKS protein network reveals ciliopathy disease genes and pathways. *Cell* 2011 ; 145 : 513-28.
15. Nachury MV, Loktev AV, Zhang Q, et al. A core complex of BBS proteins cooperates with the GTPase Rab8 to promote ciliary membrane biogenesis. *Cell* 2007 ; 129 : 1201-13.
16. Van Reeuwijk J, Arts HH, Roepman R. Scrutinizing ciliopathies by unraveling ciliary interaction networks. *Hum Mol Genet* 2011 ; 20 : R149.
17. Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, et al. Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science* 2001 ; 293 : 2256-9.
18. Hoefele J, Wolf MTF, O'Toole JF, et al. Evidence of oligogenic inheritance in nephronophthisis. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2789-95.
19. Louie CM, Caridi G, Lopes VS, et al. AHI1 is required for photoreceptor outer segment development and is a modifier for retinal degeneration in nephronophthisis. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 175-80.
20. Maria BL, Hoang KBN, Tusa RJ, et al. Joubert syndrome revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 1997 ; 12 : 423-30.
21. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol* 2013 ; 12 : 894-905.
22. Inglis PN, Boroevich KA, Leroux M. Piecing together a ciliome. *Trends Genet* 2006 ; 22 : 491-500.
23. Lander ES, Botstein D. Homozygosity mapping: a way to map human recessive traits with the DNA of inbred children. *Science* 1987 ; 236 : 1567-70.
24. Parisi MA, Bennett CL, Eckert ML, et al. The NPHP1 gene deletion associated with juvenile nephronophthisis is present in a subset of individuals with Joubert syndrome. *Am J Hum Genet* 2004 ; 75 : 82-91.
25. Baala L, Romano S, Khaddour R, et al. The Meckel-Gruber syndrome gene, MKS3, is mutated in Joubert syndrome. *Am J Hum Genet* 2007 ; 80 : 186-94.
26. Arts HH, Doherty D, van Beersum SEC, et al. Mutations in the gene encoding the basal body protein RPGRIP1L, a nephrocystin-4 interactor, cause Joubert syndrome. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 882-8.
27. Chang B, Khanna H, Hawes N, et al. In-frame deletion in a novel centrosomal/ciliary protein CEP290/NPHP6 perturbs its interaction with RPGR and results in early-onset retinal degeneration in the rd16 mouse. *Hum Mol Genet* 2006 ; 15 : 1847-57.
28. Sayer JA, Otto EA, O'Toole JF, et al. The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 674-81.
29. Garcia-Gonzalo FR, Corbit KC, Sirerol-Piquier MS, et al. A transition zone complex regulates mammalian ciliogenesis and ciliary membrane composition. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 776-84.
30. Metzker ML. Sequencing technologies: the next generation. *Nat Rev Genet* 2010 ; 11 : 31-46.
31. Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet* 2011 ; 12 : 745-55.
32. Fort C, Bastin P. Élongation de l'axonème et dynamique du transport intraflagellaire. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 955-61.
33. Laclef C. Le cil primaire, orchestrateur de la morphogenèse cérébrale. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 980-90.
34. Diguët N, Meilhac SM. Cils et morphogenèse cardiaque. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 996-1003.
35. Chennen K, Scerbo MJ, Dollfus H, et al. BBS: cils et obésité : de la génétique à l'approche intégrative. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 1034-9.
36. Paces-Fessy M. Cils et kystes rénaux. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 1024-33.

TIRÉS À PART

R. Bachmann-Gagescu



ISBN : 978-2-7598-1138-0 180 pages

La violence s'étend. Comme une mauvaise herbe, elle s'enracine dans nos sociétés européennes avec une sauvagerie nouvelle qui engendre la peur au point de sembler moins l'effet d'une politique locale que d'une civilisation, peut-être même de l'abandon de toute idée de civilisation.

Parce que ce livre est composé à plusieurs voix, il jette un éclairage bref mais précis sur les différentes causes de la violence.

Des auteurs de plusieurs pays et de différents corps de métiers analysent la singularité de la violence selon l'angle où chacun l'observe.

On découvre ainsi que la violence n'est pas monolithique, anonyme, mais qu'elle procède de l'histoire des pays, parfois de l'oubli de leur histoire. Architecte-urbaniste, avocat, journaliste, psychanalystes - psychiatres, psychologues - mais aussi ados d'une de ces banlieues oubliées, aident à préciser les conditions des manifestations de la violence dans la ville, dans la société, dans la clinique et les différentes fonctions qu'elle peut prendre.

Ainsi, ces ados des cités témoignent ici que, convertie, la violence peut aussi devenir vie, énergie et régénérer pour créer, comme ce « polar » qu'ils ont publié alors que brûlaient des autobus...



BON DE COMMANDE

À retourner à EDK, 109, avenue Aristide Briand, 92541 Montrouge Cedex - Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **La violence - L'adolescent - La ville** : 20 € + 3 € de port = **23 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | |