

Objectif: réunir 303 génomes pour mieux comprendre la maladie d'Aurélien, leur fils

■ **Santé** Souhaitant donner du sens à l'histoire de leur enfant, atteint du syndrome de Marfan, une maladie génétique rare, et apporter un véritable soutien à la recherche qui peine à accéder aux données, Ludivine et Romain ont créé la Fondation 101 Génomes. Une belle initiative déjà couronnée de succès.

Quand Aurélien est né, il avait de très longues mains et de très longs pieds. "Avec son papa, nous nous sommes dit, il sera pianiste. Il va être grand, pour un garçon, c'est bien", nous confie sa maman, Ludivine. Mais, très vite, tout comme les médecins d'ailleurs, les parents se rendent compte qu'il y a, chez leur cadet, "quelque chose qui cloche". Par rapport à ses deux grandes sœurs, le petit dernier affiche des postures anormales. "Il gardait les jambes et les bras contractés, poursuit la maman. Aurélien était aussi beaucoup moins tonique au niveau musculaire que nos deux filles. Ses chevilles et ses poignets étaient hyperlaxes. Il avait une peau très fine et particulièrement douce."

Un rendez-vous chez un généticien confirme, onze mois après sa naissance, le diagnostic suspecté chez l'enfant: une forme spontanée néonatale rarissime d'une maladie génétique rare appelée syndrome de Marfan.

"Il s'agit d'une maladie multi-systémique causée par une anomalie du tissu conjonctif provoquée par une défaillance

Selon les cas, les atteintes peuvent se situer au niveau du système cardiovasculaire mais aussi du squelette (os, colonne vertébrale), des poumons et des yeux (cristallin). D'après le site Orphanet, dédié aux maladies rares, la prévalence de Marfan est d'un cas sur 5 000.



Entouré de ses parents Ludivine et Romain, Aurélien, âgé de 10 ans, est atteint du syndrome de Marfan, une maladie génétique rare du tissu conjonctif.

de la fibrilline codée par le gène FBN1, détaille de manière scientifique Ludivine. Le spectre des atteintes est variable mais la menace principale qui pèse sur les personnes atteintes est un risque fatal de dissection de l'aorte."

En d'autres termes, selon les cas, les atteintes peuvent se situer au niveau du système cardiovasculaire mais aussi du squelette (os, colonne vertébrale), des poumons et des yeux (cristallin). "Le tissu conjonctif est un peu comme la "colle" qui retient les cellules entre elles, expliquent les parents. Chez les patients Marfan, cette "colle" ne fonctionne pas correctement et cela a un impact multi-systémique."

D'après le site Orphanet, dédié aux maladies rares, la prévalence est d'un cas sur 5 000 et celle de la forme néonatale est inconnue.

Mise en place d'un vrai plan d'action

"Si les onze mois depuis la naissance de notre fils jusqu'au diagnostic nous ont paru très longs, le fait de pouvoir nommer la maladie fut un soulagement car on allait enfin pouvoir mettre en place un vrai plan d'action", explique la maman d'Aurélien, qui n'avait pas attendu pour faire appel au kiné.

Et tandis que Ludivine s'active pour offrir à son fils un dispositif d'accompagnement complet, Romain, le papa "se plonge dans la science pour tenter de comprendre ce qui arrive à leur petit garçon." Tous deux juristes de formation, ils découvrent des concepts nouveaux pour eux comme les nucléotides (molécules organiques), les codons (séquences de trois nucléotides), les exons (partie de l'ADN correspondant à un segment) et le réseau de gènes qui composent le génome, c'est-à-dire l'ensemble de l'ADN...

Et c'est précisément au cours de son exploration de ce nouveau monde pour lui qu'en examinant une base de données génétiques d'individus en bonne santé servant de contrôle à la recherche, Romain découvre "les traces génétiques d'individus qui devraient être malades et même très malades et qui ne le sont pas!" Ce qui permet d'envisager qu'ils sont génétiquement protégés même des formes les plus graves du syndrome de Marfan grâce à l'action de ce que l'on appelle un gène protecteur capable de contre-carrier la défaillance du gène FBN1 à l'origine de la maladie.

Le Professeur Guillaume Smits, biologiste généticien et directeur du Centre de génétique humaine de l'ULB, encourage Romain à présenter cette découverte à plusieurs scientifiques spécialistes du syndrome de Marfan. Lesquels en arrivent à conclure que "l'élément qu'il a mis en lumière suggère que la maladie dont souffrent son fils et des milliers d'autres enfants de par le monde pourrait être modulée par l'action de gènes inconnus au sein des 20 000 gènes du génome humain et que l'identification de ces gènes modificateurs - protecteurs ou aggravants - permettrait d'élaborer des médicaments qui en répliqueraient les effets." C'est la porte ouverte sur de nouvelles pistes thérapeutiques.

Réunir 101 génomes complets... et plus

Mais encore fallait-il que les conditions d'identification des gènes soient réunies. C'est ainsi que les deux parents décident de créer la Fondation 101 Génomes (www.f101g.org) et d'ouvrir un fonds dédié auprès de la Fondation Roi Baudouin pour réunir via la philanthropie les fonds nécessaires afin de faire progresser la recherche génomique et bioinformatique dans le domaine des maladies rares. Plus précisément et, comme son nom le laisse penser, l'objectif n'est autre que "réunir 101 génomes complets de personnes légèrement et gravement atteintes par le syndrome de Marfan pour maximiser les chances d'identifier des candidats gènes modificateurs."

À ce jour, l'objectif 101 est largement dépassé puisque 230 génomes Marfan provenant de patients venant du monde entier ont déjà été réunis grâce à l'action de l'as-

sociation 101 Génomes! Voyant toujours plus loin, ils ambitionnent à présent de réunir 303 génomes Marfan et d'étendre leur modèle au syndrome de Loeys-Dietz en lançant un Projet 101 génomes Loeys-Dietz.

Un modèle étendu à d'autres maladies rares

Souhaitant donner du sens à l'histoire d'Aurélien et apporter un véritable soutien à la recherche qui peine à accéder aux données, Ludivine et Romain ont créé un modèle qui peut être étendu à d'autres maladies rares en s'appuyant sur leur projet pilote dédié au syndrome de Marfan. Pour mener à bien cette initiative, le couple s'est entouré d'un comité de gestion composé des Professeurs Anne De Paepe, Michel Goldman et Catherine Boileau et a réuni un comité scientifique dédié au Projet Marfan coprésidé par les Professeurs Bart Loeys et Julie De Backer avec lequel ils ont élaboré la recherche GEMS (Genome-Wide Epistasis for Cardiovascular severity in Marfan syndrome) menée par un consortium de groupes de recherche universitaires européens, qui vise à "identifier, dans le génome de patients atteints du syndrome de Marfan des gènes modificateurs susceptibles d'expliquer la variabilité des atteintes pour envisager de nouveaux horizons thérapeutiques."

Aujourd'hui, Aurélien a dix ans. Il est fier de 101 Génomes et de l'action de ses parents. "C'est un enfant extraordinaire, hyper facile à vivre; il a plein d'amis, se réjouit sa maman. Il est très grand, très maigre, moins musclé que les enfants de son âge. Il a toujours de longues mains et de longs pieds. Il porte des lunettes adaptées car les tissus conjonctifs au niveau des yeux sont atteints et porte des attelles aux pieds qui ne l'empêchent pas de courir et jouer au basket. Aurélien vient de subir une lourde intervention et sera opéré du cœur à la fin de l'année. L'atteinte la plus grave reste cardiaque. C'est une lourde épée de Damoclès au-dessus de la tête."

Laurence Dardenne

→ Pour en savoir plus: www.f101g.org
Pour soutenir le Fonds 101 Génomes: <https://donate.kbs.frb.be/Fonds101Genomes/~mon-don>

Appel mondial aux ADN

Comment participer à l'étude

La recherche GEMS est ouverte au niveau mondial à tous les patients Marfan qu'ils soient ou non affectés de sévères atteintes cardiovasculaires afin d'identifier les gènes qui expliquent la différence.

Pour participer, il suffit de surfer sur www.101gems.be, s'y inscrire et consentir en ligne à rejoindre GEMS. Une fois le consentement contresigné par le chercheur en charge de GEMS, le patient recevra à domicile une boîte contenant un kit de prélèvement de salive. Le kit utilisé est envoyé sans frais pour le participant au laboratoire où les chercheurs isoleront l'ADN et le séquenceront afin de pouvoir utiliser les données récoltées dans la quête des gènes protecteurs. Les échantillons biologiques seront conservés dans la biobanque de 101 Génomes pour anticiper les évolutions technologiques et pour permettre d'éventuels contrôles et vérifications. La sécurité et la confidentialité des données sont garanties, assurent les initiateurs de 101 Génomes, qui ont décidé de mettre à la disposition des chercheurs cette biobanque contenant les données génomiques complètes de personnes atteintes de maladies rares et, dans le futur, de personnes "contrôles". Une entreprise ambitieuse qui devrait permettre des avancées majeures pour toutes les personnes, comme Aurélien, confrontées à ce syndrome. **L.D.**



Aurélien
De longues mains, un des signes du syndrome de Marfan