

Professeur **Gérard LEFRANC**
Laboratoire d'Immunogénétique Moléculaire
UPR1142 CNRS – Institut de Génétique Humaine
Université Montpellier 2 - cc 091
Place Eugène Bataillon
34095 Montpellier Cedex 5
Tel.: (33) (0)4 67 14 33 47
Fax: (33) (0)4 67 14 92 01
Mail: Gerard.Lefranc@univ-montp2.fr

Curriculum Vitae

Né le 22 avril 1940 à Lillers (Pas-de-Calais), marié à Marie-Paule Brasselet (5 enfants)
Professeur Certifié et Agrégé de Sciences Naturelles; Docteur d'Etat es Sciences
Professeur des Universités, Agrégé de Pharmacie (Biologie Cellulaire)
Professeur des Universités à l'Université Montpellier 2 (UM 2) depuis le 01 mars 1983 (65ème Section, Immunologie et Génétique) ; classe exceptionnelle, 2^{ème} échelon.

Longue expérience d'Enseignement et de Recherche au Liban de 1968 à 1976, puis en Tunisie de 1976 à mars 1983 et, depuis, maintien de liens étroits avec les Universités de ces deux Pays par des missions régulières et des programmes de recherche.

Mise-en-place d'Enseignements et de 2 Laboratoires d'Immunogénétique Humaine :

1 – à mon arrivée au Liban, en octobre 1968, un Pôle d'Excellence de **recherche en Génétique Humaine existait déjà à la Faculté de Médecine de l'Université Saint-Joseph de Beyrouth**, représenté, d'une part, par le Laboratoire d'Etude du Polymorphisme Humain du Professeur **Jacques Loiselet, sj**, et d'autre part, par le Laboratoire de Cytogénétique de Madame le Professeur **Josette Naffah**. Il m'a semblé intéressant de me joindre à eux et de compléter leurs domaines de recherches en créant, au sein du laboratoire du Pr. J. Loiselet, un **laboratoire d'Immunogénétique** chargé d'étudier le polymorphisme de marqueurs génétiques des immunoglobulines dans la population libanaise. Ce laboratoire a fonctionné **de 1968 jusqu'à sa fermeture en 1976 en raison de la guerre** qui a débuté en avril 1975 et m'a obligé à rentrer en France en mars 1976. Cette guerre a occasionné la perte de nombreux documents, résultats et échantillons qui représentaient des années de travail et, pour certains, les ultimes espoirs de diagnostics et de traitements ultérieurs dans des familles souffrant de maladies génétiques. Ils étaient également d'une exceptionnelle importance pour la recherche fondamentale. Les cellules sanguines de membres de familles libanaises présentant des phénotypes et des génotypes extrêmement rares ou même inconnus ailleurs, là où la consanguinité n'existe plus, étaient conservées dans des congélateurs et dans l'azote liquide pour des études ultérieures au niveau moléculaire: nous avons constitué, avec le Pr. J. Loiselet, Jean-Louis Serre (à présent Professeur à l'Université de Versailles, Saint Quentin en Yvelines), Denise Chaiban, Laila Chakhachiro, Laila Hage, Lola Ghanem, Georges Merhej..., un Centre libanais d'Etude du Polymorphisme Humain à l'image de celui du Professeur Jean Dausset à Paris; tous nos efforts de plusieurs années de recherche ont été anéantis par l'absence de courant électrique pour nos congélateurs et l'impossibilité de nous réapprovisionner en azote liquide lorsque les trêves entre les combats sont devenues trop brèves et trop rares.

Depuis 1990, j'effectue 3 à 4 missions par an au Liban pour des enseignements à l'USJ et des programmes de recherche sur des maladies génétiques. Les laboratoires de génétique avaient continué à fonctionner durant toute la guerre grâce à la détermination et à l'action constante du Pr. J. Loiselet et du Pr. J. Naffah, secondés, quelques années plus tard, par le Dr André Mégarbané, leur successeur à la tête de l'Unité de Génétique Médicale regroupant les 2 précédents laboratoires.

En cet été 2006, à l'heure où de nouvelles catastrophes s'abattent sur le Liban, le risque est grand de voir détruire ce qui avait été reconstruit pour l'Enseignement Supérieur et la Recherche dans ce Pays. Nous devons, nous les Universitaires et Chercheurs de tous Pays, et toutes Disciplines confondues, faire entendre notre voix par delà les frontières et agir pour sauvegarder ce qui nous rassemble et représente des valeurs universelles, à savoir l'Enseignement et la Recherche. Puisse-t-on être entendus et contribuer ainsi à l'installation d'une Paix durable dans cette Région du Monde!

2 - le **second laboratoire d'Immunogénétique** que j'ai créé, à la fin de l'année 1976, à la **Faculté de Pharmacie et de Médecine Dentaire de Monastir (Tunisie)** est toujours en activité, sous la direction de Professeurs (Ahmed Nouredine HELAL, Jemni BEN CHIBANI et Hassen CHAABANI) dont j'ai dirigé les Thèses avec mon épouse durant notre séjour de **1976 à 1983**. Depuis, des missions pour l'enseignement et la recherche (la dernière en date effectuée en mars 2006) ont concrétisé le soutien constant apporté à ces Collègues et aux Responsables de la Faculté.

Depuis mon **arrivée à l'Université Montpellier 2 (UM 2) en mars 1983**:

- Création en 1983, avec mon épouse, Professeur à l'UM 2, d'un **3ème Laboratoire d'ImmunoGénétique Moléculaire Humaine**, LIGM, actuellement au sein de l'UPR 1142 du CNRS, Institut de Génétique Humaine de Montpellier (activités de recherche détaillées ci-après).

- Activités **d'enseignement et responsabilités pédagogiques** au delà des charges statutaires.

Activités administratives et responsabilités collectives :

- 1982 : **Chargé de Mission au Ministère de l'Industrie et de la Recherche** dans le Département "Sciences de la Vie-Santé".

- 1986 à 1993 : Président du Comité Scientifique de l'UPR-CNRS 8291, Centre de Recherche sur le Polymorphisme Génétique des Populations Humaines (CRPG), CHU Purpan, Toulouse.

- 1985 à 1990 : Responsable de la Licence de Biochimie à l'UM 2.

- 1990 à 1995 : Premier Directeur de l'UFR des Sciences Fondamentales et Appliquées (**Doyen de la Faculté des Sciences**: 7.500 étudiants, 535 Enseignants-Chercheurs, 270 IATOS), Composante principale de l'UM 2 qui regroupe l'ensemble des Disciplines Scientifiques de notre Université.

- 1999 à 2002 : Directeur du Département d'Enseignement « Biochimie-Physiologie »;

Mandats électifs :

- Plusieurs mandats au Conseil de l'UFR, au CEVU et au Conseil d'Administration de l'UM 2;

- 2 mandats au Conseil National des Universités en 65ème section;

- 3 mandats à la Commission de Spécialistes de l'Université en 65ème section;

- 2 mandats à la Commission de Spécialistes de l'Université Montpellier 1 en 41ème section;

- 2 mandats à la Commission de Spécialistes du Centre Universitaire de Formation et de Recherche de Nîmes pour les Sciences Chimiques, de la Vie et de la Terre;

- 2 mandats à la Société Française d'Immunologie et à l'Association des Enseignants d'Immunologie de Langue Française

Distinctions Honorifiques:

- Officier des Palmes Académiques

- Chevalier de l'Ordre National Libanais du Mérite

Grands axes de recherche du Laboratoire :

- Génétique, polymorphisme, structure et répertoires de molécules essentielles de la réponse immunitaire spécifique ou adaptative, les immunoglobulines, ou Anticorps, des lymphocytes B et les récepteurs des antigènes des lymphocytes T, chez l'Homme.

- Base de Données internationale en Immunogénétique IMGT (ImMunoGeneTics database) créée et développée par mon épouse.

- Maladies génétiques rares, plus particulièrement des déficits immunitaires "isolés" ou "associés" à d'autres dysfonctionnements dans plusieurs syndromes (Hyper IgE ou syndrome de Job ou de Buckley; ICF pour Immunodeficiency, Centromeric instability, Facial anomalies; Maladie Veino Occlusive du foie), des dystrophies musculaires, des ostéopétroses...dans les populations et les familles libanaises et tunisiennes fortement consanguines.

Au niveau international :

Plusieurs opérations de grande envergure:

1 – Avec le LIBAN

- Dès mon installation à Montpellier et la mise-en-place, avec mon épouse, du Laboratoire d'Immunogénétique Moléculaire à l'UM 2, en 1983, des liens forts ont été rétablis immédiatement avec le Liban par la réalisation d'une Thèse d'Etat es Sciences soutenue par Nada Ghanem en 1987, sur des échantillons provenant de la population et de familles Libanaises. Cette Thèse fut suivie d'un post-doc. dans le Laboratoire des Professeurs Jean Rosa et Michel Goossens, à l'Hôpital Henri Mondor à Créteil, en vue de la mise-en-place du diagnostic pré-natal au Liban, dans des familles à risque présentant déjà des cas de maladies génétiques. Nada Ghanem est actuellement Professeur à l'Université Libanaise (UL).

- J'ai contribué à la **création, en 1993***, d'un **Laboratoire de Biologie Moléculaire** au sein de l'Unité de Génétique du **Pr J. Loiselet** à la Faculté de Médecine de l'Université Saint-Joseph (USJ) de Beyrouth, à l'initiative et sous l'impulsion déterminante du **Doyen, le Professeur Pierre Farah, et du Recteur de l'USJ, le Père Jean Ducruet**, avec l'appui des Ministères Français des Affaires Etrangères et de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, de l'Ambassade de France au Liban, du Ministère Libanais de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, de l'AUF (Agence Universitaire de la Francophonie, à présent), du CNRS français, du CNRS libanais et de l'INSERM (*Parallèlement, un Laboratoire de Pharmacologie-Physiologie était créé à la Faculté de Médecine de l'Université Libanaise à l'initiative de son Doyen, le Professeur Mounir ABOU ASSLY).

- J'ai participé ensuite au développement de l'**Unité de Génétique Médicale (UGM)** de la Faculté de Médecine de l'USJ, sous la Direction du **Pr. A. Mégarbané**, et de son Programme de Recherche sur les maladies génétiques au Liban.

- Sous mon impulsion, la volonté d'aide à l'Enseignement Supérieur et à la Recherche dans les Universités Francophones du Liban, a été affichée par l'UM 2 dans les **Contrats Quadriennaux successifs** (1995-1998, 1999-2002 et 2003-2006) avec notre Ministère de Tutelle. Elle s'est traduite également par la **signature de Conventions**, depuis 1993 entre l'USJ et l'UM 2, et depuis 2004 entre l'Agence Universitaire de la Francophonie (AUF), l'USJ et l'UM 2, ainsi qu'entre l'AUF, l'Université Libanaise (UL) et l'UM 2.

C'est dans ce cadre qu'en tant que Responsable pour l'UM 2 des Relations Internationales avec le Liban et le Proche-Orient, **je coordonne** depuis de nombreuses années, avec le Pr Jacques DEMAILLE (Université Montpellier 1, UM 1, Directeur de l'Ecole Doctorale, ED) et le Pr Christian Le PEUCH (UM 2, Directeur Adjoint de l'ED), un **Partenariat privilégié entre l'USJ et les Universités Montpellier 1 et 2** dans le domaine Biologie-Santé: programmes d'enseignement (avec la participation d'Enseignants-Chercheurs ou de Chercheurs de l'UM 1, de l'UM 2, de Paris, Marseille, Lyon, Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Clermont-Ferrand, Strasbourg...) et stages de recherche à Montpellier et dans les laboratoires des Intervenants Français.

Ainsi nous avons mis-en-place:

- une Maîtrise des Sciences Biologiques et Médicales (MSBM*), en 1993 ;

- une Formation Doctorale en Biologie-Santé (DEA* en 1997, Thèses en co-tutelle en 1998), ouverte aux étudiants de toutes les Universités du Liban et de la Région (* Maîtrise et DEA ont été transformés, à la rentrée 2003, en Master 1ère et 2ème années, respectivement, au sein de l'Ecole Doctorale "Santé et Sciences" de l'USJ).

A ce jour, le bilan est de 20 DEA, 8 Thèses en co-tutelle soutenues (8 autres en cours), de post-docs en France et à l'Etranger.

Pour tous ces DEA et Thèses, le Pr A. Mégarbané et moi-même assurons la totalité de l'organisation administrative et la recherche de financements (à titre d'anecdote, depuis 5 ans, l'appartement à Montpellier de l'une de mes filles a été mis à la disposition d'étudiantes libanaises en DEA puis en Thèse, à la disposition également de stagiaires libanais(es) pour des séjours de courte durée dans des laboratoires montpelliérains et de Collègues Libanais(es) de passage à Montpellier pour des Congrès. Actuellement, durant l'été 2006, cette "Maison du Liban" sert également de "refuge" à une famille libanaise de 5 personnes ayant fui les bombardements dans leur pays).

De nombreux étudiants des Facultés de Médecine, de Pharmacie, de Médecine Dentaire, de Sciences, de l'Ecole de Techniciens de laboratoire de l'USJ et des étudiants de l'Université Libanaise viennent également se former à l'UGM lors de stages de durées variables.

Il faut signaler également la venue, en 2003, de 2 élèves de l'Ecole Polytechnique de Palaiseau, Julien Renoux et Charles-Antoine Idrac, pour un stage de 3 mois entrant dans leur cursus obligatoire.

Toutes ces actions de Formation se sont déroulées parallèlement à une intense activité de recherche en Partenariat avec l'UGM du Pr. A. Mégarbané, Unité de recherche ayant reçu le label de Pôle d'Excellence Régional de l'AUF pour ses actions de Formation à - et par la recherche de nombreux Universitaires et Cliniciens Libanais, du Proche-Orient arabe et du Maghreb.

Cet intense et fructueux partenariat avec le Pr. A. Mégarbané s'est traduit également par:

- deux missions et séjours d'1 mois en France qui lui ont été attribués en 2003 et en 2004 par le CNRS Français, Direction des Relations Internationales, Département des Sciences de la Vie.

- un Contrat Biennal de Professeur Invité à l'UM 2 (5 mois pour chacune des années universitaires 2005/6 et 2006/7) qui lui a été accordé par le Ministère de l'Education Nationale, Direction de l'Enseignement Supérieur, Direction des Relations Internationales et de la Coopération. Le Pr. Mégarbané intervient dans des Unités d'Enseignement (UE) du Master Sciences et Technologies, mention "Biologie-Santé", en 1ère année (M1) et participe à des programmes de recherche avec des Equipes de Montpellier.

Rem.: en plus du domaine « Biologie-Santé », qui me concerne directement, d'autres thématiques de recherche, extrêmement importantes également pour le Liban comme le domaine de l'Eau et celui de l'Ecologie-Environnement, sont développées avec l'aide de Collègues de l'UM 2 et du CNRS dans le cadre des Conventions citées précédemment.

2 - Avec la **TUNISIE**, plus particulièrement avec l'Université du CENTRE (Sousse, Monastir)

Des liens privilégiés m'unissent avec la Tunisie, avec de nombreux Collègues de toutes les Universités de ce Pays, plus particulièrement avec ceux de l'Université du CENTRE (Sousse, Monastir), en raison des 7 ans passés à Monastir, de 1976 à 1983, avec mon épouse (après les 8 années passées au Liban, de 1968 à 1976) dans la toute nouvelle Faculté de Pharmacie et de Médecine Dentaire créée dans la ville natale du Président Bourguiba! Nous avons mis en place, avec des Collègues Tunisiens, des enseignements de biochimie, de biologie cellulaire, de génétique et d'immunologie, créé un laboratoire d'Immunogénétique Humaine et dirigé les Thèses de jeunes Enseignants-Chercheurs Tunisiens, devenus, depuis, Professeurs: Ahmed Noureddine HELAL, Jemni BEN CHIBANI et Hassen CHAABANI. Parmi ceux-ci, le Pr. A. N. HELAL, précédemment Directeur de l'Institut Supérieur de Biotechnologie de Monastir, et récemment nommé Président de l'Université du CENTRE, m'a fait part de sa volonté de développer et de renforcer les liens privilégiés non seulement entre nos 2 laboratoires (thèses en co-tutelle), mais également, et bien évidemment depuis qu'il est à la tête de l'Université du CENTRE, entre son Université et les Universités Montpellier 1 et 2. Une collaboration avec le Dr Zohra SOUA, de la Faculté de Médecine de Sousse, existe également depuis de nombreuses années, suite à la réalisation de sa Thèse sous la Direction de mon épouse, et des travaux avec des Enseignants-Chercheurs de Tunis ont donné lieu à des Thèses (Chiheb Ben Rayana, Mourad Ben Salem) et à des publications (Catherine Buresi, Sélim Abbes).

- Deux Ecoles Franco-Tunisiennes de Biologie Moléculaire ont eu lieu à Tunis (janvier 1995) et à Montpellier (mars 1996), organisées par l'Institut Pasteur de Tunis et des Universités Tunisiennes, en partenariat avec les Universités Montpellier 1 (Responsable: Jacques Demaille) et Montpellier 2 (Responsables: Marie-Paule et Gérard Lefranc) et la Délégation Régionale du CNRS.

3 - Avec l'**Algérie**

Une collaboration avec le Professeur Noureddine Bouzerna de l'Université d'Annaba a démarré à la fin des années 80. Deux missions d'Enseignement ont eu lieu à Annaba avant les événements qui ont frappé l'Algérie durant les années 90. Les programmes de recherche mis-en-place précédemment ont été maintenus durant cette période difficile avec un travail sur place et des missions et stages à Montpellier du Pr N.Bouzerna, de plusieurs étudiantes et de jeunes Enseignants-Chercheurs Algériens. Le bilan, à ce jour, est de plusieurs Magistères, Thèses et publications.

Thèmes de Recherche: "Evolution du génome ; Consanguinité et maladies génétiques rares"

Deux axes de recherche principaux:

1 - Génétique des Populations, évolution du génome et recherche de marqueurs génétiques de protection ou de susceptibilité dans les populations Libanaise et Tunisienne.

En raison de leur situation géographique, le Liban, la Tunisie et l'Algérie ont représenté des voies de passage obligé lors des migrations de l'espèce humaine hors de l'Afrique. Ces Pays ont été aussi le théâtre de nombreux "échanges" avec diverses populations et civilisations du Nord et du Sud, de l'Est et de l'Ouest, qui s'y sont succédées durant ces derniers millénaires.

Leurs populations se prêtent donc admirablement pour des analyses de flux géniques et de métissages tout au long de l'histoire de l'Humanité et de leur propre Histoire. C'est la raison pour laquelle nous avons étudié des séquences Alu, des marqueurs de l'ADNmt et du chromosome Y, ainsi que le polymorphisme des molécules HLA et de marqueurs sériques comme les allotypes des immunoglobulines.

Le fait que ces populations soient, par ailleurs, fortement consanguines renforce encore l'intérêt de leur étude pour la recherche de polymorphismes génomiques en tant que marqueurs de pression de sélection positive ou, au contraire, de susceptibilité dans des régions où la prévalence de maladies infectieuses est (ou a été) importante (par exemple, la malaria et la "sélection balancée" du gène G6PD). Ce qui est valable pour les maladies infectieuses l'est tout autant pour des maladies génétiques comme le diabète de type 2, l'obésité, l'asthme..., les populations et les familles Libanaises et Tunisiennes étant également très « sollicitées » pour ces programmes !

2 - Recherches sur des maladies génétiques autosomiques récessives rares dans des familles consanguines Libanaises et Tunisiennes

La tradition, au Liban, des mariages majoritairement intra-communautaires et, principalement dans les zones rurales, entre cousins-germains (la fréquence de ces derniers mariages pouvant y atteindre 30%) engendre une consanguinité particulièrement élevée (une consanguinité du même ordre prévaut également en Tunisie). Celle-ci est, malheureusement, responsable d'une augmentation considérable des maladies génétiques autosomiques récessives, véritable problème de santé publique. C'est la raison pour laquelle, en collaboration avec les cliniciens Libanais et plus particulièrement ceux de l'Hôtel Dieu de France à Beyrouth, l'Unité de Génétique Médicale (UGM) de la Faculté de Médecine de l'Université Saint-Joseph (USJ) de Beyrouth s'est orientée, dès les années 80, vers la localisation et l'identification des gènes mutés et délétères, responsables de ces pathologies. Ce préalable est indispensable à la mise en place d'un diagnostic au niveau moléculaire (éventuellement anténatal) et du Conseil Génétique dans les familles concernées, et à la compréhension de la physio-pathologie, étape nécessaire à la mise au point de la thérapie la mieux adaptée. La grande taille des familles libanaises, en "multipliant" le nombre de cas par famille, permet de caractériser beaucoup plus rapidement les gènes concernés et, ainsi, de disposer beaucoup plus vite, à la fois des sondes moléculaires correspondantes pour le diagnostic et des informations nécessaires à la compréhension de ces maladies. Pour l'étude des maladies génétiques en général et des maladies rares et orphelines en particulier, la contribution des familles libanaises (et Tunisiennes) est considérable, comme en témoignent les nombreuses publications issues des collaborations et des programmes de recherche établis par l'UGM du Professeur André Mégarbané. Des travaux du même ordre sont également l'oeuvre de nombreux Collègues Tunisiens. Cette augmentation des fréquences des maladies génétiques due à la consanguinité se retrouve dans tous les Pays du Proche- et du Moyen-Orient, ainsi que dans les Pays du pourtour Sud de la Méditerranée. C'est la raison pour laquelle l'UGM, en Partenariat avec les Universités Montpellier 1 et 2 et avec l'Institut de Génétique Humaine de Montpellier, UPR CNRS 1142, a organisé, à Beyrouth, 1 Ecole de Génétique Moléculaire en 2004, pour des cliniciens et des chercheurs du Monde Arabe avec lesquels elle a entrepris des programmes de recherche fructueux (2 autres Ecoles de Génétique Moléculaire Humaine ont été organisées par l'UGM en 2005 et 2006). Deux Ecoles Franco-Tunisiennes de Biologie Moléculaire ont également eu lieu à Tunis (janvier 1995) et à Montpellier (mars 1996) (cf ci-dessus),

A ces considérations d'ordre médical, il faut en ajouter d'autres, d'une exceptionnelle importance sur le plan de la recherche fondamentale : la consanguinité est responsable d'une fréquence considérablement accrue d'homozygotes (autozygotes plus exactement) pour des allèles et gènes mutés délétères rarissimes, présents chez les ou l'ancêtre(s) commun(s) et transmis par descendance aux cousins qui se marient entre

eux et à leurs enfants. Ceux-ci ont, de ce fait, une probabilité beaucoup plus grande de recevoir 2 copies de ce gène muté ancestral, d'être autozygotes pour celui-ci, et, ainsi, de présenter des pathologies inconnues ou dont la prévalence est extrêmement faible là où la consanguinité n'existe plus. Les familles Libanaises (et Tunisiennes) recèlent donc nombre de ces situations exceptionnelles qui permettent d'accéder à des maillons insoupçonnés de la biologie de la cellule! C'est la raison pour laquelle les recherches effectuées au Liban et en Tunisie suscitent tant de collaborations avec de très nombreux laboratoires français et du Monde entier et donnent des résultats d'un très grand intérêt, publiés dans les meilleures revues scientifiques internationales. Elles ont permis aussi des avancées significatives dans la compréhension de certaines pathologies, ouvrant ainsi des perspectives prometteuses de thérapies.

Avec nos Collègues Libanais de l'UGM du Pr Mégarbané, de la Faculté de Médecine de l'USJ et de l'Hôtel-Dieu de France à Beyrouth (CHU de l'USJ), et avec la collaboration de laboratoires Français ou Etrangers, les maladies rares suivantes ont été étudiées ou sont en cours d'étude:

- le déficit en calpaine 3, à l'origine de la dystrophie musculaire des ceintures de type 2A (LGMD2A), associée à un processus apoptotique en relation avec de profondes perturbations de la voie du facteur de transcription NF-kB, et une régulation négative de gènes anti-apoptotiques, dont celui de c-FLIP.

- la dystrophie Facio Scapulo Humérale due à des délétions de séquences non codantes mais influençant l'expression de gènes voisins.

- plusieurs déficits immunitaires: un SCID, pour Severe Combined ImmunoDeficiency, dû à l'absence de Janus kinase 3, une kinase essentielle dans la voie de signalisation des récepteurs des interleukines 2, 4, 7, 9, 15 et 21, et un déficit immunitaire dû à l'absence des transporteurs TAP de peptides destinés aux molécules HLA de Classe I.

- des défauts d'activation des lymphocytes T et B dans des déficits immunitaires (SCID et CVID, pour Common Variable ImmunoDeficiencies) dont les gènes sont en cours d'identification.

- le syndrome d'Hyper-IgE (ou syndrome de Job ou de Buckley), multisystémique puisqu'il concerne aussi bien les lignées lymphoïde et myéloïde que les systèmes osseux et conjonctif: le(s) gène(s) concerné(s) est (sont) en cours d'identification dans une compétition internationale extrêmement serrée. Il existe également des formes autosomiques dominantes et sporadiques.

- le syndrome ICF (Immunodeficiency, Centromeric heterochromatin instability, Facial anomalies), dû à une hypométhylation par suite d'activités résiduelles de DNA MethylTransférases (DNMT) mutées. Les mutations de la DNMT3B recensées à ce jour sont responsables d'environ 60% des cas (ICF de type 1). Nous avons une famille, avec 2 enfants atteints, où la DNMT3B n'est pas concernée. Il s'agit très probablement de cas d'ICF de type 2 dont le gène impliqué est en cours d'identification. Les échantillons de nos patients souffrant du syndrome ICF sont étudiés avec les Equipes d'Evani Viegas-Péquignot (Paris), d'Albertina de Sario à l'IGH (Montpellier), de Marie-Geneviève Mattéi (Marseille) et avec une autre Equipe aux Etats-Unis.

- un déficit immunitaire très sévère associé à une maladie veino-occlusive du foie.

- l'Ostéopétrose infantile très sévère: trois gènes ont été identifiés, dont les mutations sont responsables d'environ 65 % des cas (articles en préparation): le gène TCIRG1, pour T-cell immune-regulator-1 (aussi appelé Atp6a3, codant la sous-unité alpha3 d'une pompe à protons), le gène CICN7, pour chloride channel 7 (les protéines correspondant à ces 2 gènes sont nécessaires à l'acidification de l'interface ostéoclastes/tissu osseux), et, dernièrement, le gène GL, Grey Lethal, ou OSTM1, pour OSteopetrosis-associated TransMembrane protein 1 (5 cas seulement connus à ce jour, dont 3 Libanais); le rôle de cette protéine dans la différenciation des ostéoclastes n'est pas encore connu avec certitude (nous cherchons à l'élucider, ainsi que la physiopathologie de cette ostéopétrose).

- une Ostéopétrose adulte: nous cherchons à connaître le gène concerné et la physiopathologie d'une Ostéopétrose très rare observée chez 2 sœurs d'une trentaine d'années.

- la Fièvre Familiale Méditerranéenne, dont la prévalence est importante au Liban, constitue un axe fort des recherches menées par l'UGM.

Depuis 1976, ces travaux ont donné lieu à plus de 160 publications dans des journaux internationaux, trois livres, deux chapitres de livre (voir la liste des publications récentes ci-dessous), ainsi qu'à de très nombreuses communications internationales avec actes des Congrès et comité de lecture.

Actions de valorisation de la recherche, d'information et de vulgarisation scientifiques et techniques au Liban

- Contribution à l'implantation au Liban, en octobre 2002 (en réponse à l'appel d'offre de l'Agence Universitaire de la Francophonie (AUF) et de l'Université Saint-Joseph de Beyrouth), de la Société de Biotechnologies SKULD-TECH (Directeur: Didier Ritter) au sein de l'incubateur d'entreprises BERYTECH. La Société SKULD-TECH, spécialisée dans l'analyse de la Transcription des gènes par la méthode SAGE (sous la Direction Scientifique du Professeur Jacques Marti et de David Piquemal de l'UM2 et de l'IGH) dans des pathologies diverses, s'intéresse évidemment, avec l'UGM du Pr Mégarbané, aux maladies génétiques rencontrées au Liban et dans les Pays du Golfe.

- Organisation d'un Colloque à Beyrouth sur les maladies musculaires en Septembre 1995.

- Réalisation d'une Ecole Franco-Libanaise de Biologie Moléculaire à Beyrouth en janvier 2004, au sein de l'UGM labélisée, par l'AUF, "Pôle d'Excellence Régional (PER)". Une trentaine de Libanais, Syriens, Jordaniens et quelques Maghrebins y ont participé. Des Collègues de l'Université Montpellier 2 (Pr. Gérard Devauchelle, Dr David Piquemal) et moi-même avons apporté notre concours sur place.

- Sur ce modèle d'Ecole associant formations théorique et pratique, réalisation d'une 1ère Ecole de Génétique Moléculaire Humaine à Beyrouth du 7 au 15 mars 2005, au sein de l'UGM; elle s'est adressée à des étudiants, Cliniciens et Enseignants-Chercheurs du Proche-Orient (Liban, Syrie, Jordanie), d'Egypte, du Maghreb et de Mauritanie. L'organisation et la réalisation de cette Ecole ont été l'œuvre des chercheurs de l'UGM sous la Direction du Pr. Mégarbané, du Dr. Valérie Delague pour la Biologie Moléculaire et du Dr Noelle Souraty pour la cytogénétique.

- En raison du succès de cette Ecole et de la forte demande, réalisation d'une 2ème Ecole de Génétique Moléculaire Humaine à Beyrouth en mai 2006, au sein de l'UGM; elle s'est adressée à nouveau à des étudiants, Cliniciens et Enseignants-Chercheurs du Proche-Orient (Liban, Syrie, Jordanie), d'Egypte, du Maghreb et de Mauritanie. Cette Ecole a été réalisée, à nouveau, en totalité par les Chercheurs de l'UGM, dont il me plaît de saluer le dévouement, l'excellence de leur travail et de leurs compétences en même temps que leurs qualités humaines exceptionnelles.

Collège Doctoral Euro-Méditerranéen

Un Projet de Collège Doctoral Euro-Méditerranéen vient d'être déposé par le Pole Universitaire Européen de Montpellier* et le Professeur Alain Gaudemer auprès de la Commission Européenne, en réponse à l'appel à propositions, dans le cadre du Programme des Conférences et Cours Marie Curie du 7^{ème} PCRD. Une série de 8 Ecoles d'été est prévue avec, pour objectifs, de permettre à de jeunes Chercheurs de rencontrer des Universitaires Seniors engagés dans des domaines de recherche essentiels pour les Pays Méditerranéens, dans le contexte socio-économique et face aux défis qui sont les leurs. Ce souci de créer et développer les contacts, de mettre en place des réseaux de Coopération Euro-Méditerranéenne est tout-à-fait en phase avec la Déclaration de Barcelone (1995) qui appelle au développement des Economies de ces Pays et à l'intensification des échanges inter-culturels. Les thèmes retenus - héritages et mutations des Sociétés Méditerranéennes, alimentation et agronomie, santé publique et maladies génétiques** et infectieuses, gestion des ressources naturelles et développement durable dans le Bassin Méditerranéen – représentent des thèmes majeurs pour tous les Pays du Pourtour Méditerranéen.

* le Pole Universitaire Européen de Montpellier regroupe les 3 Universités de Montpellier, l'Université de Perpignan, le Centre Universitaire de Nîmes et les Ecoles d'Ingénieurs de la Région Languedoc-Roussillon.

** ma contribution à l'élaboration de ce document a concerné le thème des maladies génétiques et des Actions de Formation dans le domaine Biologie-Santé.

Programme PROMEDAccess

Un autre projet, intitulé **PROMEDAccess**, a été retenu par la Commission Européenne et il est effectif depuis quelques mois. Ce programme a pour but de promouvoir la participation de Chercheurs des Pays du Pourtour Sud et Est de la Méditerranée à l'ensemble des Programmes de Recherche du 7^{ème} PCRD par une meilleure information sur ceux-ci et une incitation forte à déposer des projets. En effet, le constat a été fait d'une participation beaucoup trop faible des Universitaires et Chercheurs de ces Pays, éligibles à ces programmes, qui sont privés ainsi d'un soutien financier, dont ils ont pourtant un besoin vital, par suite d'une information insuffisante ou tardive sur les modalités pour en bénéficier. Des Points d'Information Nationaux ont été créés avec des Correspondants officiels chargés de transmettre aux Universités de ces Pays, rapidement et de la façon la plus complète possible, les informations reçues de la Commission Européenne. Une première réunion a eu lieu à Sousse (Tunisie) en juin 2006 ; une deuxième rencontre avec ces Correspondants Nationaux est prévue à Montpellier dans les mois à venir.

PUBLICATIONS RECENTES (depuis 1998) dans le cadre de ces collaborations avec le Liban et la Tunisie

Bozzi, F., LEFRANC, G., Villa, A., Badolato, R., Schumacher, R.F., Khalil, G., Loiselet, J., Bresciani, S., O'Shea, J.J., Vezzoni, P., Notarangelo, L.D., Candotti, F.

"Molecular and biochemical characterization of JAK3 deficiency in a patient with severe combined immunodeficiency over 20 years after bone marrow transplantation : implications for treatment".

Brit. J. Haematol., 1998, 102, 1363-1366

Jabara, H.H., Buckley, R.H., Roberts, J.L., LEFRANC, G., Loiselet, J., Khalil, G., Geha, R.S.

"Rôle of JAK3 in CD40-mediated signaling".

Blood, 1998, 92, 2435-2440

Baghdiguian, S., Martin, M., Richard, I., Pons, F., Astier, C., Bourg, N., Hay, R.T., Chemaly, R., Halaby, G., Loiselet, J., Anderson L.V.B., Lopez de Munain, A., Fardeau, M., Mangeat, P., Beckmann, J.S., LEFRANC, G.

"Calpain 3 deficiency is associated with myonuclear apoptosis and profound perturbation of the I κ B α /NF- κ B pathway in limb-girdle muscular dystrophy type 2A".

Nature Medicine, 1999, 5, 503-511

Richard, I., Roudaut C., Marchand, S., Baghdiguian, S., Herasse, M., Stockholm, D., Ono, Y., Suel, L., Bourg, N., Sorimachi, H., LEFRANC, G., Fardeau, M., Sébille, A., Beckmann, J.

"Loss of Calpain 3 proteolytic activity leads to muscular dystrophy and to apoptosis-associated I κ B α /Nuclear Factor κ B pathway perturbation in mice"

J. Cell Biol., 2000, 151, 7, 1583-1590

Comas, D., Calafell, F., Benchemsi, N., Helal, A., LEFRANC, G., Stoneking, M., Batzer, M.A., Bertranpetit, J., Sajantila, A.

"Alu insertion polymorphisms in NW Africa and the Iberian Peninsula: evidence for a strong genetic boundary through the Gibraltar Straits"

Hum. Genet., 2000, 107, 312-319

Baghdiguian, S., Richard, I., Martin, M., Coopman, P., Beckmann, J.S., Mangeat, P., LEFRANC, G.

"Pathophysiology of limb girdle muscular dystrophy type 2A: hypothesis and new insights into the I κ B α /NF- κ B survival pathway in skeletal muscle"

J. Mol. Med., 2001, 79, 254-261

Mansour, I., Delague, V., Cazeneuve, C., Dodé, C., Chouery, E., Pecheux, C., Medlej-Hachim, M., Salem, N., Al Zein, L., Levan-Petit, I., LEFRANC, G., Goossens, M., Delpech, M., Amselem, S., Megarbane, A., Grateau, G., Loiselet, J. and Naman, R.

"Familial Mediterranean fever in Lebanon: mutation spectrum, evidence for cases in Maronites, Greek orthodoxes, Greek catholics, Syrians and Chiites and for an association between amyloidosis and M694V and M694I mutations"

Eur. J. Hum. Genet., 2001, 9, 51-55

Medlej-Hashim, M., Petit, I., Adib, S., Chouery, E., Salem, N., Delague, V., Rawashdeh, M., Mansour, I., LEFRANC, G., Naman, R., Loiselet, J., Lecron, J.-C., Serre, J.-L. and Megarbane, A.

"Familial mediterranean fever : association of elevated IgD plasma levels with specific MEFV mutations"

Eur. J. Hum. Genet., 2001, 9, 849-854

Tishkoff, S.A., Varkonyi, R., Cahinhinan, N., Abbes, S., Argyropoulos, G., Destro-Bisol, G., Drousiotou, A., Dangerfield, B., LEFRANC, G., Loiselet, J., Piro, A., Stoneking, M., Tagarelli, A., Tagarelli, G., Touma, E.H., Williams, S.M. and Clark, A.G.

"Haplotype diversity and linkage disequilibrium at human G6PD : Recent origin of alleles that confer malarial resistance"

Science, 2001, 293, 455-462

Sanchez-Mazas, A., Bütler-Brunner, E., Bütler, R., Calderon, R., Chaventre, A., Dugoujon, J.-M., Hammond, M., LEFRANC, G., Matsumoto, H., Osipova, L., Politis, C., Pullmann, R., Langaney, A.

"A worldwide analysis of AG molecular diversity inferred from serology"

Hum. Biol., 2001, 73, 5, 637-659

Medlej-Hashim, M., Chouery, E., Rawashdeh, M., Delague, V., Haffar, M., Mansour, I., Naman, R., LEFRANC, G., Loiselet, J. and Megarbane, A.

"Familial mediterranean fever : the potential for misdiagnosis of E148V using the E148Q usual RFLP detection method"

Clin. Genet., 2002, 61, 71-73

De la Salle, H., Saulquin, X., Mansour, I., Klayme, S., Fricker, D., Zimmer, J., Cazenave, J.-P., Hanau, D., Bonneville, M., Houssaint, E., LEFRANC, G., Naman, R.

"Asymptomatic deficiency in the peptide transporter associated to antigen processing (TAP)"

Clin. Exp. Immunol., 2002, 128, 525-531

Verrelli, B.C., McDonald, J.H., Argyropoulos, G., Destro-Bisol, G., Froment, A., Drousiotou, A., LEFRANC, G., Helal, A.N., Loiselet, J. and Tishkoff, S.A.

"Evidence for Balancing Selection from Nucleotide Sequence Analyses of Human G6PD"

Am. J. Hum. Genet., 2002, 71, 1112-1128

Megarbane, H., Zablit, C., Waked, N., LEFRANC, G., Tomb, R. and Megarbane, A.

"Ichthyosis Follicularis, Alopecia, and Photophobia (IFAP) Syndrome: Report of a New Family With Additional Features and Review"

American Journal of Medical Genetics, 2003, 124A, 323-327

Plaza, S., Calafell, F., Helal, A., Bouzerna, N., LEFRANC, G., Bertranpetit, J., Comas, D.

"Joining the Pillars of Hercules: mtDNA sequences show multidirectional gene flow in the Western Mediterranean"

Ann. Hum. Genet., 2003, 67, 312-328

- LEFRANC, M-P, Giudicelli, V., Ginestoux, C., Bosc, N., Folch, G., Guiraudou, D., Jabado-Michaloud, J., Magris, S., Scaviner, D., Thouvenin, V., Combres, K., Girod, D., Jeanjean, S., Protat, C., Yousfi-Monod, M., Duprat, E., Kaas, Q., Pommié, C., Chaume, D., LEFRANC, G.
"IMGT-ONTOLOGY for immunogenetics and immunoinformatics"
In Silico Biology, 2003, 4, 004-17
- Pommié, C., Levadoux, S., Sabatier, R., LEFRANC, G., LEFRANC, M.-P.
"IMGT standardized criteria for statistical analysis of immunoglobulin V-REGION amino acid properties"
J. Mol. Recognit., 2004, 17, 17-32
- Medlej-Hashim, M., Delague, V., Chouery, E., Salem, N., Rawashdeh, M., LEFRANC, G., Loiselet, J., Megarbane, A.
"Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects"
Bio Med Central Medical Genetics, 2004, 5:4
- LEFRANC, M.-P., Giudicelli V., Kaas Q., Duprat E., Jabado-Michaloud J., Scaviner D., Ginestoux C., Clément O., Chaume D. and LEFRANC, G.
"IMGT, the international ImMunoGeneTics information system®".
Nucl. Acids Res. 2005, 33, D593-D597.
- LEFRANC, M.-P., Pommié C., Kaas Q., Duprat E., Bosc N., Guiraudou D., Jean C., Ruiz M., Da Piedade I., Rouard M., Foulquier E., Thouvenin V. and LEFRANC, G.
"IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor constant domains and Ig superfamily C-like domains".
Dev. Comp. Immunol. 2005, 29, 185-203.
- LEFRANC, M.-P., Clément O., Kaas Q., Duprat E., Chastellan P., Coelho I., Combres K., Ginestoux C., Giudicelli V., Chaume D. and LEFRANC, G.
"IMGT-Choreography for Immunogenetics and Immunoinformatics".
In Silico Biology 5 0006 24 December 2004 <http://www.bioinfo.de/isb/2004/05/0006/>
In Silico Biology 2005, 5, 45-60.
- LEFRANC, M.-P., Duprat E., Kaas Q., Tranne M., Thiriot A. and LEFRANC, G.
"IMGT unique numbering for MHC groove G-DOMAIN and MHC superfamily (MhcSF) G-LIKE-DOMAIN".
Dev. Comp. Immunol., 2005, 29, 917-938.
- Capelli, C., Redhead, N., Romano, V., Cali, F., LEFRANC, G., Delague, V., Megarbane, A., Felice, A.E., Pascali, V.L., Neophytou, P.I., Poulli, Z., Novelletto, A., Malaspina, P., Terrenato, L., Fellous, M., Thomas, M.G., Goldstein, D.B.
"Population structure in the Mediterranean basin: a Y chromosome perspective"
Ann. Hum. Genet., 2006, 70, 207-225
- Buhler, S., Megarbane, A., LEFRANC, G., Tiercy, J.-M., Sanchez-Mazas, A.
"HLA-C molecular characterization of a Lebanese population and genetic structure of 39 populations from Europe to India-Pakistan"
Tissue Antigens, 2006, 68, 44-57
- Pangrazio, A., Poliani, P.L., Megarbane, A., LEFRANC, G., Lanino, E., Di Rocco, M., Rucci, F., Lucchini, F., Ravanini, M., Facchetti, F., Abinun, M., Vezzoni, P., Villa, A., Frattini, A.
"Mutations in OSTM1 (Grey Lethal) define a particularly severe form of autosomal recessive osteopetrosis with neural involvement"
J. Bone Miner.Res., 2006, 21(7), 1098-1105
- Alroy, J., Pfannl, R., Ucci, A., LEFRANC, G., Frattini, A., Megarbane, A.

"Electron microscopic findings in skin biopsies from patients with infantile osteopetrosis and neuronal storage disease"

Soumis à Acta Neuropathologica

Souraty, N., Noun, P., Djambas-Khayat, C., Chouery, E., Pangrazio, A., Villa, A., LEFRANC, G., Frattini, A., Megarbane, A.

"Molecular study of 6 families originating from the Middle-East and presenting with autosomal recessive osteopetrosis"

European Journal of Medical Genetics (sous presse)

2 Chapitres de livres:

Lefranc, M.-P. and Lefranc, G.

"Consanguinity" In: Encyclopedia of Genetics

Ed. Brenner, S. and Miller, J.H., Academic Press, London, UK, 2002, Vol.1.

Lefranc, M.-P. and Lefranc, G.

"Immunoglobulin lambda (IGL) genes of human and mouse"

In: Molecular Biology of B cells

Ed. Alt F., Honjo T. and Neuberger M.S., Academic Press, Elsevier Science, 2003.

3 Livres:

- Lefranc, M.-P. et Lefranc, G. "Ingénierie des anticorps, Banques combinatoires", Techniques en Immunologie, Société Française d'immunologie, Editions INSERM, 103 pages, (1997)

- Lefranc, M.-P. and Lefranc, G. "The human Immunoglobulin FactsBook", Academic Press, London, UK, 458 pages, (2001).

- Lefranc, M.-P. and Lefranc, G. "The human T cell receptor FactsBook", Academic Press, London, UK, 398 pages, (2001).