

la voie nigro-striale. Des mutations homozygotes dans le gène de la Glucocérébroside (GBA) sont responsables d'un désordre lysosomal, la maladie de Gaucher. Des études antérieures ont montré que des mutations hétérozygotes de ce gène étaient associées à la susceptibilité à MP. BUT DU TRAVAIL Évaluer la fréquence de mutations du gène GBA dans les formes familiales et cas isolés de MP, d'origine européenne et nord-africaine et chez des contrôles. POPULATIONS ET MÉTHODES. 1) Patients et contrôles : • 1 264 cas index européens et nord-africains atteints de MP ont été étudiés : – Européens : n = 1 147, âge de début de la maladie 48,7 ± 13 ans (12-86), 676M/471F, 506 cas familiaux/641 cas isolés – Nord-Africains : n = 117, âge de début de la maladie 50,5 ± 14 ans (12-78), 66M/51F, 22 cas familiaux/95 cas isolés • 390 contrôles sains – Européens : n = 246, âge à l'examen 57,9 ± 12 ans (31-85), 140M/106F – Nord-Africains : n = 144, âge à l'examen 48,9 ± 15 ans (19-84), 54M/81F 2) Méthodes : Séquençage du gène GBA en 3 fragments sur séquenceur automatique (ABI 3730, Applied Biosystems) et analyse des données avec le programme SeqScape v 6.2. RÉSULTATS. 1) Nous avons identifié : – 20 variations potentiellement pathogéniques : N370S, L444P, D409H, G377S, R131C, R329C, R463H, T323I, S125N, F246L, E388K, G80R, I119L, P452L, G202R, A456P, V460V, G113A, K(-27)R, del263-1317, dont 13 sont connues et 7 nouvelles, portées par 68 cas européens et 6 d'origine nord-africaine – 59 porteurs sont hétérozygotes, 3 sont homozygotes, 8 sont des hétérozygotes composites et 4 ont des complexes alléliques. 2) La fréquence des mutations est : chez les Européens, 5,7 % dans les formes familiales, 4,5 % chez les cas isolés vs 0,4 % chez les contrôles (p<0,001) ; chez les Nord-Africains, 5,1 % pour l'ensemble des patients et 0 % chez les contrôles (p<0,001). – Les mutations de GBA sont aussi fréquentes chez les cas européens que les cas nord-africains et aussi dans les formes familiales que les cas isolés, du moins chez les Européens. – Le risque de MP associé aux mutations de GBA, mesuré par l'odds ratio est de 21.43 (IC : 2,96-154,92) pour l'ensemble des 2 populations étudiées. 3) Les études préliminaires de corrélation génotype/phénotype ne montrent pas de différences significatives dans les signes cliniques entre les porteurs et les non porteurs de mutations GBA, ni entre les porteurs de mutations hétérozygotes et ceux porteurs de plusieurs mutations. CONCLUSION Nous avons montré par cette première grande étude que les mutations de GBA sont un facteur de risque important pour MP, en Europe et plus particulièrement en France, et en Afrique du Nord, aussi bien dans les formes familiales que les formes isolées. Les patients porteurs de mutations de GBA ressemblent cliniquement aux patients non porteurs.

**Mots-clés :** Parkinson, GBA, facteur de susceptibilité.

### ■CO15. ÉTUDE PGL.NET : ANALYSE DES GÈNES SDHB, SDHC ET SDHD DANS UNE COHORTE DE 445 PATIENTS PORTEURS DE PARANGLIOMES

N. Burnichon (1, 2, 3, 4), V. Rohmer (5), L. Amar (2, 3, 4, 6), P. Herman (7), S. Leboulleux (8), V. Darrrouzet (9), P. Niccoli (10), D. Gaillard (11), G. Chabrier (12), F. Chabolle (13), I. Coupier (14), P. Thieblot (15), P. Lecomte (16), J. Bertherat (4, 17), N. Wion-Barbot (18), A. Murat (19), A. Vénisse (1), P.F. Plouin (2, 3, 4, 6), X. Jeunemaitre (1, 2, 3, 4), A.P. Gimenez-Roqueplo (1, 2, 3, 4) for the PGL.NET network

(1) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Département de Génétique, Paris, France ; (2) INSERM, U772, Paris, France ; (3) Collège de France, Paris, France ; (4) Université Paris Descartes, Faculté de Médecine, Paris, France ; (5) Service d'Endocrinologie, CHU Angers, France ; (6) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Unité d'Hypertension Artérielle, Paris, France ; (7) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Lariboisière, Service d'otorhinolaryngologie et de chirurgie de la face et du cou, Paris, France ; (8) Institut Gustave Roussy, Service de Cancérologie Endocrinienne, Villejuif, France ; (9) Service

d'otorhinolaryngologie, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, France ; (10) Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Service d'Endocrinologie, CHU de La Timone, Marseille, France ; (11) Service de génétique, IFR53, UFR de médecine, CHRU de Reims, France ; (12) Service de Médecine Interne et Nutrition, Hôpital de Haute-pierre, CHU de Strasbourg, France ; (13) Service d'otorhinolaryngologie, Hôpital Foch, Suresnes, France ; (14) Service de génétique médicale, Hôpital Arnaud-de-Ville-neuve, CHU de Montpellier, France ; (15) Service d'Endocrinologie, Hôpital Gabriel Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, France ; (16) Service d'Endocrinologie, Hôpital Bretonneau, CHU de Tours, France ; (17) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Service des Maladies Endocriniennes et Métaboliques, Paris, France ; (18) Service d'Endocrinologie, CHU Albert-Michallon, Grenoble, France ; (19) Service d'Endocrinologie, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, France

Contact : nelly.burnichon@inserm.fr

Les paragangliomes (PGL) sont des tumeurs rares, qui se développent aux dépens du tissu paraganglionnaire. Ces tumeurs peuvent être bénignes ou malignes, sécréter ou non des catécholamines. Elles peuvent être localisées au niveau de la médullasurrénale (elles sont alors appelées phéochromocytomes, PH), dans la région thoraco-abdomino-pelvienne (PGL TAP) ou bien au niveau du cou et de la base du crâne (PGL de la tête et du cou). Trois gènes dont les mutations de transmission autosomique dominante prédisposent au syndrome PGL/PH héréditaire sont connus : les gènes SDHB, SDHC et SDHD. Afin de mieux préciser les indications du diagnostic génétique de PGL/PH et de définir des recommandations pour mener à bien le génotypage, nous avons mené une étude sur 445 patients porteurs de PGL de la tête et du cou et/ou de TAP PGL, recrutés durant 5 ans via les 20 centres de références français du réseau PGL.NET. Ont été exclus de cette étude : les patients porteurs d'un phéochromocytome unique sans autre localisation ni histoire familiale de PGL/PH ; les patients atteints de maladie de Von Hippel Lindau et de néoplasie endocrinienne multiple de type 2. Pour chaque patient, une recherche de mutation des gènes de prédisposition a été réalisée par séquençage direct des gènes SDHB, SDHC et SDHD. Le génotypage a été complété systématiquement par une recherche de grands réarrangements par les techniques QMPSF (quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments) et MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Une mutation sur l'un des gènes SDHB, SDHC ou SDHD a été identifiée chez 220 patients par séquençage direct et chez 22 patients (9,1 %) par QMPSF et MLPA. Ainsi 242 (54,4 %) patients étaient porteurs de mutations : 130 sur SDHD, 96 sur SDHC et 16 sur SDHB. Les patients porteurs de mutations étaient plus jeunes et présentaient plus souvent une forme multiple ou maligne de la maladie que les patients sans mutation. Un PGL de la sphère ORL était présent chez 97,7 % des SDHD-mutés, 87,5 % des SDHC-mutés mais seulement chez 42,7 % des SDHB-mutés. Une localisation thoraco-abdomino-pelvienne était retrouvée chez 56,3 % des porteurs de mutation sur le gène SDHB, 12,3 % sur le gène SDHD et 12,5 % sur le gène SDHC. Une forme multiple de PGL était diagnostiquée chez 66,9 % des SDHD-mutés et une forme maligne a été retrouvée chez 37,5 % des SDHB-mutés, 3,1 % des SDHD-mutés mais aucune parmi les SDHC-mutés. En conclusion, il apparaît qu'une recherche de mutation est indiquée chez l'ensemble des patients porteurs de PGL à l'exception des porteurs de PGL tympaniques uniques. Notre étude a permis la mise en place d'un algorithme, destiné aux généticiens et aux laboratoires de diagnostic, permettant de cibler la recherche de mutation en fonction de critères cliniques simples présentés par les patients au moment du diagnostic. Par ailleurs, nous recommandons de procéder à la recherche de grande délétion par QMPSF ou MLPA lorsque le séquençage direct s'avère négatif.

**Mots-clés :** paragangliomes, SDHB, SDHC, SDHD, diagnostic moléculaire.

## 3

### ATELIER

## Outils bioinformatiques pour les généticiens

### ■CO16. ATLAS DE GÉNÉTIQUE DES CANCERS ENCYCLOPÉDIE/JOURNAL/BASE DE DONNÉES EXPERTISÉE SUR INTERNET : [HTTP://ATLASGENETICSONCOLOGY.ORG](http://ATLASGENETICSONCOLOGY.ORG)

J.L. Huret (1, 2), M. Ahmad (1), M. Arsaban (1), A. Bernheim (3), M. Cordon (1), I. Dabin (1), M.C. Jacquemot (4), M. Labarussias (1), A. Malo (1), F. Viguié (1, 5), S. Yau Chun Wan (1), A. Zasadzinski (4), Ph. Dessen (3)

M/S hors série n° 1, vol. 26, janvier 2010

(1) « Atlas in Poitiers » ; (2) Genetics, Dept Medical Information, University and Hospital of Poitiers, France ; (3) Genome and cancers, FRE 2939 CNRS-Institut Gustave Roussy, Villejuif, France ; (4) INIST-CNRS, Nancy, France ; (5) Cytogenetics, CHU Hôtel Dieu, Paris, France  
Contact : j.l.huret@chu-poitiers.fr

Problématique : Le pronostic d'une leucémie dépend des gènes impliqués : médiane de survie de 3 mois en cas d'inv(3) versus 95 % de patients guéris en cas de dic(9;12). Or, les traitements dépendent de la gravité de la

maladie. Mais si certaines pathologies sont fréquentes, d'autres sont rares (1 seul cas publié), en particulier pour certaines sous-entités cytogénétiques de leucémies... et il y a plus de 650 sous types leucémies ! De 2 000 à 9 000 gènes sont peut être impliqués dans le cancer, et 25 000 nouvelles publications concernant la génétique des cancers chez l'homme ont été ajoutées en 2008 sur PubMed. Ainsi, même le meilleur spécialiste ne peut connaître tout ce qu'il devrait pourtant connaître. Il est donc essentiel que cette masse de savoirs soit à disposition de quiconque, soignant comme chercheur. Hypothèse : Pour cela il fallait créer une base de données sur internet. Etat des lieux : L'Atlas est un journal/encyclopédie/base de données consacrée aux gènes, entités cytogénétiques ou cliniques du cancer, et maladies héréditaires à risque accru de cancer. Il est le résultat de l'effort collectif de cliniciens et chercheurs, au service de tous, y compris enseignants et étudiants. Objectifs : L'Atlas participe au projet génome et aux recherches en épidémiologie des cancers. L'Atlas est au carrefour de la recherche, de l'enseignement universitaire et post-universitaire (université médicale virtuelle, formation médicale continue) et de la télémédecine (aide au diagnostic). Il contribue à la « meta-médecine », médiation entre le flux débordant d'informations apporté par la communauté scientifique d'une part, et le médecin praticien d'autre part. Il aide le cytogénéticien dans son diagnostic et le clinicien dans son choix thérapeutique. L'Atlas est en accès libre, gratuit, ce qui est crucial pour nos collègues du tiers monde. Spécificité de l'Atlas : L'Atlas combine différents savoir sur un seul site : gènes et leur fonction, biologie cellulaire, maladies et implications cliniques, cytogénétique, bien sûr, mais aussi génétique clinique, avec les maladies héréditaires à risque accru de cancer. Cela unifie en un même concept les différents aspects de la génétique des cancers, aillères dispersés entre divers sites. L'iconographie aussi est diverse (imagerie médicale, ana-path, chromosomes, structure 3-D des protéines, cartographie génétique...) et abondante (plus de 1 800 images). C'est enfin le seul site de génétique où le pronostic est donné ! Résultats attendus : En un an, l'Atlas a accepté et publié plus de 230 articles. L'Atlas atteint maintenant 30 000 pages, écrites par 1 100 auteurs... et we need more authors ! Nous développons maintenant une version électronique' comprenant 60 volumes, de 1997 à fin 2009, comportant environ 1 800 articles, soit 9 500 pages pdf. Devenir un véritable journal international indexé dans PubMed sera une étape majeure dans le développement de l'Atlas.

**Mots-clés** : gènes, chromosomes, cancers.

#### ■CO17. MICROARNS, GÈNES ET MALADIES GÉNÉTIQUES : L'OUTIL BIOINFORMATIQUE MIRIFIX

C. Mugnier, S. Bandiera, M. Girard, M. Le Merrer, A. Munnich, S. Lyonnet, A. Henrion-Caude  
*Inserm U781, Université Paris Descartes, Département de Génétique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France*  
 Contact : alexandra.caude@inserm.fr

La découverte des microARNs (miRS) permet d'envisager la fonction complexe et multifactorielle jouée par les petits ARNs non codants en tant que régulateurs de gènes codants pour des protéines. Leur implication dans les maladies génétiques peut être envisagée à deux niveaux : soit en tant que gène candidat au sein du locus de la maladie, soit en tant que gène modificateur putatif, associé à la régulation du gène causal de la maladie. Nous présentons une nouvelle ressource bioinformatique dont le but est de lier les miRS aux maladies génétiques : miRiFix.com. Notre modèle fournit via un accès internet un outil de travail et une base de données,

permettant de croiser l'information actualisée sur les miRS et la base de données GenAtlas intégrant les données de cartographie des gènes et les maladies. L'outil miRiFix permet d'explorer de manière systématique l'implication computationnelle des miRS dans les maladies génétiques en produisant : (i) une table de gènes candidats miRS au niveau d'un locus, via la compilation actuelle des miRS et de leur cartographie, (ii) une table des polymorphismes de nucléotide unique (SNP) prédictifs d'une fonction régulatrice différentielle par les miRS, (iii) un ensemble de miRS prédictifs pour réguler un gène responsable de maladie au niveau de son 3'UTR et de ses séquences codantes, et (iv) une méthodologie unique permettant de tester l'effet de variants sur le ciblage des miRS au niveau de leur séquence cible et leur influence sur le duplex formé. À partir de la littérature, nous avons pu vérifier l'efficacité de cet outil à proposer les SNPs et les miRS d'intérêt, effectivement étudiés pour leur implication dans diverses maladies. Nous avons réalisé un atlas des maladies impliquant potentiellement des miRS. Enfin, nous explorons l'organisation génomique originale de certains miRS et leurs liens potentiels avec des maladies.

**Mots-clés** : microARN, maladie génétique, bioinformatique

#### ■CO18. ESTIMATION DU RISQUE INDIVIDUEL DE CANCER DU SEIN : INTÉRÊT ET LIMITES DES MODÈLES DE CALCUL DE RISQUE

A. De Pauw (1, 2, 3), B. Asselain (1, 4, 5), B. Buecher (1), M. Gauthier-Villars (1), M. Fassy-Colcombet (1, 2), N. Andrieu (1, 4, 5), D. Stoppa-Lyonnet (1, 3, 6)

(1) Institut Curie-Hôpital, Paris, France ; (2) Association Française des Conseillers en Génétique, Marseille, France ; (3) Inserm U830-Institut Curie, Paris, France ; (4) Inserm U900-Institut Curie, Paris, France ; (5) École des Mines, Paris Tech, France ; (6) Université Paris-Descartes, Paris, France

Contact : antoine.depauw@curie.net

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. En 2005, près de 50 000 nouveaux cas étaient diagnostiqués en France. L'un des facteurs de risque le plus important est la présence d'une histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire. Une part de ces histoires est maintenant expliquée par la transmission de gènes de prédisposition, BRCA1 et BRCA2. Ces deux gènes ne sont cependant impliqués que dans une très faible proportion des cancers du sein, moins de 5%. En pratique, une mutation de BRCA1 ou BRCA2 n'est identifiée que dans environ 15% des patientes testées. Pouvoir estimer le risque de cancer du sein et de l'ovaire des patientes porteuses de mutation de BRCA1 et BRCA2 mais également de patientes appartenant à une famille où aucune mutation n'a pu être identifiée, reste aujourd'hui un défi important. En effet, ces estimations sont indispensables pour définir les stratégies de dépistage et de prise en charge des patientes et de leurs apparentées. Depuis une vingtaine d'années, plusieurs modèles d'estimation des risques tumoraux ont été proposés. Tous ces modèles intègrent les antécédents familiaux de cancer mais les modélisent différemment. Les modèles les plus fréquemment utilisés aujourd'hui seront présentés : Gail, Claus, BRCAPRO, BOADICEA et IBIS. Leurs avantages et leurs limites seront discutés à partir de cas cliniques. L'utilisation de ces modèles semble envisageable en pratique clinique dans un contexte d'histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire complexe.

**Mots-clés** : cancer du sein, calcul de risque, modèle prédictif

## 4

### COMMUNICATIONS ORALES EN SESSIONS SIMULTANÉES

#### A. Session simultanée : Maladies monogéniques – de la clinique aux gènes

##### ■CS01. MUTATIONS IN THE *DDR2* GENE CAUSE SMED WITH SHORT LIMBS AND ABNORMAL CALCIFICATIONS

R. Bargal (1), V. Cormier-Daire (3), Z. Ben-Neriah (1), M. Le Merrer (3), J. Sosna (2), J. Melki (1), S. F. Smithson (4), Z. Borochowitz (5), R. Belostotsky (6), A. Raas-Rothschild (1)

(1) Department of Human Genetics, Hadassah Hebrew University Hospital, Jerusalem, Israel ; (2) Department of Radiology, Hadassah Hebrew University Hospital, Jerusalem, Israel ; (3) Department of Human Genetics, Necker-Enfants Malades Hospital, Paris, France ; (4) Department of

Clinical Genetics, St Michael's Hospital, Southwell Street, Bristol, United Kingdom ; (5) Simon Winter Institute for Human Genetics, Bnai-Zion Medical Center, Technion-Faculty of Medicine, Haifa, Israel ; (6) Division of Pediatric Nephrology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel  
 Contact : annick.rothschild@gmail.com

The spondylo-meta-epiphyseal dysplasia [SMED] short limb-hand type [SMED-SL] is a rare autosomal-recessive disease, first reported by Borochowitz *et al.* in 1993. Since then, 14 affected patients have been reported. We diagnosed 6 patients from 5 unrelated consanguineous Arab Muslim families from the Jerusalem area with SMED-SL. Additionally, we studied two patients from Algerian and Pakistani ancestry and the parents of the first Jewish patients reported. Using a homozygosity mapping strategy, we located a candidate region on chromosome 1q23 spanning 2.4 Mb. The