

Paris, le 25 mai 2000

## Communiqué de presse

### Identification du gène de l'incontinentia pigmenti

**Asmae Smahi et Arnold Munnich (Unité 393 Inserm « Handicaps génétiques de l'enfant »), avec Gilles Courtois et Alain Israël (Unité de « Biologie moléculaire de l'expression génique » de l'Institut Pasteur associée au CNRS URA 1773), ont participé au sein d'une collaboration internationale à l'identification du gène responsable de l'incontinentia pigmenti (IP). Cette maladie héréditaire rare affecte la peau, les cheveux, les yeux et le système nerveux. Ces résultats, qui ouvrent la voie au diagnostic de la maladie, sont publiés dans la revue scientifique « Nature » du 25 mai 2000. L'équipe Inserm a reçu le soutien de l'AFM depuis de nombreuses années.**

L'incontinentia pigmenti touche 1 fille sur 10000. Chez les garçons, la présence du gène défectueux est létale à un stade précoce du développement fœtal conduisant à un avortement spontané dès les premiers mois de la grossesse. Les filles atteintes d'incontinentia pigmenti développent dès la naissance une éruption cutanée sous forme de vésicules, similaire à la varicelle ou l'herpès. Ces vésicules peuvent devenir verruqueuses. L'endommagement des cellules cutanées peut induire des problèmes de pigmentation conduisant à l'apparition sur la peau de larges marbrures. Les autres manifestations de la présence du gène défectueux peuvent être multiples : anomalies ou absence de dentition, chute des cheveux (alopécie), déformation des ongles, défauts de la vision, cécité, convulsions et attaques cérébrales.

Les signes cliniques et leur sévérité varient d'un individu à l'autre, rendant difficile le diagnostic de la maladie. « S'il n'existe pas d'histoire familiale d'incontinentia pigmenti, la maladie peut être prise à tort pour toute une variété d'autres syndromes » précise le Pr Arnold Munnich, coauteur de la publication. « L'enfant peut être traité pour un herpès, une infection du sang du type septicémie, ou encore une autre affection présentant des symptômes similaires ». Ainsi, l'identification du gène responsable constitue une avancée importante pour la mise au point d'un diagnostic et pour la compréhension de l'étiologie de l'incontinentia pigmenti.

En étudiant plus de 150 familles, les chercheurs ont pu identifier l'origine de l'incontinentia pigmenti : il s'agit d'un défaut du gène dénommé NEMO localisé sur le chromosome X. Les filles possèdent deux chromosomes X. En cas d'incontinentia pigmenti, une partie des cellules utilisant le chromosome X muté sont éliminées aux alentours de la naissance et sont à l'origine de l'importante éruption cutanée, caractéristique des nouveau-nés atteints. La présence du second chromosome X possédant une copie normale du gène NEMO permet cependant à ces enfants de survivre. Les garçons, quant à eux, possèdent un chromosome

X unique : ils ne sont ainsi pas protégés contre les effets du gène muté pour la survie des cellules.

Environ 70 à 80 % des femmes touchées étudiées présentent une même altération du gène NEMO, facilitant ainsi un diagnostic précis et permettant la réalisation d'un diagnostic prénatal rapide dans la plupart des familles. La disponibilité d'un simple test moléculaire devrait ainsi permettre de prévenir de nombreuses erreurs de diagnostic et des traitements inappropriés chez des bébés aux affections de la peau non diagnostiquées.

L'incontinentia pigmenti pourrait également servir de modèle pour d'autres maladies humaines. En effet, le gène NEMO est connu pour activer des voies cellulaires clés impliquées dans la croissance, les réponses immunitaire et inflammatoire et d'autres fonctions dans l'organisme. En étudiant les fonctions de ces voies complexes, les chercheurs espèrent cerner les processus biologiques contrôlés par ce gène et comprendre comment le dysfonctionnement de NEMO déclenche les différentes manifestations cliniques de la maladie.

Selon Arnold Munnich, « l'identification de ce gène est le fruit d'un formidable esprit de collaboration scientifique entre des chercheurs français, britanniques, allemands, italiens et américains. Nous sommes tous très heureux que les familles touchées par cette maladie puissent désormais accéder à un meilleur diagnostic et à des conseils adaptés ».

## Pour en savoir plus

### Source

« *Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti* »

The international incontinentia pigmenti (IP) consortium :

Asmae Smahi (1), G. Courtois(2), P. Vabres(1), S. Yamaoka(2), S. Heuertz(1), A. Munnich(1), A. Israel(2), Nina S. Heiss(3), S. Klauck(3), P. Kioschis(3), S. Wiemann(3), A. Poustka(3), Teresa Esposito(4), T. Bardaro(4), F. Gianfrancesco(4), A. ciccodicola(4), M. D'Urso(4), Hayly Woffendin(5), T. Jakins(5), D. Donnai(6), H. Stewart(6), S.J. Kenrick(5), Swaroop Aradhya(7), T. Yamagata(9), M. Levy(9), R.A. Lewis(8) & D.L. Nelson(7)

(1) Unité 393 Inserm, Hôpital Necker, Paris

(2) URA 1773 CNRS, Institut Pasteur, Paris

(3) Deutsches Krebsforschungszentrum (DFKZ), Heidelberg, Allemagne

(4) International Institute of genetics and biophysics, Naples, Italie

(5) Welcome Trust Centre molecular mechanism of disease, and University of Cambridge, addenbrooke's Hospital, Cambridge, Royaume-Uni

(6) St Mary's hospital, Manchester, Royaume-Uni

Departments of molecular and human genetics(7), dermatology(8) and ophtalmology(9), Baylor college of medicine, Houston, Texas, Etats Unis

Nature, 25 mai 2000, vol 405, pp 466-472

## Contact

### Unité 393 Inserm

« Handicaps génétiques de l'enfant »

#### Asmae Smahi

Tél : 01 44 38 15 83

Fax : 01 47 34 85 14

Mél : [smahi@necker.fr](mailto:smahi@necker.fr)

#### Arnold Munnich

Tél : 01 44 49 51 61

Fax : 01 47 34 85 14

Mél : [munnich@necker.fr](mailto:munnich@necker.fr)