



Arnold Munnich

Élu Correspondant le 22 avril 1996, puis Membre le 30 novembre 2004, dans la section de Biologie humaine et sciences médicales

Né en 1949, Arnold Munnich, docteur en médecine (1979), docteur ès sciences (1988) est professeur de génétique à l'université Paris 5 depuis 1989. Il dirige l'unité Inserm "Handicaps génétiques de l'enfant" depuis 1994. Arnold Munnich a été nommé Conseiller à la Présidence de la République (16 mai 2007).

Œuvre scientifique

Pédiatre et généticien, Arnold Munnich a consacré ses recherches à l'identification de gènes responsables de handicaps neurologiques, métaboliques et malformatifs de l'enfant. Il a créé le département de génétique de l'hôpital Necker-Enfants Malades où toutes les compétences nécessaires au transfert des connaissances de la recherche en génétique à de réelles applications pratiques au bénéfice des enfants atteints par une maladie génétique et leurs familles.

Depuis 1990, Arnold Munnich a tenté de mettre la génétique moléculaire au service de la pédiatrie et de concilier génétique clinique et génétique moléculaire. Ces efforts ont conduit à réunir dans un même lieu i) une Unité de recherches de l'Inserm consacrée à la localisation et à l'identification de gènes responsables de handicaps neurologiques, métaboliques, malformatifs et sensoriels de l'enfant, ii) un Service de génétique clinique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, iii) une Unité de génétique moléculaire hospitalière pré et postnatale au service des patients et de leurs familles.

Grâce aux progrès de la carte génétique, son groupe a pu localiser et/ou identifier près d'une trentaine de gènes responsables de maladies, particulièrement l'achondroplasie (1/15000 naissances, récepteur de facteur de croissance fibroblastique 3), la maladie de Hirschsprung (1/5000 naissances, oncogène Ret), l'amyotrophie spinale (1/6000 naissances, survival motor neuron, SMN), la paraplégie spastique liée au sexe (proteolipid protein), le syndrome de Holt-Oram (brachyury), la maladie des exostoses multiples, la dystrophie maculaire de Stargardt et, plus récemment, l'amaurose congénitale de Leber (guanylate cyclase de rétine), la craniosténose de Saethre-Chotzen (twist), l'incontinentia pigmenti (NEMO) et le syndrome de Pearson (délétion de l'ADN mitochondrial), ainsi qu'une série de gènes nucléaires (SDH.Fp, SCO1, COX10, BcS1) responsables de mitochondriopathies. Tout récemment, son équipe a démontré que l'ataxie de Friedreich résultait d'une attaque des centres fer-soufre mitochondriaux par une surcharge en fer et elle a pu proposer un traitement curateur de la myocardiopathie spécifique de cette affection. Elle a également eu la chance de décrire la première encéphalomyopathie mitochondriale curable par les quinones.

Quels sont les bénéfices de ces travaux pour les enfants et leurs familles ? La localisation et/ou l'identification de ces gènes rend le conseil génétique possible et permet chaque année à 350 couples

à risque d'attendre sereinement l'enfant qu'ils espèrent, dans le cadre des diagnostics prénatal et préimplantatoire pour lesquels l'équipe d'Arnold Munnich est habilitée. Ces avancées permettent surtout d'envisager l'approche thérapeutique de ces maladies génétiques, comme par exemple la réexpression du gène centromérique homologue du gène SMN sur le chromosome 5q13 dans l'amyotrophie spinale ou une approche pharmacologique rationnelle du traitement de l'ataxie de Friedreich.

Mots-clefs : génétique, pédiatrie biologie moléculaire, diagnostic prénatal, diagnostic prégestationnel, identification génétique, analyse de linkage

Prix et distinctions

Prix Jean-Hamburger de la Ville de Paris (1994)
Prix Jean-Pierre Lecocq de l'Académie des sciences (1999)
Prix Eloi Collery de l'Académie de médecine (1999)
Grand Prix de l'Inserm (2000)
Prix Jean Bernard de la Fondation pour la recherche médicale (2001)
Membre de l'Institut universitaire de France (2003)

Publications les plus représentatives

LYONNET S, BOLINO A, PELET A, ABEL L, BIHOUL-FEKETE C, BRIARD ML, MOK-SIU V, KAARIAINEN H, MARTUCCIELLO G, LERONE M, PULITI A, YIN LUO, WEISSENBACH J, DEVOTO M, MUNNICH A, ROMEO G.

A gene for Hirschsprung disease maps to the proximal long arm of chromosome 10
Nature Genetics (1993) 4, 346-350

EDERY P, LYONNET S, MULLIGAN LM, PELET A, DOW E, ABEL L, HOLDER S, NIHOUL-FEKETE C, PONDER BAJ, MUNNICH A.

Mutations of the ret proto-oncogene in Hirschsprung's disease
Nature (1994) 367, 378-380

ROUSSEAU F, BONAVENTURE J, LEGEAI-MALLET L, PELET A, ROZET JM, MAROTEAUX P, LE MERRER M, MUNNICH A.

Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia
Nature (1994) 371, 252-254

LE MERRER M, ROUSSEAU F, LEGEAI-MALLET L, LANDAIS JC, PELET A, BONAVENTURE J, SANAK M, WEISSENBACH J, STOLL C, MUNNICH A, MAROTEAUX P.

A gene for achondroplasia-hypochondroplasia maps to chromosome 4p
Nature Genetics (1994) 6, 318-321

MELKI J, LEFEBVRE S, BURGLEN L, BURLET P, CLERMONT O, MILLASSEAU P, REBOULET S, BENICHOUB B, ZEVIANI M, LE PASLIER D, COHEN D, WEISSENBACH J, MUNNICH A.

De novo and inherited deletions of the 5q13 region in spinal muscular atrophies
Science (1994) 264, 1474-1477

BOURGERON T, RUSTIN P, BIRCH-MACHIN M, BOURGEOIS M, VIEGAS-PEQUIGNOT E, MUNNICH A, RÖTIG A.

Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency
Nature Genetics (1995) 11, 144-149

LEFEBVRE S, BURGLEN L, REBOULET S, CLERMONT O, BURLET P, VIOLLET L, BENICHOUB B, CRUAUD C, MILLASSEAU P, ZEVIANI M, LE PASLIER D, FREZAL J, COHEN D, WEISSENBACH J, MUNNICH A, MELKI J.

Identification and characterization of a spinal muscular atrophy determining gene
Cell (1995) 80, 155-165

WEIL D, BLANCHARD S, KAPLAN J, GUILFORD P, GIBSON F, WALSH J, MBURU P, VARELA A, LEVILLIERS J, WESTON MD, KELLEY PM, KIMBERLING WJ, WAGENAAR M, LEVI-ACOBAS F, LARGER-PIET D, MUNNICH A, STEEL KP, BROWN SDM, PETIT C.

Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B
Nature (1995) 374, 60-61

EDERY P, ATTIE T, AMIEL J, PELET A, ENG C, HOFSTRA RMW, MARTELLI H, BIDAUD C, MUNNICH A, LYONNET S.

Mutation of the endothelin-3 gene in the Waardenburg-Hirschsprung disease (Shah-Waardenburg syndrome)
Nature Genetics (1996) 12, 442-444

PERRAULT I, ROZET JM, CALVAS P, GERBER S, CAMUZAT A, DOLLFUS H, CHATELIN S, SOUEID E, GHAZI I, LEOWSKI C, BONNEMAISON M, LE PASLIER D, FREZAL J, DUFIER JL, PITTLER S, MUNNICH A, KAPLAN J.

Retinal specific guanylate cyclase gene mutations in Leber's congenital amaurosis
Nature Genetics (1996) 14, 461-464

SALOMON R, ATTIE T, PELET A, BIDAUD C, ENG C, AMIEL J, SARNACKI S, GOULET O, RICOUR C, NIHOUL-FEKETE C, MUNNICH A, LYONNET S.

Germline mutations of the ret ligand, GDNF, are not sufficient to cause Hirschsprung disease
Nature Genetics (1996) 14, 345-347

EL GHOZZI V, LE MERRER M, PERRIN-SCHMITT F, LAJEUNIE E, BENIT P, RENIER D, BOURGEOIS P, BOLCATO-BELLMIN AL, MUNNICH A, BONAVENTURE J.

Mutations of the twist gene in the Saethre-Chotzen syndrome
Nature Genetics (1997) 15, 42-45

RÖTIG A, DE LONLAY P, CHRETIEN D, FOURY F, KOENIG M, SIDI D, MUNNICH A, RUSTIN P.

Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia
Nature Genetics (1997) 17, 215-217

RÖTIG A, DE LONLAY P, CHRETIEN D, FOURY F, KOENIG M, SIDI D, MUNNICH A, RUSTIN P.

Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia.
Nature Genetics (1997) 17, 215-217

BELIN V, CUSIN V, VIOT G, GIRLICH D, TOUTAIN A, MONCLA A, VEKEMANS M, LE MERRER M, MUNNICH A, CORMIER-DAIRE V.

SHOX mutations in dyschondrosteosis
Nature Genetics (1998) 19, 67-69

SMAHI A, COURTOIS G, VABRES P, YAMAOKA S, HEUERTZ S, MUNNICH A, ISRAEL A, HEISS NS, KLAUCK SM, KIOSCHIS P, WIEMANN S, POUTSKA A, ESPOSITO T, BARDARO T, GIANFRANCESCO F, CICCODICOLA A, D'URSO M, WOFFENDIN H, JAKINS T, DONNAI D, STEWART H, KENWRICK SJ, ARADHYA S, YAMAGATA T, LEVY M, LEWIS RA.

Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Pigmenti (IP) Consortium.
Nature (2000) 405, 466-472

AMIEL J, LAUDIER B, ATTIE-BITACH T, TRANG H, DE PONTUAL L, GENER B, TROCHET D, ETCHEVERS H, RAY P, SIMONNEAU M, VEKEMANS M, MUNNICH A, GAULTIER C, LYONNET S.

Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome
Nature Genetics (2003) 33, 459-461

Le 25 juin 2007