

Maladies rares

Des solutions thérapeutiques

Elles sont rares... mais nombreuses !
Les spécialistes n'en dénombrent pas moins de 7000. Et 80 % ont une origine génétique.
Pour lutter contre elles, diagnostic et thérapies progressent à pas de géant. PAR RIVA BRINET-SPIESSER

Les maladies rares touchent plus de 3 millions de Français, soit 4,5 % de la population. Elles sont nommées ainsi car elles concernent moins de 1 personne sur 2000. Elles revêtent par ailleurs une forte hétérogénéité : la majorité ne concerne que quelques patients (voire une seule famille), quand d'autres sont plus fréquentes, comme la drépanocytose (25 000 personnes en France). 7000 maladies, c'est presque autant de mutations génétiques (appelées aussi variants) possibles : 80 % des maladies rares ont une origine génétique. Un simple changement de nucléotide dans l'ADN, et une cascade de conséquences biologiques s'enchaînent. Si certains variants sont "simples" à identifier (lorsque la mutation ne concerne qu'un seul gène), d'autres sont plus complexes. "Dans les

Au sein du laboratoire Généthon, l'équipe d'Ana Buj Bello étudie des maladies génétiques rares comme la myopathie myotubulaire.



Guillaume Canaud, chercheur à l'Inserm, présente à l'hôpital Necker un traitement innovant contre le syndrome de Cloves, une maladie génétique rare causant une croissance excessive de certaines parties du corps. Le médicament BYL719 permet de freiner cette prolifération anormale et d'améliorer la vie des patients.

anomalies du développement et les déficiences intellectuelles, des milliers de gènes sont concernés. Nous n'arrivons à faire un diagnostic que chez la moitié des personnes malades", pointe Sylvie Odent, généticienne et coordinatrice d'un centre de référence Maladies rares au CHU de Rennes. Cette "impasse diagnostique" est un défi majeur. "On a des patients dont on est sûr que leur pathologie est

génétique, car plusieurs membres de la famille sont atteints, mais pour lesquels on n'arrive pas à démasquer le gène responsable ni à poser un diagnostic ferme", soupire Alexandre Belot, professeur de rhumatologie pédiatrique aux Hospices civils de Lyon.

Pourtant, l'arrivée des technologies de séquençage haut débit a révolutionné le domaine du diagnostic. Jusque-là, la

“ On a des patients dont on est sûr que la pathologie est génétique, mais on n'arrive pas à démasquer le gène responsable ni à poser un diagnostic ferme ”

recherche de mutation se concentrait surtout sur la partie codante, les exons, qui ne représentent que 1 % du génome. Les nouveaux outils, qui lisent l'intégralité du génome, permettent de diagnostiquer des maladies avec des variants introniques, situés dans des zones non codantes du génome (les introns). Longtemps considérées comme peu utiles, certaines de ces régions servent à guider l'épissage (soudure) des exons, et sont indispensables au bon fonctionnement des protéines.

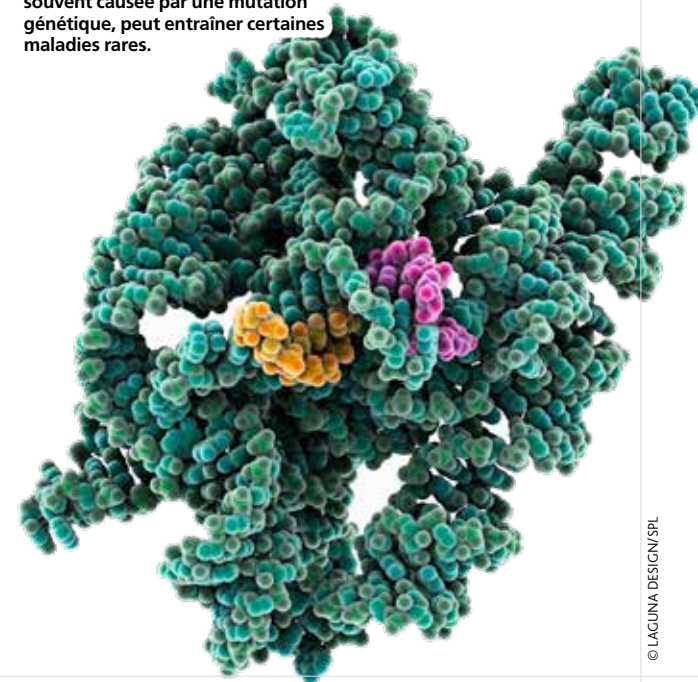
ACTIVER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Le diagnostic progresse aussi avec l'identification de nouvelles familles d'anomalies. C'est le cas des mutations dites "gain de fonction", qui augmentent la fonction de la protéine mutée, alors que l'on connaissait jusque-là

essentiellement des variants responsables d'une perte d'expression des protéines, liée à l'apparition précoce d'un codon "stop" lors de la transcription du gène. "Dans les maladies immunitaires, le gène TLR7, qui code pour un récepteur aux agents microbiens, peut avoir un variant responsable d'une perte de fonction et d'un déficit immunitaire. On a découvert à l'inverse que des mutations pouvaient activer le système inflammatoire, responsable de maladies auto-immunes comme le lupus", souligne Alexandre Belot.

Autre domaine en plein essor, celui des solutions thérapeutiques. Aujourd'hui, seules 5 % des maladies rares ont un traitement spécifique pour soulager les patients. Aussi, la recherche s'active. De nouvelles technologies ont fait grand bruit, comme celle des ciseaux moléculaires CRISPR-Cas 9 qui soulagent les malades souffrant de drépanocytose. Autre source d'espoir, la thérapie génique, qui consiste à remplacer le gène défectueux par un nouveau, en le faisant s'insérer dans le génome grâce à un vecteur viral ou

Ce modèle du ribozyme de Tetrahymena (en vert) illustre la réaction d'épissage, ou soudure de l'ARN, qui relie entre eux les fragments codants (en rose et orange). Une simple erreur dans ce processus, souvent causée par une mutation génétique, peut entraîner certaines maladies rares.



“ Dans la vie d'un médecin, cela arrive rarement de voir des traitements qui modifient à ce point l'histoire d'une maladie ”

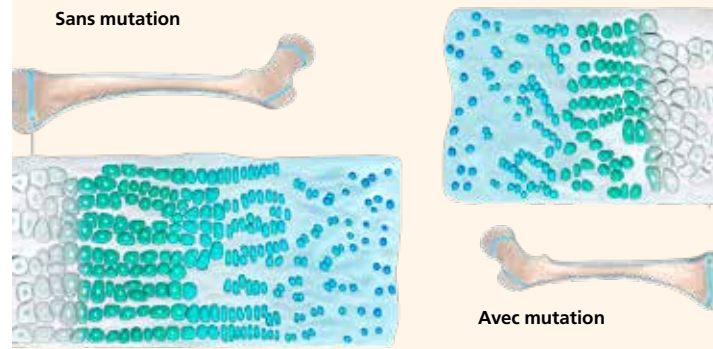
synthétique. D'autres traitements visent, non pas directement le gène, mais l'ARN messager. Ils consistent à injecter des "ARN interférents" qui bloquent l'expression de l'ARN délétère, comme dans l'oxalose, une maladie due à une accumulation de cristaux d'oxalate de calcium, conduisant à une insuffisance rénale de phase terminale. En bloquant la production de cristaux, le médicament évite aux patients les greffes de rein et de foie.

RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE

Les innovations peuvent aussi venir d'ailleurs, comme pour cet incroyable "repositionnement de médicament", en passe de bouleverser la vie des malades du syndrome de Cloves, une hypercroissance des tissus entraînant des déformations telles que le syndrome "Elephant Man". Le gène affecté dans cette maladie, PIK3CA, étant également en cause dans certains cancers, les équipes du professeur Guillaume Canaud de l'hôpital Necker ont eu l'idée d'expérimenter une molécule en cours d'essai en oncologie auprès de patients atteints du syndrome de Cloves. Les résultats sont tels que le médicament a obtenu en avril 2022 une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. En France, les patients sont traités à titre compassionnel (dérogatoire), en attendant sa validation.

D'autres maladies rares, comme l'achondroplasie, l'amyotrophie spinale et la mucoviscidose (voir ci-contre) sont devenues emblématiques de cette révolution thérapeutique en cours. ■

L'espoir



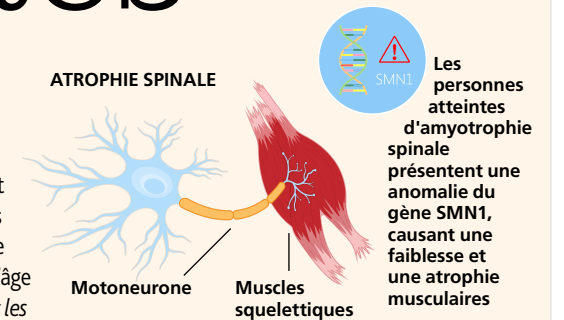
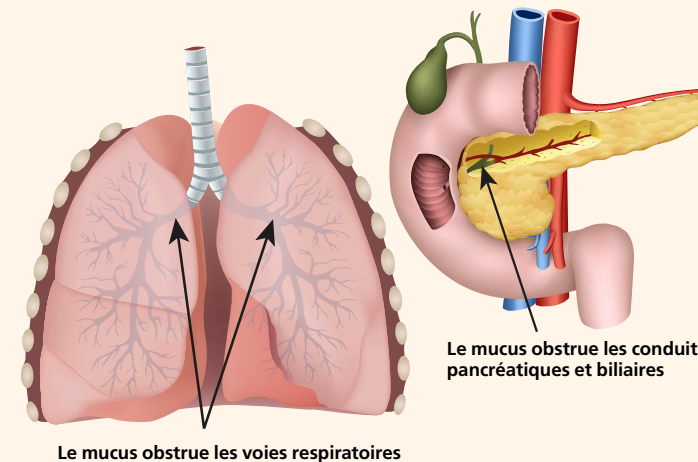
L'achondroplasie

Cette maladie est la forme de nanisme la plus courante dans le monde, elle touche 1 personne sur 20 000. Les femmes et les hommes qui en sont atteints sont de petite taille, avec des membres raccourcis. En 1994, les équipes de l'hôpital Necker identifient le gène responsable de la maladie. Il s'agit du gène FGFR3 (*Fibroblast growth factor receptor 3*), dont une simple mutation – un changement d'une base par une autre, qui survient lors de la fécondation – entraîne une phosphorylation de la protéine du même nom. "Elle devient très active et perturbe la prolifération et la différenciation cellulaire du cartilage de croissance, ce qui entraîne un défaut d'élongation des os longs", précise Laurence Legeai-Mallet, directrice de recherche affiliée à l'Inserm, qui a codécouvert le gène. Après vingt ans de recherche, un premier patient est traité avec succès grâce à un médicament (un peptide inhibant les voies moléculaires en aval de la protéine FGFR3) qui sera officiellement mis sur le marché en Europe en 2021. Et les résultats sont remarquables : les patients gagnent en moyenne 1,57 centimètre par an. Mais ce traitement, qui demande une injection sous-cutanée quotidienne, est lourd. Une autre piste prometteuse, en cours d'évaluation, porte sur une protéine qui inhibe directement le récepteur FGFR3 et pourrait, elle, être prise par voie orale comme un "simple" médicament.

en 3 pistes

La mucoviscidose

C'est la plus médiatisée des maladies génétiques. On connaît ses symptômes : une sécrétion de mucus trop épais, encombrant les poumons ou le pancréas et à l'origine de surinfections parfois mortelles. Depuis cinq ans, la mucoviscidose est entrée dans une nouvelle ère. Des trithérapies sont proposées aux malades, dès l'âge de 2 ans, entraînant une forte diminution des symptômes. "Tous les modèles montrent une augmentation de l'espérance de vie, et si décès il y a, l'âge auquel il survient recule. Dans la vie d'un médecin, cela arrive rarement de voir des traitements qui modifient à ce point l'histoire d'une maladie", s'enthousiasme Philippe Reix, médecin et chef de service pneumoallergologie pédiatrique aux Hospices civils de Lyon. La mucoviscidose, qui touche 1 nouveau-né sur 4 500 en France, est liée à une anomalie du gène codant pour la protéine CFTR (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), qui fonctionne comme un canal sur les membranes des cellules des muqueuses. La mutation la plus fréquente (Delta F508) modifie la structure de cette protéine et l'empêche de fonctionner correctement. La nouvelle thérapie, mise sur le marché en 2020, associe trois molécules qui se fixent à différents endroits de la protéine avec des effets qui s'additionnent (elles modifient, par exemple, la conformation de la protéine ou facilitent l'ouverture du canal). Mais aujourd'hui, 10 % des malades ne peuvent bénéficier de ces traitements, car ils sont porteurs d'une variation qui ne permet pas du tout la synthèse de la protéine CFTR. Pour eux, des essais de thérapie génique en phase précoce sont en cours, qui visent à intégrer dans le génome une copie du gène CFTR, sans mutation, à l'aide d'un rétrovirus.



L'amyotrophie spinale

Voici une maladie héréditaire redoutable qui touche 1 personne sur 10 000. Avant l'apparition des premiers traitements, l'espérance de vie des enfants ne dépassait pas deux ans pour les formes les plus sévères. Dans 95 % des cas, la maladie est due à une mutation du gène SMN1 (*Survival of motor neuron 1*), entraînant la mort d'un motoneurone spécifique de la moelle épinière, qui commande la contraction des muscles. Les patients voient leurs muscles fondre jusqu'à la paralysie. Un autre gène est important dans cette maladie, SMN2. Il pourrait servir de "copie de sauvegarde" au gène SMN1 pour produire la protéine manquante, mais sa capacité est réduite par la suppression du 7^e exon lors de la maturation de l'ARN. Entre 2016 et 2020, pas moins de trois traitements ont été développés pour ces malades, avec des résultats spectaculaires : une thérapie génique (qui vient remplacer le gène SMN1) et deux médicaments qui corrigent l'épissage du 7^e exon du gène SMN2. Plus ces traitements sont pris tôt, plus leur efficacité est grande. "Les enfants dépistés à la naissance et qui ont trois copies de gènes SMN2 présentent jusqu'ici un développement moteur normal, ainsi que 30 à 40 % de ceux qui ont deux copies du gène. Les autres présentent une faiblesse musculaire, mais la plupart marchent", se réjouit Laurent Servais, professeur de pathologies neuromusculaires pédiatriques à l'université d'Oxford. D'où l'importance du dépistage, obligatoire depuis le 1^{er} septembre 2025.