

COMMUNIQUÉ DE PRESSE
Paris, le 14 avril 2002

Maladie de Hirschsprung

Première confirmation expérimentale de l'implication de plusieurs gènes dans une maladie multifactorielle

Une équipe de chercheurs franco-américains dirigée par Stanislas LYONNET (unité INSERM 393, Hôpital Necker enfants malades, Paris, France) et Aravinda CHAKRAVARTI (Case Western Reserve university School of Medecine and University Hospitals of Cleveland OH 44 106, USA) vient de démontrer l'implication de 3 gènes dans la survenue de la maladie de Hirschsprung, une des malformations digestives les plus fréquentes de l'enfant. C'est la première fois que l'implication de plusieurs gènes, phénomène pressenti de longue date pour les maladies multifactorielles, est mise expérimentalement en évidence. Cette étude apporte ainsi la preuve de la pertinence de l'hypothèse formulée par les scientifiques pour décrire ce type de maladies. Elle ouvre également de nouvelles perspectives vers une meilleure compréhension des phénomènes impliqués dans le déclenchement de ces maladies. Ces travaux seront publiés dans la revue scientifique *Nature Genetics* de mai 2002 (on line le 15 avril 2002).

On appelle « maladies multifactorielles », les maladies causées par des facteurs multiples, à la fois génétiques et environnementaux. Il s'agit de certaines malformations congénitales (malformations digestives de l'enfant, fentes labio-palatines, malformations cardiaques...) ainsi que de nombreuses maladies fréquentes de l'adulte telles que les maladies de l'artère coronaire, le diabète sucré, l'hypertension, l'obésité, la plupart des formes de cancers, certaines maladies psychiatriques (schizophrénie, psychose maniaco-dépressive). Ce sont des maladies familiales qui ne suivent pourtant pas les règles de transmission classiques des maladies héréditaires (lois de Mendel). Il est généralement admis que plusieurs gènes sont impliqués dans la survenue de ces maladies. Toutefois, la preuve expérimentale de ce phénomène n'avait jamais été démontrée jusqu'à ce jour.

C'est désormais chose faite grâce aux travaux franco-américains sur la maladie de Hirschsprung, publiés dans la revue scientifique *Nature Genetics* de mai 2002. Cette maladie multifactorielle est l'une des malformations digestives les plus fréquentes de l'enfant. C'est une maladie rare qui frappe chaque année 1 enfant sur 5000 naissances (160 nouveaux cas par an). Les garçons sont 3 à 4 fois plus souvent atteints que les filles. Cette malformation congénitale est liée à l'absence de cellules nerveuses dans la partie terminale de l'intestin

entraînant une paralysie de la motricité intestinale plus ou moins étendue à l'ensemble du côlon. A l'heure actuelle, les progrès de la réanimation et une ablation plus ou moins importante du gros intestin permettent de sauver les vies des malades au prix de séquelles digestives et nutritionnelles.

Dans cet article, l'équipe de recherche franco-américaine dirigée par Stanislas LYONNET et Aravinda CHAKRAVARTI, a mis en évidence l'implication de 3 gènes situés sur les chromosomes 3, 10 et 19, dans la forme la plus commune de cette maladie.

Le rôle joué par le gène RET, porté par le chromosome 10, avait déjà été mis en évidence en 1994 par l'équipe de Stanislas Lyonnet. Mais l'implication de ce gène ne suffisait pas à expliquer à elle seule, la survenue des cas sporadiques de cette affection (80% des malades sont des cas isolés) et de la grande variabilité d'expression au sein d'une même famille. Avec la mise en cause de 2 gènes supplémentaires, les chercheurs ont désormais un modèle leur permettant d'expliquer ces différents phénomènes et confirment pour la première fois la pertinence de l'hypothèse qui avait été formulée pour décrire jusqu'alors les maladies multifactorielles. Les chercheurs ont également mis en évidence l'influence directe exercée par ces deux nouveaux gènes (gènes modificateurs), sur le gène RET (gène majeur) dans la survenue de cette maladie. Cette étude n'aurait jamais été possible sans la publication des cartes du génome humain réalisées par Généthon.

Ces travaux ont reçu le soutien financier de l'AFM grâce aux dons du Téléthon, de la Fondation pour la Recherche Médicale et de la communauté européenne. Ils ont par ailleurs fait partie de l'appel d'offres AFM-INSERM sur les maladies rares. A ce titre, ils illustrent une nouvelle fois la pertinence de l'action concertée des organismes de recherche publics et du secteur associatif dans le combat mené contre les maladies rares.

En outre, ils ouvrent de réelles perspectives vers une meilleure compréhension des phénomènes impliqués dans les maladies multifactorielles plus complexes et démontrent l'apport que représente aujourd'hui la recherche sur les maladies rares dans la compréhension des maladies plus fréquentes.

Références bibliographiques

Splitting a multigenic disease : segregation at three loci explains familial and population risk in Hirschsprung disease – Stacey Bolk, Remi Salomon, Anna Pelet, Misha Angrist, Jeanne Amiel, Myriam Fornage, Tania Attié-Bittach, Jane M. Olson, Julie Steffann, Robert Hofstra, Charles Buys, Arnold Munnich, Stanislas Lyonnet, Aravinda Chakravarti, *Nature Genetics*, vol 31, mai 2002.

Contact chercheur en France

Stanislas Lyonnet

Unité INSERM 393 "Handicaps génétiques de l'enfant"
Hôpital Necker Enfants Malades 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15
Tél : 01 44 49 51 36 – Mél : lyonnet@necker.fr

Contacts presse

- AFM – Emmanuelle Guiraud – Julie Audren – 01 69 47 28 28
- INSERM – Nathalie Christophe – Séverine Ciancia – 01 44 23 60 85/86

Association de malades

AFMAH (Association Francophone de la Maladie de Hirschsprung)
Mme Carole KAAS - 281 rue Fernand Léger - 77 190 Vosves – France - 01 64 39 42 53