

Les approches génétiques des affections de l'enfant

The genetic approaches of the disorders of the child

Y. Sznajer^{1,2}

¹Unité de Génétique Clinique, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola et ²Centre de Génétique, Hôpital Erasme - Université Libre de Bruxelles

RESUME

Les génétiques (cytogénétique, moléculaire, de population, de pharmacologie et de thérapie) sont devenues autant de disciplines à part entière fournissant les outils indispensables à l'intégration des connaissances et des mécanismes d'apparition des maladies de l'enfant. La cytogénétique (partie de la génétique étudiant les chromosomes et l'impact des aberrations sur la survenue des affections) et la génétique génomique (compréhension de la structure, l'organisation et l'expression de l'ADN chromosomique) ont pour missions la réalisation de diagnostics et d'investigations les plus fondamentales. Au fil des découvertes et des connaissances, de nouveaux outils ont été constitués et ont permis de mettre en évidence des mécanismes et des pathologies insoupçonnées. Ces complexités et connaissances ont imposé et permis la constitution de laboratoires et de centres de recherche de référence autour de pathologies spécifiques de l'enfant. La connaissance et l'existence d'affections d'origine génétique au départ d'un enfant porteur et/ou malade ont permis le développement de la génétique prédictive allant du diagnostic préimplantatoire voire prénatal; génétiques de prévention et de dépistage. Les conséquences (bio-) éthiques de telles options font partie des tâches et responsabilités des médecins de la génétique de l'enfant. Ainsi, la professionnalisation de la spécialité en génétique constitue une source de travaux et de mise en formations continuées et normalement harmonisées. Ces génétiques sont l'objet d'enseignement dans le parcours des candidats spécialistes en pédiatrie. La présente revue décrira, après une perspective historique, systématiquement chacun des principes fondamentaux de ces génétiques et leurs implications pratiques dans la pédiatrie quotidienne.

ABSTRACT

Genetics, which encompasses cytogenetic, molecular genetics, genetic of populations, pharmacogenetics and gene therapy, become as numerous and almost independent applications (fields). Deriving from the original questions on the origin and mechanisms of diseases, these represent essential tools to better understand physiopathogenesis. Cytogenetics (Chromosomes study, aberrations and their impact on the apparition of diseases) and genomics (the understand of the structure, organisation and DNA expression) are dedicated to clinical genetics as diagnostic and basic science improvements. The identification of new mechanisms of diseases were responsible for the creation of new tools which allow in turn to precise the intimate and underlying processes of diseases or syndromes. Due to the explosion of findings and research programs on fetal, embryologic and pediatric fields, laboratory and reference centers were build. Any child identified as carrier and/or affected from a pathogenic mutation became the primary step for the development of fetal, prenatal and preimplantatory medicines. Ethics came into play since responsibilities for 'do not harm', 'eugenism' temptations and 'individual life' with respect to medical laws should be guaranteed. These are part of the geneticist tasks and the reasons for professionalisation as for teaching genetics as part of medical traineeships that Paediatrics, among others, represents. The present review will systematically describe the principles of these different genetic fields.

Key words : genetics, paediatrics, chromosome, genome

INTRODUCTION HISTORIQUE

La génétique médicale pédiatrique est une discipline qui a vu le jour il y a cinquante ans. Comme souvent pour d'autres spécialités émergent de la médecine interne, des scientifiques et des médecins issus des sciences fondamentales et des départements cliniques ont été à l'origine des découvertes, des progrès dans l'étude des maladies génétiques de l'enfant. Cependant, la génétique existe depuis bien longtemps puisque à l'époque pré-Mendélienne (G. Mendel étant considéré comme le père fondateur de la génétique), 5000 ans avant Jésus Christ, période où les humains étaient intéressés par certains aspects phénotypiques des plantes et par la 'conservation' de certains caractères, on retrouve des traces de pollinisation artificielle. Du temps des Babyloniens et les Assyriens du Roi Hammurabi (2000 ans avant JC) des pratiques analogues semblaient avoir été perpétuées. Les philosophes grecs introduisirent les postulats sur les concepts de transmission appliqués à l'humain: certaines caractéristiques étaient transmises de parent à enfant. A cette époque, ils considéraient que la semence (sperme et/ou ovule) devait jouer un rôle particulier dans cette transmission - même si le rôle de 'parent mâle ou femelle' n'était pas distingué. Deux écoles de pensée à propos de la conception et du développement intra-utérin de la descendance émergeaient alors: un courant postulait l'existence d'une 'préformation' (animalicule préformé soit féminin soit masculin) et la seconde celle d'une épigénèse, dans laquelle un individu était formé à partir des composants d'un voire des deux parents. Ce débat ne fut pas résolu avant le 18^{ième} siècle et des tendances parmi les 'préformationnistes' se divisaient en deux groupes: ceux qui pensaient que l'ovule contenait le petit de l'homme et ceux qui pensait que le spermatozoïde le contenait ('oviste' contre 'spermiste')¹⁻⁴. C'est sans doute Maupertuis qui apporta une première contribution majeure dans la compréhension des événements: mathématicien féru de biologie, il coupla de nombreux animaux différents et observa que la génération suivante présentait des caractéristiques des deux parents.

Il considéra la théorie de 'préformation' comme 'mythique'. Par ailleurs il décrit en 1752 une famille de polydactylie post-axiale (autosomique dominante) sur 4 générations; sans doute la première description d'une maladie génétique transmise^{5,6}. Le tournant majeur fut accompli suite à la publication des travaux de C. Darwin en 1859 à propos de la sélection naturelle (alors que les principes de base de la génétique n'étaient pas acquis)⁷ et de G. Mendel en 1865 sur la transmission dominante ou récessive de certains caractères⁸. Depuis le milieu du 18^{ième} siècle, les connaissances de l'existence de la cellule et les études subséquentes ont permis d'introduire les études du noyau cellulaire (observation microscopique de la 'nucléine', de la 'chromatine' et des structures cellulaires). Dès lors, les découvertes de la biologie du vivant sont devenues intimement liées aux progrès

techniques. Ainsi, nous sommes devenus capables d'appréhender les mécanismes intimes chromosomiques d'abord (Waldeyer introduisit le concept de 'chromosome' en 1888), puis avec la découverte de l'ADN en 1953 par Watson et Crick, l'homme a mis au point des moyens d'étudier le patrimoine génétique⁹. Durant cette période, Guthrie et Susi mirent au point un test de dépistage de la Phénylcétonurie¹⁰ dont le principe initial permet toujours de diagnostiquer des maladies innées du métabolisme (plus de 3000) identifiées depuis, d'origine génétique. Le projet de constitution du génome (matériel génétique d'un organisme) humain («Human Genome Project») a émergé au milieu des années 1980 ayant pour objectifs: le développement de la génétique de haute résolution et de cartographie physique du génome humain; la détermination de la séquence complète de l'ADN humain; (et d'autres organismes modèles); le développement de moyens de conservation, d'analyse et d'interprétation de ces données; le développement des technologies pour aboutir à ces buts de même que l'établissement de méthodes garantissant les implications éthiques, légales et sociales de ces travaux. Plus de 2000 scientifiques de vingt instituts de 6 pays ont ainsi constitué 'the Human Genome Project' (Human Genome Sequencing Consortium)¹¹.

Un des premiers médecins à devenir généticien fut James Neel qui étudia les hémoglobinopathies, le diabète et la génétique de diverses populations. Quelques noms doivent être mentionnés dans cette revue car étant pionniers de l'histoire de la génétique pédiatrique: Victor McKusick, Arno Motulsky, Alex Bearn, Kurt Hirschhorn puis David Nathan, David Rimoin, Charles Epstein, Judith Hall (entre autres); tous internistes adultes. Avec le développement des connaissances, des descriptions cliniques et des spécialisations pédiatriques, des programmes de formation dans le cursus de pédiatrie furent implantés dès les années '60 aux Etats-Unis autour des pionniers tels: Charles Scriver, William Nyhan, Rodney Howell, John Opitz, Jurgen Spranger, Barbara Migeon, Murray Feingold. Ainsi, des unités de génétique hautement productives virent le jour à Londres (Great Ormond street; Guys Hospital) et à Paris (Hôpital Necker Enfants Malades)

GENETIQUE CLINIQUE PEDIATRIQUE

Avant l'utilisation des techniques de laboratoire moderne, plusieurs généticiens de renom ont décrit des syndromes génétiques et l'hétérogénéité génétique qui sous-tend ces entités. Robert Gorlin et Robin Winter ont sans doute été les plus actifs et les plus rigoureux dans l'établissement de ces descriptions. David Smith fut le plus pertinent dans la description des malformations congénitales («birth defect») et introduisit le terme «Dysmorphologie» pour définir l'étude des syndromes génétiques des malformations acquises structurelles tenant compte de leurs pathogénèses, le livre répertoriant l'ensemble de malformations reconnaissables chez l'humain fait autorité depuis des décennies¹². John Opitz alla plus

loin dans l'analyse et la complexité des mécanismes imputés. De là, dérivèrent la tératologie et le déploiement de l'embryologie appliquée. Dans chaque discipline sont ainsi apparues des descriptions précises intégrant présentations cliniques avec pénétrance complète ou non; expressivité variable, hétérogénéité puis études histologiques, embryologiques, mécaniques, physiopathologiques, nosologiques (nomenclature), le tout structurant et permettant de mieux comprendre l'émergence, la persistance et les transmissions de telles affections. Un des exemples les plus illustratifs concerne les maladies génétiques du squelette qui ont conduit à l'élaboration d'un réseau européen de dysplasie squelettique (European Skeletal Dysplasia Network-ESDN <http://www.esdn.org>). La richesse de la génétique clinique pédiatrique résulte des acquisitions techniques tant chromosomiques (capacité de visualisation des chromosomes humains) et moléculaires que des possibilités d'investigations à partir de cultures cellulaires, d'hybridation (au départ de cellules sanguines, de la peau, des tissus organiques). La génétique clinique fait partie intégrante du diagnostic prénatal suite à la mise en évidence de signes d'appels échographiques (clarté nucale, hyper-échogénicité intestinale,...). Les centres de périnatalogie sont devenus des centres d'expertise de prise en charge et de discussion autour de la mise en évidence de ces anomalies où gynécologue-obstétriciens, néonatalogues, généticiens, neurologues, cardiologues, hématologues, métaboliciens appréhendent en fonction des circonstances chacun des cas de figure, selon les exigences et dans l'intérêt des familles concernées.

LES CYTOGENETIQUES OU GENETIQUE DES CHROMOSOMES

Disciplines ayant pour objet l'étude de la composition, de la nature, de la structure des chromosomes et des implications de la présence d'anomalie(s) de ces chromosomes. Celles-ci n'ont vu le jour qu'à partir de 1956, date à laquelle il fut possible de visualiser de façon fiable le nombre de chromosomes présent chez l'Homme¹³. La plupart des aberrations chromosomiques furent décrites au départ de patients pédiatriques atteints: telle la trisomie 21 identifiée et décrite par J. Lejeune en 1959 ou syndrome de Down¹⁴ ou encore le syndrome de Patau et le syndrome d'Edwards^{15,16}; le rôle des chromosomes sexuels isolés dans certains syndromes tel le syndrome de Turner (45,X) ou de Klinefelter (47,XXY). Par cette première technique, les mosaïques chromosomiques furent ainsi révélées (présence de plus de une formule chromosomique au sein des cellules de l'organisme d'un individu); puis la mise en évidence d'anomalie de la structure des chromosomes lors de l'étude d'enfants porteurs de maladies congénitales (syndrome du cri-du-chat par perte (délétion) d'une portion du bras court du chromosome 5); syndrome de Wolff-Hirschhorn (délétion du bras court du chromosome 4 appelé syndrome '4p-') de même que les tableaux provoqués par des

déséquilibres chromosomiques (translocations non équilibrées). Avec les progrès techniques, la pratique d'analyse des chromosomes en bande devint la référence (technique en bandes R puis G) et autorisa la mise en évidence de remaniements chromosomiques par perte de gènes situés à la suite sur le chromosome (délétion de gènes contigus)¹⁷. Dès 1991, une nomenclature basée sur ces bandes chromosomiques a été établie pour identifier ces régions chromosomiques; outil utilisé à travers le monde^{18,19}. Ces anomalies une fois découvertes furent identifiées associées à la survenue de cancer et de tumeurs pédiatriques tels le chromosome 'Philadelphie' (translocation 9-22) associée à la leucémie myéloïde chronique : point de départ de l'oncologie génétique²⁰. Ce n'est que plus tard que l'on pût comprendre que cette translocation générât l'activation incontrôlable d'un gène impliqué dans la division cellulaire. Depuis, les techniques se sont affinées autorisant la mise en évidence d'anomalie chromosomique par perte de matériel chromosomique par hybridation en Fluorescence (constitution de sonde d'ADN complémentaire marquée à la Fluorescéine – FISH-pour une région spécifique ou pour l'ensemble des chromosomes – peinture 'library') au départ de ponction de liquide amniotique, dans le sang ou dans tout tissu contenant des cellules nucléées. Ainsi un diagnostic de trisomie 13, 18, 21 ou d'aneuploïdie des gonosomes est obtenu en 48 heures en routine dans le cadre du diagnostic prénatal²¹. Cette technique est réalisée sans urgence pour le diagnostic de syndrome micro-délétionnels spécifiques (syndrome d'Angelman, de Prader Willi, de Williams et Beuren, de Wolff-Hirschhorn, parmi tant d'autres). De façon beaucoup plus précise, il est devenu possible de sonder la perte ou l'accumulation de matériel chromosomique chez un enfant présentant un tableau clinique précis associant au moins un retard de développement des acquisitions mentales: la technique cytogénétique de quantification comparative de matériel chromosomique (CGH) présent chez cet enfant par rapport à un enfant 'sans les problèmes retenus'. Cette méthode appelée CGH offre un taux de détection de tels remaniements d'un ordre de grandeur de 1.5 Megabases par gain ou par perte. Beaucoup plus récemment, un niveau très nettement supérieur de résolution est devenu appliqué (résolution de quelques centaines de kilobases de perte ou de gain de matériel chromosomique): cette technique a ouvert des portes insoupçonnées sur des erreurs chromosomiques associées à des présentations cliniques tantôt classiques tantôt très étonnantes. Toutefois, l'impact réel de ces résultats justifie une expertise scientifique des plus pointues. Ces dernières avancées ne font pas encore partie de l'arsenal diagnostique prénatal mais accompagnent la mise au point d'enfants symptomatiques

LA GENETIQUE MOLECULAIRE OU GENETIQUE GENOMIQUE

Cette branche de la génétique étudie la structure, l'organisation, et l'expression de l'ADN chromosomique. En 1953, Watson et Crick aboutissent

à la description de la structure de la double hélice d'ADN, fondement de l'hérédité⁹. Dans la foulée suite aux travaux sur les ARN, et contrairement aux postulats de Crick, les protéines ne dérivent pas toujours des ARN qui dérivent eux-mêmes de l'ADN : c'est ainsi que furent identifiées les enzymes 'reverse transcriptase', les enzymes de restriction et les techniques permettant le découpage de petites séquences d'ADN: 'Southern blot analysis'²², restrictive fragment length polymorphisms, et la réaction en chaîne de la polymérase (PCR). Dès 1980, le gène de la Chorée de Huntington fut localisé puis identifié sur le bras court du chromosome 4 ; celui de la Neurofibromatose de type 1 sur le bras long du chromosome 17, le gène de la mucoviscidose localisé sur le bras long du chromosome 7 et ensuite identifié comme le gène *CFTR*; les études subséquentes de population relevant qu'une seule mutation (perte de 3 acides aminés) représentaient 70% des anomalies associées à la survenue de la mucoviscidose (mutation deltaF508). Depuis, nous savons qu'il existe plus de 1000 mutations décrites sur le gène *CFTR* de la mucoviscidose. Parallèlement, la mise en évidence de mutation au sein des gènes portés par les gonosomes étaient identifiés liés à la survenue de la dystrophie musculaire de Duchenne, la Maladie Granulomateuse Chronique (CGD). Ainsi, plusieurs milliers de gènes ont été identifiés associés à l'apparition de maladies infantiles. Leur découverte a autorisé les études de fonctionnalité de ces gènes permettant de comprendre les mécanismes d'apparition des maladies ou des processus identifiés. Un des domaines d'application fut la cancérologie (gènes suppresseurs de tumeur, oncogènes et proto-oncogènes). Un champ d'investigations a vu le jour autour de la connaissance du développement humain grâce à la découverte de gènes de séquence codant pour des facteurs de transcription (gènes *HOX*). Il a été démontré que seule l'activation successive scrupuleuse spatiale et chronologique de ces gènes autorisait la formation complète et optimale d'un individu (orientation rostro-caudale, formation du tractus digestif, formation du tractus génital)^{23,24}. De nombreux concepts ont été créés pour décrire toutes les manifestations de ces phénomènes biologiques mis en évidence: hétérogénéité génétique (plusieurs gènes mutés peuvent produire un même syndrome autrement dit un même syndrome peut être causé par des mutations de différents gènes); allélique: un gène muté peut engendrer des manifestations responsables de syndrome différents; hétéroplasmie : expression de manifestations 'tissu spécifique' (maladie mitochondriale) ; quelques exemples fréquents parmi tant d'autres. En outre, cette multiplication de techniques et de diagnostics exploitables imposèrent une harmonisation et une mise à jour des recommandations biologiques, éthiques, scientifiques regroupées autour de sociétés savantes, de directives ministérielles ou de comités nationaux ou transnationaux (publications de lignes de conduites par le Collège américain de Génétique Humaine référé à: <http://www.acmg.net>) De ces connaissances et possibilités de diagnostics sont nées des démarches

secondaires telles les dépistages pré-symptomatiques et de patients porteurs de mutation et tout le questionnement autour de la susceptibilité génétique pour des maladies non pédiatriques à manifestations survenant à l'âge adulte. Là également, des traités, des consensus et des lignes de conduite pour tel ou tel cas de figure sont disponibles et sauf indications exceptionnelles, ce questionnement ne fait pas partie des démarches de génétique pédiatrique puisque normalement sans retentissement sur l'histoire naturelle du jeune patient (patients mineurs). Toutefois, de façon spécifique en pédiatrie, 75% des nouveaux-nés sont dépistés en Belgique pour plusieurs dizaines de maladies héritées: métaboliques (phénylcétonurie, galactosémie, maladies de la bêta-oxydation des acides gras,...) ; hématologiques (hémoglobinopathies) ou endocrinologiques (déficits surrénaliens ou syndromes adrénogénitaux, hypothyroïdisme,...) par le test du papier buvard prélevé au talon dès le cinquième jour de vie. Tous ces déficits ne sont pas systématiquement recherchés par le Spectromètre. Il n'existe pas de consensus européen sur les examens et les déficits à rechercher. Précisons aussi que ce prélèvement et les investigations subséquentes ne sont pas financés par les pouvoirs publics en Belgique.

Toutes ces connaissances et pratiques doivent être intégrées. Elles constituent le bagage de tout jeune médecin qui entre dans une carrière de spécialité telle que la pédiatrie; au carrefour de l'embryologie, de l'anatomie, de la radiologie, des sciences fondamentales et des données cliniques. Le cursus du Diplôme d'études spécialisé (DES) de pédiatrie au sein de l'Université Libre de Bruxelles comprend un enseignement de ces génétiques dispensé par le Centre de Génétique de l'U.L.B. En coordination avec Monsieur le Professeur Vassart, Madame le Professeur E. Vamos et Monsieur le Professeur A. Kahn initialement et depuis, grâce au soutien des chefs de service de la Pédiatrie de l'U.L.B - Messieurs les Professeurs Ph. Lepage et G. Casimir), il existe une place de stage pour un post-gradué en génétique clinique au sein de l'organigramme de pédiatrie de l'Hôpital des Enfants.

QUELS AVENIRS POUR LA GENETIQUE PEDIATRIQUE ?

La multiplicité des exigences et des acquisitions de toutes ces données et informations rendent les coopérations inter-universitaires, inter-centres incontournables. Les travaux regroupés et coordonnés sont devenus la règle de fonctionnement tant pour garantir la validité scientifique des observations et des découvertes (par la taille des 'échantillons') que par le caractère d'expertise des spécialistes regroupés ou coordonnant ces études. Cette discipline a explosé ces trente dernières années ; la pédiatrie y contribue de façon substantielle.

Les missions de soin et d'approche autour de l'enfant malade ont été bousculées par ces découvertes car elles autorisent des dépistages, des

diagnostics précoces et des possibilités de modeler différemment des projets de famille. Nous devons faire face à ce paradoxe de la complexité, et de la nécessité de recruter, de former des médecins de plus en plus performants et spécialisés alors que la conjoncture politique organise une limitation d'accès aux spécialités et sur-spécialités. L'avenir des génétiques verra se déployer les thérapies géniques - qui sont en place de façon fiable pour certaines maladies métaboliques (maladie de Gaucher et de Fabry), pour les constitutions de vaccins recombinants,... - une perspective totalement ouverte s'établira en pharmacologie, en pharmacogénétique et en pharmacogénétique pédiatrique particulièrement. Aux Etats-Unis et en France, existe déjà une nouvelle profession qui est incarnée par des «conseillers en génétique», ni médecin, ni scientifique, ces personnes ont appris les principes de la génétique, des mécanismes liées à l'hérédité et assurent dès lors le conseil génétique des patients. La route est longue mais large et palpitante pour contribuer au mieux-être. Même si nous n'avons pas de réponses aux raisons pour lesquelles certains enfants naissent malades ou porteurs d'une ou de plusieurs malformations, pour le moins les espoirs sont persistants et ont remplacé une certaine fatalité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rimoin D. and Hirschhorn K. A History of Medical Genetics in Pediatrics. *Ped Res* 2004 ; 56 : 150-9
2. Mc Kusick V. History of medical Genetics In: Rimoin DL., Connor JM., Pyeritz RE., Korf B., Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 4th Edition Churchill Livingstone 2002 ; 3-36
3. Lorentz C., Wieben E., Tefferi A., Whiteman D. and Dewald G. Part I: History of Genetics and Sequencing of the Human Genome. *Mayo Clin Pro* 2002 ; 77 : 773-82
4. Stubbe H. History of Genetics. From Prehistoric Times to the Rediscovery of Mendel's laws. Waters TRW; Cambridge Mass. MIT Press. 1972
5. Maupertuis PLM. *Système de la Nature. Essai sur la Formation des corps organisés*, Erlangen, Germany 1751
6. Bowler PJ. *The Mendelian Revolution : The Emergence of Hereditarian Concepts in Modern Science and Society*. Baltimore, John Hopkins University Press 1989
7. Darwin C. *The Origin of Species by Means of Natural Selection*. London, England : John Murray ;1859
8. Mendel G. Experiments in plant hybridization. Gorlin RJ., Cohen MM., Hennekam RCM. *Syndromes of the Head and Neck*. Oxford University Press, Oxford 2002. *Verh Naturf Verein Brunn* 1865 ; 4 : 3-47
9. Watson JD. and Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. *Nature* 1953 ; 72 : 737-8
10. Guthrie R. and Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborns infants. *Pediatr* 1963 ; 32 : 338-43
11. Mc Pherson JD., Marra M., Hillier L. et al. International Human Genome Mapping Consortium. *Nature* 2001 ; 409 : 934-41
12. Smith D. *The Recognizable Pattern of Human Malformations*. Johns. Elsevier Saunders Ed 6th Edition 2006
13. Tjio JH., Levan A. The Chromosome number of Man. *Hereditas* 1956 ; 42 : 1-6
14. Lejeune J., Turpin R., Gautier M. Chromosome diagnosis of Mongolism. *Arch Fr Ped* 1959 ; 16 : 692-3
15. Patau K., Smith DW., Therman E., Inhorn SL., Wagner HP. Multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome. *Lancet* 1960 ; 1 : 790-3
16. Edwards JH., Harden DG., Cameron AH., Crosse M., Wolff OH. A new Trisomic syndrome. *Lancet* 1960 ; 1 : 787-90
17. Schmickel RD. Contiguous gene syndromes: a component of recognizable syndromes. *J Pediatr* 1986 ; 109 : 231-41
18. Mitelman F. *ISDN 1995: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*
19. Yunis JJ. High resolution of human chromosomes. *Science* 1976 ; 191 : 1268-70
20. Rowley JD. A new consistent abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973 ; 243 : 290-3
21. Steele MW., Breg WR. Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet* 1966 ; 1 : 383-5
22. Southern EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol* 1975 ; 98 : 503-17
23. Morgan R. Hox genes: a continuation of embryonic patterning ? *Trends in Genetics* 2006 ; 22 : 67-9
24. Morriss-Kay G. and Wilkie A.O.M. Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies. *J Anat* 2005 ; 207 : 637-53

Correspondance

Y SZNAJER
Unité de Génétique Clinique Pédiatrique
HUDERF
Avenue J.J Crocq 15
1020 Bruxelles