

# génétique

## Des maladies rares aux

**La génétique a peu à peu investi tous les domaines de la médecine. Hier, les recherches concernant les maladies rares de l'enfant occupaient la première place. Aujourd'hui, on découvre que les maladies infectieuses peuvent avoir un fondement génétique. Arnold Munnich, qui prit la suite de Jean Frézal à la tête de la première unité de génétique médicale de l'Inserm et Anne Puel, responsable d'une équipe à l'Institut des maladies génétiques Imagine, témoignent.**

### ■ ET DE DEMAIN

ENJEU D'HIER



© PATRICE LATRON/INSERM

**Centre de génétique médicale Jean-Frézal, hôpital Necker-Enfants malades (Paris)**

C'est dans les années 1980 que les premiers gènes de maladies génétiques ont été identifiés en France. Et Arnold Munnich (☛), chef du département de génétique médicale de l'hôpital Necker-Enfants malades, est à l'origine de la découverte de nombre d'entre eux, responsables de handicaps neurologiques, métaboliques et malformatifs de l'enfant. Au cours de ses études, le futur lauréat du Grand Prix Inserm (en 2000) effectue plusieurs stages auprès de personnalités « qui vont l'impressionner » et le pousser à la recherche. Parmi eux, les pédiatres de l'hôpital Necker qui accueillent dans une même salle de l'hôpital les enfants atteints de maladies rares, qu'on appellerait plus tard les maladies génétiques ! « À cette époque, poursuit Arnold Munnich, la génétique médicale était l'apanage des pédiatres puisque les maladies concernées se déclaraient à la naissance. » Comme la phénylcétonurie, un trouble métabolique responsable d'arriération mentale si un régime alimentaire particulier n'est pas suivi par l'enfant.

Regrettant que l'enseignement médical ne soit pas assez scientifique, après avoir été nommé à l'internat, le jeune médecin complète son parcours par une inscription en fac de sciences, en maîtrise de biochimie. Et se forme « à la recherche, par la recherche », comme disait Philippe Lazar. Un concept novateur pour l'époque. « Grâce aux postes d'accueil pour les internes des hôpitaux dans les laboratoires de l'Inserm, beaucoup d'entre nous avons été formés à la recherche. Nous n'oublions

*jamais ce que notre formation doit à l'Inserm. »* Parmi les pionniers, ceux qui ont donné une orientation « génétique » à la pédiatrie de l'hôpital Necker dans les années 1950, Robert Debré, Maurice Lamy, Jean Frézal et Pierre Maroteaux ont décrit un grand nombre de maladies génétiques. « Jean Frézal a, le premier, introduit la génétique moléculaire au lit même de l'enfant malade et suscité, ainsi, d'innombrables vocations parmi nous », se souvient le chercheur, qui lui succèdera un temps à la direction de l'unité 12 de l'Inserm, Génétique médicale. Au cours de ses travaux, alliant médecine de recherche et médecine de soins, Arnold Munnich a pu avec ses collègues, notamment Judith Melki, Stanislas Lyonnet, Valérie Cormier, Agnès Rotig et Josseline Kaplan, identifier une cinquantaine de gènes responsables de maladies rares, dont l'achondroplasie (nanisme), la maladie de Hirschprung (défaut congénital de la motricité colique), l'amyotrophie spinale (faiblesse et atrophie des muscles)... Des découvertes dont les premières retombées ont consisté à rendre possibles des diagnostics prénatals et préimplantatoires, et qui ont permis d'élaborer des approches thérapeutiques dans certains cas. « Les recherches sur les maladies génétiques rares doivent continuer, souligne le chercheur. Ce sont des modèles prodigieux pour les maladies communes. De l'observation attentive d'une forme rare, même unique de maladie génétique osseuse ou dermatologique, peuvent émerger des avancées spectaculaires pour le traitement de maladies telles que l'ostéoporose ou le psoriasis. » C'est tout le défi de l'Institut hospitalo-universitaire Imagine, dont son unité Inserm est fondatrice, que d'associer étroitement soins, recherches, enseignement et valorisation. « Notre ambition est de faire en sorte que cet institut soit le lieu géométrique où se pratique la meilleure médecine d'aujourd'hui et où s'invente celle de demain. » Vaste programme !

☛ Arnold Munnich : unité 1163 Inserm/CNRS - Université Paris-Descartes, IHU Institut Imagine

### Arnold Munnich

© FRANÇOIS GUÉNET/INSERM



### Qu'est-ce qui vous fascine dans la génétique ?

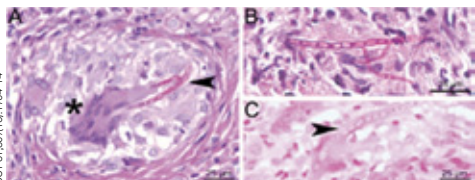
« Nous sommes tous porteurs de 3 milliards de nucléotides, correspondant à

50 000 gènes. Et tous sont susceptibles de présenter des anomalies. »

# maladies infectieuses

## UNE NOUVELLE APPROCHE

© L'ANTERNIER ET  
COLL. PUELA, N. ENGL. | MED. 2013  
OCT 31; 269(18):1704-14



**Dermatophyte à l'intérieur d'un granulome (forme filamenteuse) chez un patient atteint de dermatophytose invasive**

Actuellement l'approche génétique des maladies infectieuses est en plein développement.

C'est là le registre d'Anne Puel (☛), collaboratrice d'Arnold Munnich. En 1992, quand elle choisit son sujet de thèse, « *l'outil génétique n'est pas si répandu dans la recherche en immunologie* ». C'est pourtant ainsi qu'elle questionne la thématique du laboratoire d'immunologie qui l'accueille : pourquoi des lignées de souris, obtenues par croisement sélectif, produisent-elles plus ou moins d'anticorps après immunisation par des globules rouges de mouton. La jeune chercheuse met alors en évidence une dizaine de régions génétiques qui participent au contrôle de la production de ces molécules du système immunitaire. La suite de son parcours, incluant un stage post-doctoral au NIH de Bethesda qui portait sur les enfants souffrant d'immunodéficience sévère combinée – « les bébés-bulles » –, n'a de cesse de répondre à cette question : pourquoi certains enfants présentent-ils des infections sévères à des pathogènes plutôt communs ?

Elle s'intéresse ainsi aux patients présentant une susceptibilité accrue aux infections fongiques, comme dans le cas de la candidose cutanéomuqueuse chronique (CCMC) alors caractérisée par des infections persistantes ou récurrentes de la peau, des ongles et des muqueuses par les champignons *Candida*, principalement *C. albicans*. Une origine génétique de la CCMC avait été proposée dans les années 1970, mais ce n'est qu'en 2011 que les premières causes ont été identifiées par l'équipe, mettant en évidence le rôle majeur de l'interleukine 17 (☛) dans

l'immunité mucocutanée vis-à-vis de *C. albicans*. L'une de ces causes résultait de mutations dans le facteur de transcription (☛) *STAT1*. Contrairement aux mutations « perte de fonction » de *STAT1*, préalablement identifiées par le laboratoire, cette fois-ci, la mutation produisait un « gain de fonction » de la protéine ! Les implications de ces travaux sont majeures puisqu'ils aident à décrire et caractériser des mécanismes biologiques impliqués dans l'immunité protectrice spécifique de *C. albicans*. De plus, ils offrent une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques associés à une susceptibilité accrue aux infections fongiques en conditions naturelles. D'un point de vue médical, c'est aussi la possibilité d'effectuer un diagnostic clinique, et de proposer une meilleure prise en charge des patients. Récemment, à la fin de l'année 2013, l'équipe dirigée par Anne Puel a identifié la cause génétique d'une autre maladie infectieuse fongique parfois mortelle, la dermatophytose profonde. Les premiers cas décrivaient des personnes atteintes issues de familles consanguines ou de familles avec plusieurs individus touchés, suggérant un défaut immunitaire monogénique (*i.e.* lié à un seul gène). Et c'est le cas, puisqu'il s'agit d'une mutation du gène *CARD9*.

Ces découvertes ont un impact direct pour les patients. En termes de recherche fondamentale, cela renforce l'hypothèse que certaines maladies infectieuses peuvent révéler des maladies héréditaires monogéniques de la réponse immunitaire. C'est toute l'approche des maladies infectieuses qui en est révolutionnée !

**Rubrique réalisée par Julie Coquart**

Qu'est-ce qui vous fascine dans la génétique ?



« La diversité ou au contraire le spectre très restreint des phénotypes cliniques qui peuvent être associés à des mutations dans un même gène. »

© FRANÇOIS GUÉNÉ/INSERM

## REPÈRES

**1902** Première description d'une maladie héréditaire : l'alcaptonurie, par Archibald Garrot. Les membres d'une même famille avaient les urines noires.

**1952** Description de la première immunodéficience primaire (*i.e.* d'origine génétique) : l'agammaglobulinémie liée au chromosome X, par Ogden Bruton et ses collaborateurs

**1953** James Watson et Francis Crick présentent la structure en double hélice de l'ADN.

**2001** Premiers séquençages et analyse de génome humain

### ☛ Interleukine

Protéine du système immunitaire (SI) servant de messagers entre les cellules du SI

### ☛ Facteur de transcription

Molécule qui intervient dans la régulation de l'expression des gènes

☛ Anne Puel : unité 1163 Inserm / CNRS - Université Paris-Descartes, IHU Institut Imagine

### REU & corrigé

Dans le n° 18 de *Science&Santé*, à la rubrique « Les 50 ans de l'Inserm » (p. 45), sur la photo de Jean-François Landrier, une erreur d'appartenance de laboratoire s'est glissée, ce chercheur est bien à l'unité Inserm 1062 comme il est indiqué en bas de la page.