LOCALISATION DU GENE DU «SYNDROME DE RAVINE»

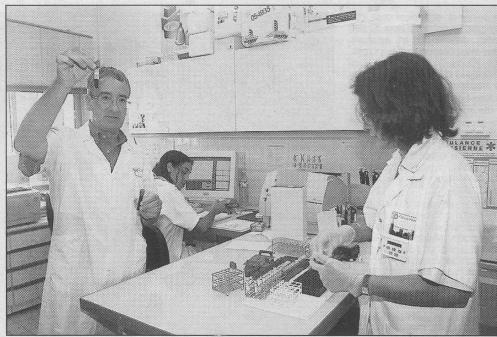
## Importante découverte génétique

Le service de génétique du CHD Félix-Guyon, sous la responsabilité du docteur François Cartault, vient de localiser, après deux ans de travail, le gène d'une maladie rare «réunionnaise»: le syndrome de Ravine. Une première mondiale qui récompense deux années de recherche.

endant longtemps, la maladie était mise sur le compte d'une anorexie mentale. « Vers l'âge de huit mois, le bébé se désintéresse du biberon, du biscuit qu'on lui donne », décrit le docteur François Cartault, pédiatre libéral et responsable du service de génétique du CHD Félix-Guyon.

Pourtant, au lieu du trouble de la relation mère-enfant d'abord évoqué, « qui guérit toujours », les médecins voyaient des enfants mourir et les autres survivre avec de graves séquelles psychomotrices. Ils étaient aussi frappés par la concentration de ces malades dans le sud de l'île ainsi que par leurs liens de parenté.

Il a fallu attendre l'arrivée à la Réunion, fin 1995, de l'IRM (imagerie par résonance magnétique) pour que les spécialistes réalisent qu'ils se trouvaient en présence d'une maladie génétique jamais décrite ailleurs dans le monde et restée « réunionnaise » pour des raisons liées à l'histoire du peuple-



La découverte – une première mondiale – est le fruit de deux ans de travail dans le service de génétique du CHD (photos d'archives).

combien il a été mû, dans son travail, par le sentiment de l'«injustice de la maladie à la naissance». Pour mener à bien le projet, il a dû cependant braver de nombreux obstacles, dont le moindre n'a pas été de le financer. «La moitié de notre temps, on le passe à courir après l'argent», résume le chercheur.

Ne disposant pas de budget de fonctionnement à l'instar des unités Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), celui-ci a dû dépenser beaumonde d'autres maladies apparentées » au syndrome de Ravine, qui pourraient être liées au même gène. En développant la connaissance de la maladie, elle encourage l'espoir d'améliorer sa prise en charge.

Le travail réalisé est en cours de publication (sans doute avant la fin de l'année) dans une importante revue scientifique internationale dont le nom n'a pas été révélé, pas plus que celui du chromosome concerné : même pour un gène « orphelin », la concurrence



ment de l'île. Ils l'ont baptisee « syndrome de Ravine » (acronyme de Réunionnais Anorexie, Vomissements Incoercibles et signes Neurologiques).

## Arbres généalogiques

Il y a deux ans, naissait un projet de recherche sur cette pathologie, avec « pour objectif de répertorier tous les malades, de construire les arbres généalogiques, de prélever les familles, d'extraire les ADN et de réaliser une cartographie génétique de l'ensemble du génome dans la mesure où le gène était totalement inconnu », explique le docteur Cartault.

En vingt ans, on n'a recensé que trente-six observations de cette affection dite « orpheline » dans la mesure où, touchant très peu de malades (sa fréquence est de 1 cas pour 10 000 naissances), elle n'intéresse guère les grands laboratoires pharmaceutiques.

Le généticien du CHD confie

coup d'énergie et de temps à monter des dossiers de financement et aussi, parfois, à vaincre certains préjugés associés à « la recherche sous les cocotiers »...

Mais au bout du compte, et grâce à divers soutiens dont celui de l'Association française contre les myopathies, qui a fourni le matériel nécessaire (un séquenceur), les efforts du docteur Cartault et de son équipe ont abouti au résultat espéré : la localisation du gène responsable du syndrome de Ravine.

Cette première mondiale a été révélée hier en présence des responsables du CHD: le président, Axel Kichenin; le directeur adjoint, Jacques Fougère et le président de la commission médicale d'établissement, le docteur Patrick Dancoisne, qui ont tous souligné son caractère «exceptionnel» ainsi que son retentissement sur l'établissement.

La découverte, souligne le docteur Cartault, présente « un très grand intérêt car il existe dans le



Une découverte qui présente un très grand intérêt car il existe dans le monde d'autres maladies apparentées.

« acharnée » qui sévit dans le monde de la recherche médicale pourrait s'emparer de la trouvaille et la revendiquer...

Hervé SCHULZ

## Ravine en bref

▶ Le syndrome de Ravine. Le syndrome de Ravine est décrit, dans un article publié en juin 99 dans les Archives de pédiatrie par des spécialistes locaux, comme « une affection génétique grave (...) associant une anorexie et un fléchissement significatif de la courbe de poids (...) associée le plus souvent à des vomissements incoercibles nécessitant une prise en charge intensive à la fois pédopsychiatrique et nutritionnelle, et associée à au moins deux des cina critères suivants : un début entre 6 et 12 mois (90%), des antécédents familiaux analogues en faveur d'une transmission autosomique récessive (\*), une évolution létale vers 2 ans (45,8%), des signes neurologiques au cours de l'évolution avec des séquelles neurologiques constantes chez les survivants».

Une cartographie du génome. Dans la mesure où le gène de la maladie était totalement inconnu, il a fallu à l'équipe du docteur Cartault réaliser une cartographie de l'ensemble du génome. « 450 marqueurs ont été testés, échelonnés tous les 10 millions de paires de bases sur le génome qui en comprend 3 milliards », décrit le généticien. Ce travail « a permis d'isoler une région de 15 millions de paires de bases dans laquelle se situe un gène candidat. Ce gène code pour une protéine qui joue un rôle dans la dégradation de produits tels que des lipides au niveau des cellules cérébrales. Cette affection pourrait donc s'expliquer par une enzyme absente ou anormale. Les substances non dégradées s'accumuleraient au niveau de la cellule cérébrale jusqu'à entraîner la mort cellulaire».

Le docteur François Cartault : «La moitié de notre temps, on le passe à courir après l'argent » (photo Thierry VILLENDEUIL).

▶ L'aide de l'AFM. Le travail de recherche a été effectué grâce à un séquenceur, d'environ 1 million de francs, don de l'Association française contre les myopathies (AFM). Le conseil régional a pris en charge le salaire d'un technicien de laboratoire, tandis que réactifs et consommables ont bénéficié de fonds collectés par l'Association de lutte contre les leucodystrophies de la Réunion (Aler) et la classe de Mme Marvillier du lycée Bois-Joly-Potier du Tampon. Le docteur Cartault a travaillé en liaison avec l'Inserm (unité U393 d'Arnold Munnich) et avec les pédiatres du Groupe hospitalier Sud Réunion (Dr Renouil et Fourmaintraux) et de l'hôpital d'enfants de Saint-Denis (Dr Lesure). Il souligne aussi la coopération des familles frappées par cette affection.

▶ D'autres recherches. A la suite des résultats obtenus, un travail complémentaire est en cours « pour séquencer cette région localisée chez les malades et mettre en évidence la lésion fine du gène (mutation) à l'origine de la maladie », précise le docteur Cartault. Le généticien indique aussi la reprise de la recherche de la localisation du gène responsable du syndrome de Larsen, autre maladie rare, pour laquelle les premiers travaux avaient buté sur une « mauvaise stratégie ». Avec l'historien Prosper Eve, il cherche aussi à savoir pourquoi certaines maladies génétiques sont plus fréquentes dans le sud de l'île.

(\*) Cela signifie que les deux parents portent chacun le gène (sans être euxmêmes atteints par la maladie) et l'ont transmis tous les deux à leur enfant.