



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Le 17 mars 2003

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Le gène responsable du syndrome d'Ondine est identifié

Une équipe de chercheurs menée par le Docteur Jeanne Amiel, sous la direction du Professeur Stanislas Lyonnet (Département de Génétique Médicale, unité Inserm 393, Hôpital Necker enfants malades – Paris, France), en collaboration avec l'équipe du Professeur Claude Gaultier (Service de Physiologie CIC INSERM 9202, Hôpital Robert Debré) vient de démontrer l'origine génétique du syndrome d'Ondine en identifiant le gène responsable de la maladie. Cette découverte va permettre de progresser dans la connaissance et le diagnostic de cette maladie rare, qui touche une cinquantaine de personnes en France. Ces travaux ont été menés dans le cadre de l'appel d'offres AFM-Inserm pour la constitution de réseaux d'études sur les maladies rares*. Ils font l'objet d'un article publié dans la revue *Nature Genetics* d'avril, article accessible dès aujourd'hui sur Internet à l'adresse suivante : <http://www.nature.com/ng/>

Le syndrome d'Ondine, aussi appelée *hypoventilation alvéolaire centrale congénitale*, se manifeste par une altération majeure de la ventilation autonome, c'est-à-dire la capacité de respirer sans réfléchir. Les enfants atteints de cette maladie « oublient » de respirer lors des phases de sommeil. Une assistance ventilatoire est donc nécessaire dès leur naissance et de façon définitive. Les personnes atteintes montrent, en outre, des troubles associés : 30% d'entre elles souffrent aussi de la maladie de Hirschsprung, une des malformations digestives les plus fréquentes chez l'enfant. De plus, la maladie cause un dysfonctionnement de l'ensemble du système nerveux autonome.

L'origine génétique de cette maladie n'avait jamais été prouvée. Or l'étude publiée aujourd'hui montre que plus des 2/3 des 29 enfants étudiés révèlent une mutation du gène *PHOX2B* situé sur le chromosome 4. Ce gène joue un rôle déterminant dans le développement aux stades embryonnaire et fœtal de l'ensemble du système nerveux autonome, qui commande au cerveau des actions « automatiques » comme la respiration, la régulation de la glycémie, de la température ou du rythme cardiaque. La mutation du gène *PHOX2B* prédominante est une expansion d'alanines (5 à 9 acides aminés) au sein d'une série de 20 alanines.

L'identification du gène responsable permet de mieux comprendre la maladie, mais aussi de progresser dans la connaissance du fonctionnement du système nerveux autonome en général. Il est également question d'étudier le lien éventuel avec ce qu'on appelle « la mort subite du nourrisson ».

* Lancé en 2000, cet appel d'offres a permis la constitution de 32 réseaux associant chercheurs et cliniciens. C'est dans le cadre du réseau "maladie de Hirschsprung" que cette recherche a été menée.

À court terme, cette avancée permettra un diagnostic moléculaire et éventuellement un diagnostic prénatal. Il s'avère en effet que le syndrome d'Ondine se transmet sur un mode dominant : une personne atteinte a un risque sur deux de transmettre la maladie à ses enfants. À plus long terme, de nouvelles perspectives thérapeutiques peuvent s'ouvrir, avec des essais sur la souris puis sur l'homme.

Le syndrome d'Ondine tire son nom de la pièce écrite par Jean Giraudoux en 1939. Nymphé amoureuse d'un chevalier, Ondine accepte qu'il soit condamné, s'il lui est infidèle, à mourir en oubliant de respirer pendant son sommeil. Les équipes de l'Inserm ont donc trouvé une origine génétique à cette « malédiction d'Ondine » mythologique...

Publication :

Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome – Jeanne Amiel, Béatrice Laudier, Tania Attié-Bitach, Ha Trang, Loïc de Pontual, Blanca Gener, Delphine Trochet, Heather Etchevers, Pierre Ray, Michel Simonneau, Michel Vekemans, Arnold Munnich, Claude Gaultier, Stanislas Lyonnet. *Nature Genetics*, volume 33, avril 2003.

Contacts Chercheurs :

Jeanne Amiel
Unité Inserm 393, Génétique Médicale
01 44 49 56 48
amiel@necker.fr

Stanislas Lyonnet
Unité Inserm 393, Génétique Médicale
01 44 49 51 36
lyonnet@necker.fr

Association de malades :

Association Française du Syndrome d'Ondine
www.e-ondine.com
1 rue de la Ville Jouyaux
22440 Ploufagan
Tél. : 02 96 78 79 20

Maladies Rares Info Service : 0 810 63 19 20

Contacts Presse :

INSERM
Céline Goupil
01 44 23 60 73
presse@tolbiac.inserm.fr

AFM
Emmanuelle Guiraud / Estelle Assaf
01 69 47 28 28
eassaf@afm.genethon.fr