


STANISLAS LYONNET

LA GÉNÉTIQUE
FONDAMENTALE APPLIQUÉE



 Stanislas Lyonnet termine une discussion avec une doctorante. Puis jaillit hors de son bureau, s'excusant pour le retard. Son Prix Recherche de l'Inserm ? Il ne sait plus où il a rangé la lettre, mais raconte comme une bonne blague le jour où le P-DG de l'Inserm l'a appelé pour l'informer qu'il était lauréat : *« Je me suis d'abord demandé si j'avais oublié de citer l'Inserm dans une publication ! Puis ce qui allait me tomber dessus. Quand j'ai compris que c'était pour un prix, quelle bonne surprise ! »*

Un peu essoufflé, attrapant au vol un morceau de pain et de fromage que lui tend une collègue en guise de déjeuner, Stanislas Lyonnet s'assied et propose un café. Avant de s'excuser pour l'exiguïté des lieux, les yeux rieurs : *« Ce bureau [du Laboratoire de génétique et épigénétique des maladies métaboliques neurosensorielles*

et du développement, à Paris] *est un peu comme une cabine de bateau !*», commente-t-il. Son prix ? Une récompense pour des recherches dans un domaine où, on l'imagine, elles ne sont pas légion. Ce fils d'avocats, qui se décrit pour plaisanter comme une «curiosité génétique» au sein de sa famille, est en effet spécialiste des anomalies génétiques du développement et de leur traduction en maladies de l'enfant. «*Un domaine où les patients sont peu nombreux, et les traitements aussi peu fréquents*», admet-il.

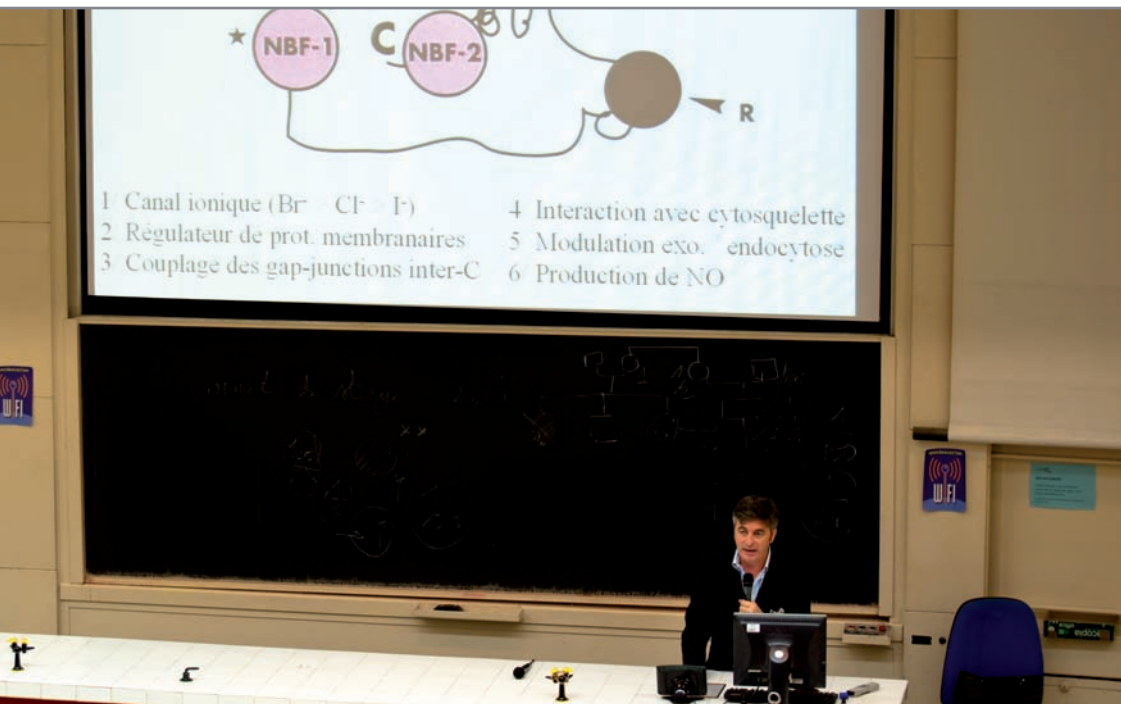


Un médecin dévoué aux maladies les plus rares

Stanislas Lyonnet n'est pas du genre à se laisser abattre. Il accueille les difficultés avec le sourire, comme cet été lorsqu'il a décidé, «*juste pour le plaisir*», de gravir le mont Ventoux à bicyclette. C'est avec cette apparente décontraction que ce professeur de génétique à l'Université Paris-Descartes semble cultiver son activité, mêlant recherche

fondamentale et consultations hospitalières au sein du service de génétique de l'hôpital Necker-Enfants malades.

Comme il le raconte, « *mes études de médecine m'ont conduit vers la pédiatrie. Or depuis vingt ans, en raison du recul des grandes infections dans les décennies précédentes, près de 80% des affections dont les enfants sont victimes sont désormais des anomalies constitutionnelles.* » C'est donc tout naturellement que Stanislas Lyonnet, en parallèle de son cursus de médecine, s'est tourné, au début des années 80, vers des études de génétique moléculaire.



Sa spécialité : les anomalies du développement de la crête neurale. Anomalies conduisant à des maladies aussi variées que le syndrome d'Ondine (une maladie de la régulation de la respiration), la maladie de Hirschsprung, qui affecte le fonctionnement de la partie terminale de l'intestin, ou des malformations craniofaciales.

« Notre activité consiste à identifier les gènes responsables de ces maladies, mais aussi à décrire comment la génétique nous oriente pour comprendre plus précisément le développement normal et ses altérations », explique-t-il.

La tâche n'est pas aisée. Car la majorité des maladies génétiques sont déterminées par de multiples gènes, qui de surcroît présentent des anomalies extrêmement variables d'un patient à l'autre. De plus, la cause moléculaire d'une affection ne se trouve pas nécessairement sur le gène incriminé.

Quel rôle pour les séquences non codantes de l'ADN ?

Cette réalité complexe, le scientifique vient de l'illustrer à travers ses travaux sur le syndrome de Pierre-Robin, qui se traduit par une malformation de la mâchoire et du palais. Ainsi, Stanislas Lyonnet et son équipe ont constaté que le gène *SOX9*, situé sur le chromosome 17, est le principal candidat à l'origine du syndrome. « Mais en comparant des séquences géniques codantes de familles atteintes par la maladie, nous avons été surpris de constater que ce gène n'est en fait pas altéré. »

Pour en apprendre davantage, les chercheurs ont alors exploré des séquences non codantes de l'ADN situées à grande distance autour du gène *SOX9*, notamment celles qui, même si elles ne contiennent aucune information génétique, ont été conservées au cours de l'évolution. « Une conservation qui, a priori, est signe de leur importance », précise Stanislas Lyonnet. C'est ainsi que dans quelques familles touchées par la maladie, on observe une translocation chromosomique (un transfert sur un autre chromosome) d'une fraction de cet ADN non codant. Plaidant du même coup pour l'implication de cette séquence dans la régulation de l'expression du gène *SOX9*.

Une mauvaise nouvelle, qui met en évidence une hétérogénéité insoupçonnée des mécanismes moléculaires à l'œuvre dans l'induction des maladies génétiques. Ce qui n'est pas pour arranger les adeptes de la thérapie génique. Pour autant, le médecin se veut optimiste : « Paradoxalement, cette découverte ouvre peut-être des perspectives thérapeutiques. En effet, il devrait être plus facile de jouer sur la régulation de l'expression d'un gène que de le remplacer en cas d'anomalie directe. »

En tant que médecin, Stanislas Lyonnet indique que sa plus grande satisfaction provient des situations où il peut revenir vers les familles si ce n'est avec un traitement, mais au moins avec un diagnostic ou un conseil génétique. Il ne cache pourtant pas son plaisir d'avoir mis le doigt sur un mécanisme fondamental inattendu.

« Il y a en effet un mystère autour de la conservation de ces séquences non codantes au cours de l'évolution. Or notre travail, réalisé en collaboration avec des spécialistes d'espèces dont j'ignorais jusqu'à l'existence, montre leur rôle de régulation de l'expression de certains gènes, se réjouit-il. De plus, même si cela tient un peu du record de pétanque, c'est la première fois que l'on observe la régulation d'un gène par une séquence située aussi loin de lui sur le chromosome ! »



Et d'ajouter : *« J'aimerais bien que ce prix récompense ce double aspect : une recherche pratiquée par des médecins, donc très orientée sur la clinique, mais dont les implications fondamentales sont d'une portée inattendue. »* Une chose est certaine, il devrait démultiplier l'enthousiasme de Stanislas Lyonnet qui, reprenant son souffle, trouvera peut-être une minute pour avaler un morceau de fromage avant d'attaquer l'après-midi !