



Partie de cartes

Myopathie de Duchenne, mucoviscidose, ataxie de Friedrich... sont des maladies génétiques causées par la défaillance d'un seul gène¹. Mais si on ne sait pas quel gène précisément, il est impossible de mettre en place des tests de dépistage, de comprendre leur rôle dans un contexte normal et pathologique et donc d'imaginer des traitements. Au début des années 80, Jean Dausset et ses collaborateurs créent le Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH) qui coordonne une collaboration internationale. Leur objectif : construire une carte génétique² pour faciliter le repérage des gènes. Cette carte répertorie des séquences d'ADN³ qui diffèrent entre les génomes⁴ de deux individus, ce qu'on appelle des marqueurs, et offre ainsi des points de repère pour borner les gènes incriminés. Seulement voilà, les marqueurs choisis ne sont que rarement différents au sein des familles étudiées, on ne peut donc ni les différencier, ni suivre leur transmission.

C'est alors que Jean Weissenbach a l'idée de faire appel à des marqueurs qui varient beaucoup plus fréquemment au sein de la population, les microsatellites⁵. Grâce à ces jalons, le chercheur est convaincu de pouvoir élaborer une carte génétique de bien meilleure résolution. Mais il a besoin, dans un premier temps, de mettre au point une méthode efficace pour repérer et isoler ces séquences. Daniel Cohen, qui travaille au CEPH, lui ouvre alors les portes de son laboratoire et lui fait part du projet de Bernard Barataud, président de l'Association française de lutte contre les myopathies (AFM). Ce dernier souhaite construire un laboratoire entièrement dédié à la recherche sur les maladies génétiques et l'idée de commencer par établir des cartes le séduit.

La carte génétique établie par le CEPH avait en effet permis de localiser le gène de quelques maladies fréquentes comme la mucoviscidose, grave maladie pulmonaire, et de mettre au point un test de diagnostic prénatal. Une carte plus précise, faite des marqueurs microsatellites, laisse envisager de nouvelles avancées très utiles pour les autres maladies génétiques, même les plus rares. Après s'être penché sur ce projet au CEPH, Jean Weissenbach s'installe au Généthon fin 1990, constitue une équipe de 25 personnes, la forme... et retient son souffle jusqu'à l'obtention de la première version de la carte en 1992. Tout se passe comme prévu, 800 marqueurs ont pu être identifiés. Ces premiers résultats, très encourageants, rassurent le chercheur et motivent l'équipe à poursuivre ce travail fastidieux. Ils répéteront pendant encore 4 ans les mêmes gestes : isolement

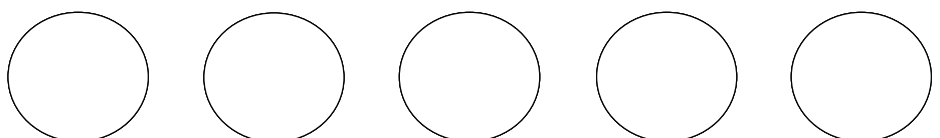
¹ Fragment d'ADN contenant toutes les informations nécessaires pour produire un ARN ou, le plus souvent, une protéine. Un gène correspond à une instruction à effectuer par la cellule.

² Ensemble de séquences d'ADN caractéristiques localisées avec précision sur le génome étudié. Ces séquences constituent des marqueurs et permettent la localisation des gènes par rapport à eux.

³ Molécule support de l'information génétique, constituée d'une succession de maillons élémentaires appelés « nucléotides ».

⁴ Ensemble de l'information génétique d'un organisme contenu dans chacune de ses cellules sous la forme de chromosomes. Le support matériel du génome est l'ADN, sauf chez certains virus où il s'agit d'ARN.

⁵ Séquences d'ADN présentant un motif répété de maillons élémentaires (ACACACAC). Ces séquences sont nombreuses, régulièrement réparties sur l'ensemble du génome et de longueur variable entre individus (polymorphismes).



des marqueurs, séquençage, sélection, localisation... pour au final obtenir une carte génétique composée de plus de 5 000 marqueurs.

Le succès est immédiat. Avant même que cette carte ne soit terminée, les généticiens commencent à l'utiliser. Comment procèdent-ils exactement ? Ils disposent souvent de collections d'ADN des membres de plusieurs familles touchées par une maladie qu'ils étudient depuis des années. Ces ADN sont alors analysés à l'aide des fameux marqueurs qui balisent les chromosomes⁶ de chaque individu, malade ou pas. En suivant leur transmission au fil des générations et en la comparant à celle de la maladie, par l'intermédiaire de lois statistiques et génétiques, on parvient à encadrer le gène incriminé par les deux marqueurs les plus proches. La dernière étape consiste à explorer l'intervalle qui sépare ces deux marqueurs pour trouver le gène recherché. Cette nouvelle carte riche en marqueurs permet de réduire la zone de recherche : celle-ci ne contient en moyenne que quelques dizaines de gènes.

Cette carte génétique de haute résolution permet et facilite, sans commune mesure, la localisation des gènes à l'origine de maladies génétiques. Plus de 700 gènes seront ainsi localisés, parmi lesquels les gènes responsables de paraplégies spastiques⁷, de surdités, de rétinopathies, d'ataxies cérébelleuses⁸, de la maladie de Crohn⁹, du syndrome de Coffin-Lowry¹⁰, de cardiomyopathies hypertrophiques... Une première étape essentielle pour concevoir des tests de dépistage et identifier les gènes responsables.

Au cours des années 90, certains de ces gènes seront identifiés, notamment grâce à la carte physique¹¹ de Daniel Cohen. Mais le procédé reste laborieux et coûteux. La plupart des chercheurs devront attendre la fin du séquençage du génome humain, en 2003, pour découvrir les mutations en cause dans les gènes qu'ils étudient.

⁶ Élément constitutif du génome, composé d'une longue molécule d'ADN. Le génome humain est constitué de 46 chromosomes (23 paires).

⁷ Faiblesse musculaire et raidissement progressif des membres inférieurs.

⁸ Troubles de la coordination des mouvements volontaires liés à une lésion du système nerveux.

⁹ Affection inflammatoire chronique touchant le tube digestif et les poumons.

¹⁰ Retard mental et anomalies du squelette liés au chromosome X, qui affecte beaucoup plus sévèrement les garçons que les filles.

¹¹ Ensemble de fragments d'ADN ordonnés les uns par rapport aux autres et positionnés le long des chromosomes. Ces fragments permettent d'avoir directement accès aux gènes et de pouvoir les isoler.

