
GRAND ANGLE

MALADIES RARES

L'ère des traitements

Dossier réalisé par
**Françoise
Dupuy Maury**

Les maladies rares passent fréquemment sous les radars médiatiques... et même médicaux, si ce n'est peut-être la mucoviscidose ou la myopathie de Duchenne.

Et pourtant, on en dénombre plus de 6 000 qui concernent 3 millions de personnes rien que dans notre pays ! Or, ces dix dernières années, des traitements souvent innovants, et pour lesquels la France a été pionnière, ont été développés grâce à l'effort de chercheurs et de médecins, mais aussi d'associations de patients. Néanmoins, des défis restent à relever car la moitié des malades n'a toujours pas de diagnostic précis et ils ne sont que quelques milliers à être traités alors qu'ils sont plusieurs centaines de millions à en souffrir dans le monde.

« Une maladie rare est une pathologie qui touche moins de 50 personnes sur 100 000 », telle est la définition appliquée dans l'Union européenne. À l'échelle de la population française, une maladie est donc rare si elle touche moins de 34 000 personnes. C'est peu en effet au regard du million de personnes qui contractent la grippe tous les ans, ou encore des plus de 60 000 cancers du sein diagnostiqués rien qu'en 2023. Pour autant, « il n'est pas rare d'être rare ! » souligne **Ana Rath**, directrice d'Orphanet, la plateforme – coordonnée par l'Inserm – d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins, c'est-à-dire les traitements destinés à un nombre restreint de patients et dont le développement est incitatif afin d'intéresser les industriels. En effet, « avec Eurordis [une alliance européenne fondée en 1997 par cinq associations françaises de patients et qui, aujourd'hui, en regroupe plus de 1 000 issues de 74 pays, ndlr.], nous avons estimé que les maladies rares concernent entre 18 et 30 millions d'Européens et 263 à 446 millions de personnes dans le monde, soit 3,5 à 5,9 % de la population mondiale », indique-t-elle. Les malades ne sont donc pas rares, pas plus que leurs maladies, qui sont chroniques, invalidantes et souvent sévères : plus de 6 000 sont recensées à ce jour, dont environ 72 % sont d'origine génétique et 70 % apparaissent dès l'enfance. Des chiffres qui cachent des disparités. Seuls 2 % des maladies rares regroupent... près de 80 % des malades ! En miroir donc, « 98 % des pathologies rares ne comptent que quelques patients, parfois seulement deux ou trois. Cependant, il ne faut pas stratifier les maladies, souligne la directrice d'Orphanet. La rareté suffit à poser tous les problèmes qui définissent la situation des malades. Leur manque de visibilité dans les systèmes de santé,



© Jean-Yves Seguy/AFM-Téléthon

👉 Le marathon télévisé du Téléthon, créé en 1987, est organisé par l'association AFM-Téléthon à qui elle permet de recueillir des dons pour financer la recherche contre les maladies rares.

leur dispersion dans le monde, la difficulté d'avoir des masses critiques de données pour mener des recherches et la complexité de l'évaluation des traitements, notamment chez les enfants, impactent le diagnostic et la prise en charge, même s'il y a eu des avancées ces dernières années. » Enfin, une autre spécificité des maladies

rares réside dans l'implication des malades et de leurs associations dans la recherche, une démarche appelée « recherche participative ». « En la matière, l'AFM-Téléthon est clairement un moteur de l'innovation de longue date », assure Ana Rath.

En outre, selon le ministère en charge de la Santé, c'est « sous l'impulsion du mouvement associatif, [que] les maladies rares sont devenues une préoccupation de santé majeure, avec le soutien constant des pouvoirs publics » qui s'est traduit par la mise en place d'un premier Plan national maladies rares (PNMR) en 2005. Depuis, trois plans se sont succédé. Le troisième, co-coordonné par **Sylvie Odent**, cheffe du service de génétique clinique au CHU de Rennes, et **Yves Lévy**, alors président-directeur général de l'Inserm, vient

« Sous l'impulsion du mouvement associatif, les maladies rares sont devenues une préoccupation de santé majeure, avec le soutien constant des pouvoirs publics »

de s'achever. « Il avait pour objectif un diagnostic, un traitement et des innovations pour chacun, indique la médecin généticienne. Grâce à lui et aux précédents PNMR, le parcours de soins des malades s'est structuré et amélioré, les recherches se sont multipliées, certaines ayant abouti aux premiers traitements. Néanmoins, il reste du travail car seules 5 % des maladies rares ont un traitement spécifique et la moitié des malades n'a pas de diagnostic précis ; d'où la nécessité du PNMR 4. » Ce quatrième plan, coordonné par **Agnès Linglart** et **Guillaume Canaud**, chercheurs Inserm, respectivement cheffe du service d'endocrinologie et diabète de l'enfant

Ana Rath : unité de service Inserm 14

Sylvie Odent : CIC 1414 Inserm/Université de Rennes 1, Module plurithématique

Yves Lévy : unité 955 Inserm/Université Paris - Est - Créteil - Val-de-Marne, Institut Mondor de recherche biomédicale

Agnès Linglart : unité 1185 Inserm/Université Paris-Saclay, Physiologie et physiopathologie endocrinienne

Guillaume Canaud : unité 1151 Inserm/CNRS/Université Paris Cité, Institut Necker-Enfants malades

📄 S. Nguengang Wakap *et al.* *Eur J Hum Genet.*, février 2020 ; doi : 10.1038/s41431-019-0508-0

📄 sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares

à l'hôpital Bicêtre au Kremlin-Bicêtre et néphrologue à l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris, débutera courant 2024.

Un diagnostic semé d'embûches

Le constat que, pour traiter un malade, il faut savoir ce qu'il a sonne comme une lapalissade, mais obtenir le diagnostic précis d'une maladie rare est souvent un parcours du combattant. Selon l'enquête Erradiag menée en 2016, avec le soutien de l'Inserm, par l'Alliance maladies rares qui regroupe 240 associations de malades, la moitié des patients interrogés avait obtenu un diagnostic un an et demi après la survenue des premiers symptômes et un quart avait attendu plus de cinq ans. Une errance qui était en outre « genrée ». « *Il est fréquent que les femmes s'entendent dire par les médecins : "c'est dans votre tête, madame. Ce n'est pas somatique"* », illustre Clément Pimouguet, responsable des affaires scientifiques de l'Alliance. *Plus largement, lors de nos campagnes de communication, de nombreux médecins de ville – généralistes et spécialistes – assurent qu'ils n'ont pas de maladies rares dans leur patientèle. C'est peu probable, mais ils n'ont pas encore le réflexe de se dire : et si c'était une maladie rare ?* » Une question à laquelle ils peuvent mainte-

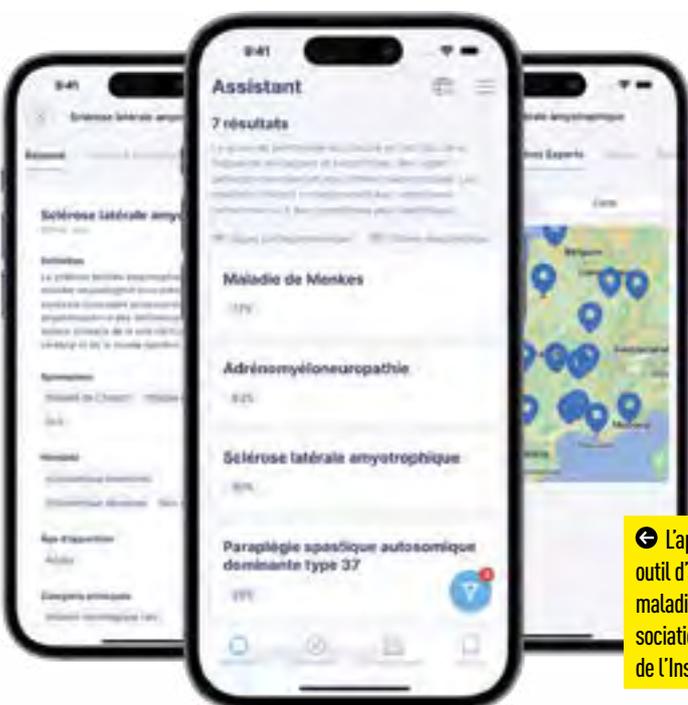
→ L'objectif du séquençage de l'ADN est de repérer les variations génétiques qui peuvent expliquer une maladie.

nant répondre grâce à l'application gratuite web et mobile RDK™ (pour *Rare Disease Knowledge*) développée par Orphanet dans le cadre d'un partenariat public-privé. En pratique, à partir des symptômes, RDK™ indique les maladies rares susceptibles d'y correspondre et surtout les coordonnées des centres experts dédiés. « *L'application s'attaque à l'errance diagnostique en mettant Orphanet dans la poche de tous les*

professionnels susceptibles de croiser un jour un patient atteint d'une maladie rare ! » résume Ana Rath. En effet, dans les centres experts, les malades sont suivis par des spécialistes, ce qui augmente la probabilité d'obtenir un diagnostic précis. Mais la démarche reste longue et n'est pas toujours couronnée de succès.

Il faut alors regarder au-delà des gènes déjà connus pour être impliqués dans une maladie grâce aux analyses d'exomes ciblés ou entiers – c'est-à-dire les séquences de l'ADN qui codent des protéines – ou de la totalité du génome. En France, depuis 2019, les plateformes Auragen pour le Sud et l'Est du territoire et Sequoia pour le Nord et l'Ouest assurent ces séquençages à très haut débit, c'est-à-dire très rapides. Or si l'obtention d'une séquence entière, en quelque sorte le texte de l'ADN, est rapide, son interprétation ne l'est pas. Il faut y repérer la faute d'orthographe, le contresens ou le mot manquant, qui a un potentiel impact sur l'apparition de la maladie, car nombre de variations ne sont pas pathogènes. Enfin, le « soupçon » doit être confirmé en laboratoire.

« *Globalement, ce processus d'accès au diagnostic génétique comprend plusieurs étapes – soumission de la demande, réalisation des analyses, validation des ré-*



← L'application RDK™ est un outil d'aide au diagnostic des maladies rares développé en association avec la base Orphanet de l'Inserm.

↳ Alliance maladies rares. Erradiag. L'errance diagnostique dans les maladies rares, février 2016

↳ RDK™ sur Internet : rdk.asweknow.com/assistant. Application disponible sur l'App Store et Google Play

L'innovation française, booster du projet Génome humain

En 1988, après le premier Téléthon, Daniel Cohen, du Centre d'étude du polymorphisme humain, rencontre Bernard Barataud, alors président de l'AFM-Téléthon. Il lui explique que pour accélérer le projet d'analyse du génome humain initié par les Américains, « *il faudrait qu'on arrive à faire de la génétique comme on fait les yaourts [dans l'industrie], c'est-à-dire avec des machines automatiques* ». Convaincue, l'association finance un laboratoire dédié à cette approche, Généthon, qui ouvre ses portes à Évry en 1990. Jean Weissenbach, qui dirigeait une équipe mixte de recherche Inserm et CNRS à l'institut Pasteur à Paris, rejoint l'aventure. Deux ans plus tard, les chercheurs français fournissent les premières cartes du génome humain à la communauté scientifique mondiale. Le *Human genome project* avait pris dix ans d'avance !

F. Dupuy-Maury. *Med Sci. (Paris)*, mai 2009 ; doi : 10.1051/medsci/2009252s5

J. Weissenbach *et al. Nature*, 29 octobre 1992 ; doi : 10.1038/359794a0

D. Cohen *et al. Nature*, 16 décembre 1993 ; doi : 10.1038/366698a0

sultats – qui sont encore trop longues », souligne Agnès Linglart. De plus, « *l'accès à ces plateformes a certes amélioré le diagnostic, mais elles sont fortement sollicitées*, complète Sylvie Odent. À terme, *il faudra sans doute que l'État en soutienne d'autres, dans diverses régions.* »

Et quand ces analyses n'aboutissent pas, le malade bascule de l'attente d'un diagnostic précis à l'impasse diagnostique. Pour répondre à ces situations, en 2018, des chercheurs européens ont uni leurs forces au travers du consortium Solve-RD, dans lequel figurent Orphanet, ainsi que les équipes Inserm de **Giovanni Stevanin** à l'Institut du cerveau et de **Gisèle Bonne** de l'Institut de myologie à Paris. « *Nous avons mis en place une plateforme de partage des exomes et des génomes qui n'ont pas abouti à un diagnostic, afin de les analyser à nouveau grâce à des recherches poussées dans la littérature scientifique*, explique la chercheuse. *À cela s'ajoutent des données fournies par les "omiques"* [c'est-à-dire par exemple

« **Le processus d'accès au diagnostic génétique comprend des étapes qui sont encore trop longues** »

l'analyse de toutes les protéines ou de tous les ARN messagers..., ndlr.]. *Enfin, pour gagner encore en rapidité, nous développons des algorithmes de réanalyse "automatique" des variants génétiques.* » Lors du premier bilan de Solve-RD en 2021, plus de 8 000 génomes et exomes avaient été analysés et 255 diagnostics génétiques avaient été posés.

Dépister dès la naissance

Enfin, en France, depuis 1972, certaines maladies bénéficient d'un diagnostic dès la naissance grâce au dépistage néonatal ou test de Guthrie. Durant 30 ans, il a ciblé quatre pathologies pédiatriques graves, détectables avec des analyses biochimiques et traitables par un médicament ou un régime alimentaire. En 2002, la mucoviscidose, une maladie qui touche surtout les systèmes respiratoire et digestif, entre dans le dispositif malgré l'absence de traitement de ses causes, « *car la prise en charge symptomatique précoce avait montré son efficacité* », explique Paola de Carli, directrice scientifique de Vaincre la Mucoviscidose, l'association qui s'était alors fortement mobilisée avec les soignants. En 2014, nouvelle évolution avec la surdité congénitale profonde, dépistée par un test fonctionnel et non biochimique. Puis, la spectrométrie de masse en tandem, une méthode qui permet d'identifier à la fois la nature et les quantités de plusieurs molécules dans un seul échantillon de sang, a ouvert le dépistage à huit autres maladies, dont sept depuis début 2023.

« *Avec 13 maladies dépistées, la France pourtant pionnière n'est aujourd'hui qu'à la vingt-deuxième place des pays*

⬇ Le test de Guthrie réalisé sur les nouveau-nés permet aujourd'hui en France le dépistage de 13 maladies rares.

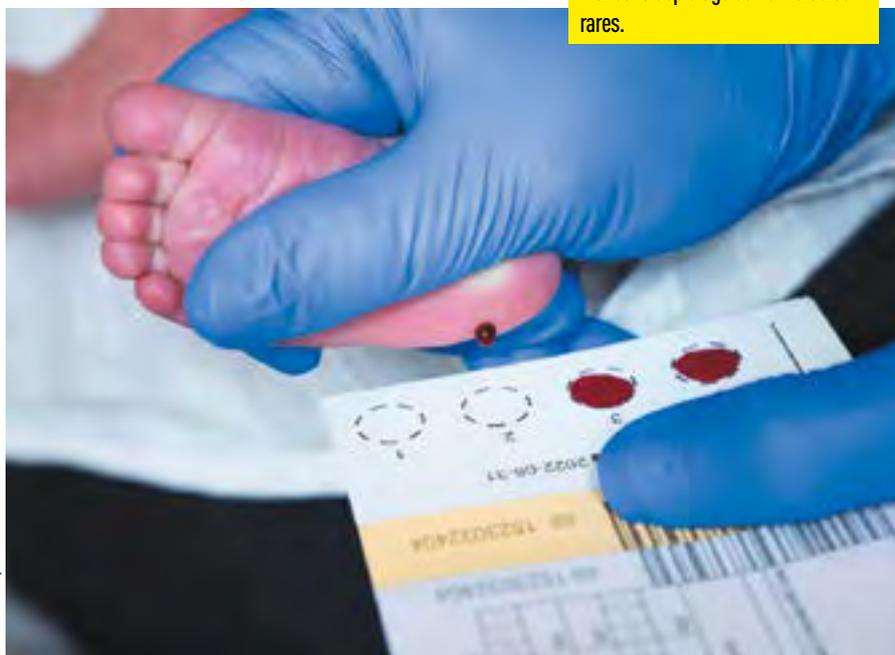
Giovanni Stevanin : unité 1127 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, Institut du cerveau

Gisèle Bonne : unité 974 Inserm/Sorbonne Université, Centre de recherche en myologie

L. Matalonga *et al. Eur J Hum Genet.*, 1^{er} juin 2021 ; doi : 10.1038/s41431-021-00852-7

D. Lagorce *et al. Eur J Hum Genet.*, 6 novembre 2023 ; doi : 10.1038/s41431-023-01486-7

B. Zurek *et al. Eur J Hum Genet.*, 1^{er} juin 2021 ; doi : 10.1038/s41431-021-00859-0





© Framastock/Adobe Stock

Depuis quelques années, l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1*, qui se manifeste par une faiblesse musculaire, connaît une véritable révolution thérapeutique avec l'arrivée de trois traitements. D'autres médicaments sont en développement pour cette maladie.

européens, loin derrière l'Italie, qui en dépiste plus de 40 », a rappelé **Barbara Girerd**, conseillère en génétique à l'hôpital universitaire Bicêtre Paris-Saclay, à l'occasion du congrès RARE 2023 de la Fondation maladies rares. Mais « la situation est en train de s'améliorer », assure **Didier Lacombe**, médecin au CHU de Bordeaux.

En effet, un nouveau tournant s'amorce avec l'autorisation des analyses génétiques par la loi de bioéthique du 4 août 2021. Une autorisation pour laquelle « il a fallu convaincre les pouvoirs publics et certains médecins », a coutume de rappeler Christian Cottet, ancien directeur général de l'AFM-Téléthon, l'association du projet pilote Dépisma. Celui-ci vise à démontrer, d'ici janvier 2025, la faisabilité du dépistage génétique de l'amyotrophie spinale (SMA), une maladie neuromusculaire pour laquelle trois traitements sont disponibles. « Les premiers résultats sont favorables, d'une part dans le sens de l'acceptabilité puisque les 81 maternités des deux régions pilotes y participent, indique Didier Lacombe. D'autre part, fin décembre, cinq nourrissons s'étaient révélés porteurs de l'anomalie génétique, ce qui est conforme à la prévalence de la SMA. Quatre bébés ont été traités entre 19 et 27 jours après leur naissance, et le cinquième, qui présente une forme moins grave, est suivi par un centre expert. » Grâce aux progrès des analyses biochimiques et à l'évaluation de la faisabilité et

de l'impact du dépistage génétique, la liste des maladies rares éligibles devrait sans doute s'élargir au regard des traitements déjà sur le marché et de ceux à venir.

Des biothérapies très prometteuses

En matière de traitements, la thérapie génique est aux avant-postes avec de multiples approches dont chercheurs, médecins et associations françaises ont contribué au développement et qui ont aujourd'hui des autorisations de mise sur le marché. Ce « sésame » permet leur prescription à tous les malades et, en France, leur potentiel remboursement par la Sécurité sociale.

Par exemple, « le développement des trois traitements de la SMA débute en 1995 avec **Judith Melki** et **Suzie Lefebvre**, chercheuses Inserm soutenues par l'AFM-Téléthon, qui identifient le gène *SMN* (pour Survival of motor neuron) codant la protéine du même nom défectueuse dans les motoneurons des malades, ces neurones qui commandent les muscles », relate Serge Braun, directeur scientifique de l'association. Plus précisément, elles en identifient deux : *SMN1* est muté chez les malades, tandis que *SMN2*, qui diffère de *SMN1* d'une seule lettre, peut être présent en plusieurs copies – jusqu'à huit – chez tout un chacun. Des études ultérieures montrent que la synthèse de la protéine *SMN* par *SMN2* est dix fois moins élevée qu'avec *SMN1*.

Pour augmenter le taux de protéine *SMN* chez les malades, deux types de thérapies géniques in vivo – où la correction est faite dans l'organisme – ont été explorées : agir sur la transcription de *SMN2* ou apporter le gène *SMN1* normal, ce qui est le cas du médicament onasemnogène abéparavec. Ce traitement est issu des travaux de **Martine Barkats**, directrice de recherche Inserm à l'Institut de myologie et à Généthon, « qui en a breveté les résultats avec le CNRS dès 2007 », souligne Serge Braun. La chercheuse a élaboré un vecteur viral – un virus rendu non pathogène – qui véhicule le gène *SMN1* normal dans l'organisme et qui est capable d'atteindre les motoneurons « malades » en passant du sang au cerveau. Aujourd'hui, « plus de 3 000 enfants dans le monde, y compris en France, ont déjà reçu ce traitement », précise Didier Lacombe.

Les deux autres thérapies disponibles, le nusinersen, un petit ARN aussi appelé « oligonucléotide antisens », et le risdiplam, une molécule chimique, ciblent une étape clé de la transcription de *SMN2* en protéine. Lorsque la « copie » à l'identique du gène (le pré-ARN messager) est épissée, c'est-à-dire débarrassée de ses parties non codantes, ils empêchent une des séquences

Barbara Girerd : hôpital universitaire Bicêtre Paris-Saclay

Didier Lacombe : unité 1211 Inserm/Université de Bordeaux, Maladies rares : génétique et métabolisme

Judith Melki : unité AA95 Inserm/Université Paris-Saclay, Maladies et hormones du système nerveux

Suzie Lefebvre : unité 1124 Inserm/Université Paris Cité, Toxicité environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs

Martine Barkats : unité 974 Inserm/Sorbonne Université, Centre de recherche en myologie

Article L1411-6-1 de la loi de bioéthique du 4 août 2021 du Code de la santé publique

S. Lefebvre *et al. Cell*, 13 janvier 1995 ; doi : 10.1016/0092-8674(95)90460-3

S. Duque *et al. Mol Ther.*, juillet 2009 ; doi : 10.1038/mt.2009.71

S. Benkhelifa-Ziyat *et al. Mol Ther.*, février 2013 ; doi : 10.1038/mt.2012.261



© Loïc Trujillo - Vaincre la Mucoviscidose

➔ La généralisation de l'accès à une trithérapie innovante pour la mucoviscidose est officielle en France depuis 2022.

codantes d'être éliminée avec. L'ARN messager issu de *SMN2* étant alors « entier », il permet la synthèse de la protéine normale. En revanche, ces médicaments étant dégradés progressivement par l'organisme, ils sont administrés régulièrement, alors que l'onasemnogène abéparavec ne nécessite qu'une injection car le gène « médicamenteux » s'implante a priori à vie dans le

Alain Fischer : unité 1163 Inserm/Université Paris Cité, Institut Imagine

Marina Cavazzana : unité 1163 Inserm/Université Paris Cité, Institut Imagine ; CIC 1416 Inserm/Hôpital Necker-Enfants malades

Salima Hacein Bay Abina : unité 1267 Inserm/Université Paris Cité/CNRS, Unité de technologies chimiques et biologiques pour la santé

Philippe Leboulch : CEA, Institut François-Jacob

Nathalie Cartier : unité 1127 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, Institut du cerveau

Patrick Aubourg : hôpital du Kremlin-Bicêtre, Université Paris-Saclay

↗ M. Cavazzana-Catvo *et al. Science*, 28 avril 2000 ; doi : 10.1126/science.288.5466.669

↗ E. Magrin *et al. Nat Med.*, janvier 2022 ; doi : 10.1038/s41591-021-01650-w

↗ N. Cartier *et al. Science*, 6 novembre 2009 ; doi : 10.1126/science.1171242

↗ A. Magnani *et al. Nat Med.*, janvier 2022 ; doi : 10.1038/s41591-021-01641-x

↗ L. D'Antiga *et al. N Engl J Med.*, 17 août 2023 ; doi : 10.1056/NEJMoa2214084

↗ C. Vignal-Clermont *et al. Am J Ophthalmol.*, mai 2023 ; doi : 10.1016/j.ajo.2022.11.026

↗ C. M. Zaidman *et al. Ann Neurol.*, novembre 2023 ; doi : 10.1002/ana.26755

noyau des cellules. Enfin, les évaluations des trois traitements montrent que plus ils sont donnés tôt, idéalement avant l'apparition des symptômes, plus ils sont efficaces ; d'où l'importance du dépistage néonatal. Sont également issus des laboratoires français le bétibéglogène autotemcel pour la bêta-thalassémie, le lovotibéglogène autotemcel, pour la drépanocytose, deux pathologies de l'hémoglobine, et l'elivaldogène autotemcel pour l'adrénoleucodystrophie cérébrale liée à l'X, une maladie neurodégénérative. Ce sont des thérapies géniques ex vivo. Des cellules souches du sang prélevées au malade sont génétiquement corrigées en laboratoire en apportant le gène normal, toujours grâce à un vecteur viral. Puis elles lui sont réinjectées dans le sang, d'où elles rejoignent la moelle épinière qui fabrique alors de nouvelles cellules – globules rouges, cellules immunitaires, plaquettes – saines.

Cette approche est directement issue des travaux menés dès les années 1990 par **Alain Fischer**, **Marina Cavazzana** et **Salima Hacein Bay Abina**, à l'hôpital Necker à Paris, qui ont abouti à une première mondiale, toutes thérapies géniques confondues : la guérison des enfants atteints du déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X (DICSX) aussi appelés « bébés-bulles » car ils devaient vivre en milieu stérile, loin de tous pathogènes. Outre la faisabilité et l'efficacité de la thé-

rapie génique, « cela a aussi montré les limites des vecteurs viraux de première génération : une leucémie s'est déclarée chez quatre enfants, dont un en est décédé. Ces vecteurs ont donc été modifiés pour les trois traitements actuels, dont toutes les premières évaluations chez les malades ont été faites dans le service Biothérapies et thérapies innovantes que je dirige à l'hôpital Necker », rappelle Marina Cavazzana. C'est sur ces bases que **Philippe Leboulch**, qui partage son temps entre son équipe Inserm-CEA et l'université Harvard aux États-Unis, et qui a fondé la start-up Genetix Pharmaceuticals, devenue Bluebird bio, a développé les traitements pour les maladies de l'hémoglobine. Celui pour l'adrénoleucodystrophie a quant à lui été mis au point par **Nathalie Cartier** et **Patrick Aubourg**, pédiatres et chercheurs, puis évalué chez des patients à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul à Paris, la poursuite du développement ayant été confiée à Bluebird bio. Compte tenu de leur efficacité, ce traitement et celui de la bêta-thalassémie ont reçu une autorisation de mise sur le marché européenne respectivement en 2021 et en 2019. Mais n'ayant pas trouvé d'accord financier avec les États membres, Bluebird bio ne les commercialise pas en Europe, au grand dam de l'Association européenne contre les leucodystrophies et de l'AFM-Téléthon, qui avaient soutenu leur développement.

Aujourd'hui, des équipes françaises continuent à apporter la preuve de l'intérêt de ce type de traitements pour bien d'autres pathologies – le syndrome de Wiskott-Aldrich, une maladie rare du système immunitaire, celui de Crigler-Najjar, une pathologie du foie, la neuropathie optique de Leber, une maladie des yeux, la myopathie de Duchenne... –, qui pourraient donc être proposés à encore plus de patients dans les années à venir.

Des molécules de synthèse bénéfiques aussi

Si pour contrer une anomalie génétique, la thérapie génique semble idéale, l'approche pharmacologique, certes plus classique, est aussi efficace comme en témoigne la trithérapie élexacaftor/ivacaftor/tezacaftor pour la mucoviscidose. Cette maladie est due à plus de 2 000 mutations du gène *CFTR*. Développée pour la mutation la plus fréquente, la trithérapie a récemment bénéficié aux États-Unis

de l'élargissement de son autorisation de mise sur le marché à 177 autres mutations. « Or, en France, nous sommes allés plus loin. Grâce à la banque d'échantillons biologiques de malades que finance l'association à l'hôpital Necker, l'équipe d'Isabelle Sermet-Gaudelus a démontré que la trithérapie est efficace sur un plus grand nombre de mutations, complète la directrice scientifique de Vaincre la Mucoviscidose. Puis, 84 malades très atteints et qui présentent des mutations rares ont été traités dans une étude élaborée par les médecins et l'association, grâce au cadre de prescription compassionnelle. » Ce dispositif réglementaire unique au monde permet aux médecins de prescrire, pour une pathologie grave, rare et/ou invalidante dont le traitement est urgent, un médicament autorisé ou en cours de développement pour une autre maladie. « Après 4 à 6 semaines de traitement, la trithérapie s'est révélée efficace chez 45 malades avec une amélioration des symptômes ; un n'avait plus besoin de transplantation pulmonaire, indique Pierre-Régis Burgel de l'hôpital Cochin. En outre, chez ces malades, 28 mutations ne font pas partie des 177 de l'autorisation de mise sur le marché américaine. »

L'intérêt de la prescription compassionnelle

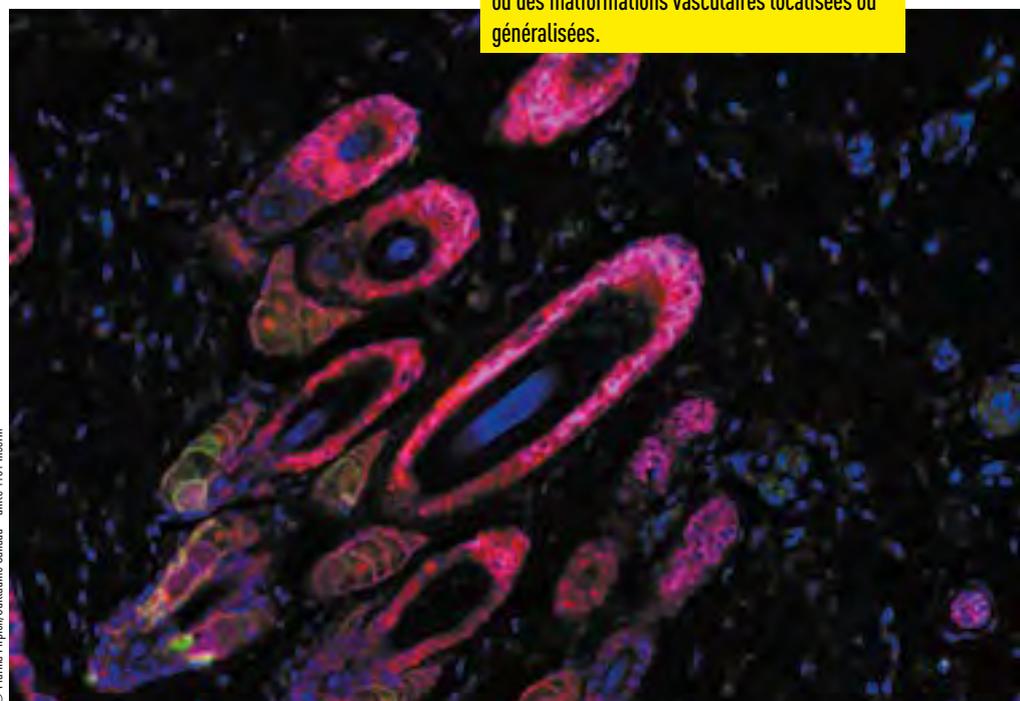
Au vu de ces résultats, en juin dernier, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a étendu la prescription compassionnelle à tous les malades âgés de plus de 6 ans. « Reste à savoir maintenant si le laboratoire propriétaire du traitement demandera l'extension de l'autorisation de mise sur le marché européenne correspondant à ces larges critères », reconnaît Paola de Carli. L'accès compassionnel a aussi contribué à la découverte par Guillaume Canaud d'un traitement du syndrome de Cloves. Cette hypercroissance de divers tissus et

organes qui conduit à des déformations parfois létales est due à des mutations du gène *PIK3CA* qui « suractive » les cellules et qui est aussi impliqué dans des cancers. « En 2015, faute de pouvoir soulager un jeune adulte très sévèrement atteint notamment au niveau des reins, j'ai recherché si des molécules ciblant *PIK3CA* était développées en oncologie, relate le néphrologue. Le *BYL719* de Novartis était le plus "avancé", les essais cliniques dans le cancer du sein ayant débuté. L'ANSM a donné son accord pour une prescription compassionnelle de la molécule que Novartis a accepté de fournir. À peine 15 jours après le début du traitement, à raison d'un comprimé quotidien, le malade ressentait déjà des effets bénéfiques : perte de poids, diminution de la fatigue. » Guillaume Canaud crée alors son équipe de recherche et met au point le premier modèle murin de cette pathologie. En parallèle, l'évolution du malade étant positive, il en traite 18 autres, sévèrement atteints, avec succès aussi. En 2018, les résultats sont publiés et tout s'accélère. Les sollicitations de patients et de médecins du monde entier arrivent à l'hôpital Necker. Le nombre de malades traités augmente. Novartis et le néphrologue élaborent alors un dossier avec toutes les données des 37 premiers malades trai-

tés que le laboratoire présente mi-2019 à l'Agence européenne des médicaments et à son équivalente américaine, la FDA (pour *Food and drug administration*). En avril 2022, l'autorisation de mise sur le marché américaine pour le syndrome de Cloves est accordée au *BYL719*. Et faute d'autorisation européenne, « en France, nous continuons à prescrire le traitement grâce à l'accès compassionnel », précise Guillaume Canaud.

Autre exemple de médicament repositionné, c'est-à-dire développé pour une maladie et efficace sur une autre, le propranolol. En 2006, Christine Léauté-Labrèze, dermatologue pédiatrique au CHU de Bordeaux, administre ce bêta-bloquant très courant à un enfant pour traiter ses troubles cardiaques sévères. Or, ce nourrisson avait aussi un hémangiome, une tumeur rare de la peau, qui s'est mise à régresser dès le jour suivant le début du traitement pour le cœur... Quelques semaines plus tard, la pédiatre observe le même effet chez un autre enfant au profil

📌 Co-marquages de peau de souris exprimant une mutation du gène *PIK3CA*. Les syndromes hypertrophiques liés à ce gène (appelés syndromes d'hypercroissance dysharmonieuse) sont une famille de pathologies caractérisées par des hypertrophies tissulaires et des tumeurs ou des malformations vasculaires localisées ou généralisées.



Isabelle Sermet-Gaudelus : unité 1151 Inserm/CNRS/ Université Paris Cité, Institut Necker-Enfants malades

Pierre-Régis Burgel : unité 1016 Inserm/Université Paris Cité, Institut Cochin

Christine Léauté-Labrèze : unité 1312 Inserm/ Université de Bordeaux, Institut d'oncologie de Bordeaux

📄 P. R. Burgel *et al.* *Eur Respir J.*, 16 février 2023 ; doi : 10.1183/13993003.02437-2022

📄 Q. Venot *et al.* *Nature*, juin 2018 ; doi : 10.1038/s41586-018-0217-9

Périgénoméd : le dépistage néonatal génétique à grande échelle

Séquencer le génome humain est rapide et de moins en moins coûteux, ce qui rend envisageable le dépistage néonatal de plusieurs maladies à la fois ; un dépistage en cours d'évaluation dans le monde. En France, la question est étudiée depuis 2020 par le projet Périgénoméd (pour *Perinatal genomic medicine*) coordonné par **Laurence Faivre** du CHU de Dijon. En matière d'acceptabilité sociale, les premiers résultats présentés au congrès RARE 2023 indiquent que la majorité des professionnels de santé et des futurs ou jeunes parents est favorable à un élargissement du dépistage, y compris avec le séquençage génétique. Le projet doit maintenant établir une liste de gènes qui pourraient être dépistés selon divers critères, comme par exemple l'âge d'apparition des symptômes et/ou la disponibilité de traitements ou d'une prise en charge, mais aussi les impacts psychosociaux potentiels d'une telle information, ou encore l'organisation pratique. Une fois ces questions résolues, ce dépistage pourrait commencer à être évalué début 2025.

Laurence Faivre : unité 1231 Inserm/Université de Bourgogne, Centre de médecine translationnelle et moléculaire

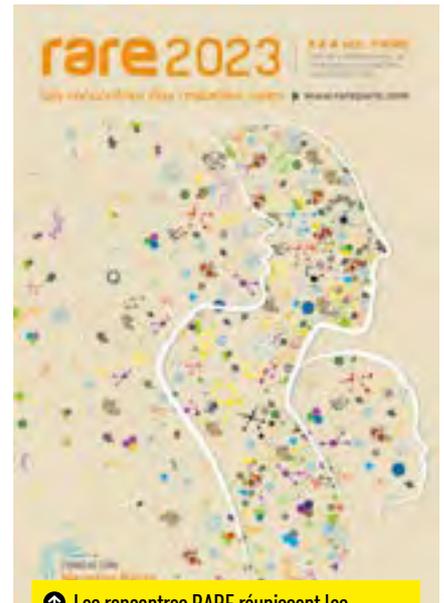
identique. Neuf jeunes malades seront alors traités avec succès et les résultats publiés en 2008. En 2014, le propranolol a reçu une autorisation de mise sur le marché pour l'hémangiome infantile dont il est depuis le traitement de première intention.

Les défis de demain

Ces thérapies abouties montrent que les maladies rares sont entrées dans l'ère des traitements, mais les spécialistes l'assurent, tout n'est pas résolu, voire de nouvelles questions se posent.

C'est le cas par exemple des réactions immunitaires qui limitent la thérapie génique. Lorsque notre système immunitaire rencontre un virus pour la première fois, non seulement il le détruit, mais il en mémorise les caractéristiques au cas où l'intrus se représenterait. C'est le principe de la vaccination. Bilan : les thérapies géniques, qui nécessitent que le gène thérapeutique soit véhiculé par un vecteur viral, ne s'adressent qu'aux malades qui n'ont jamais croisé le virus utilisé. Un frein en passe d'être levé.

Sébastien Lacroix-Desmazes, du Centre de recherche des Cordeliers à Paris, et **Federico Mingozi**, directeur de recherche Inserm à Généthon, ont réussi à museler temporairement le système immunitaire de souris grâce à l'imlifidase, déjà administrée pour éviter le rejet des greffes rénales*. L'enjeu est tel que Sarepta therapeutics, AskBio et Généthon ont passé des accords avec le laboratoire propriétaire de la molécule afin de la développer comme traitement préalable aux thérapies géniques. Plus largement, repositionner un médicament permet un développement plus « rapide » des traitements car les effets indésirables et le devenir dans l'organisme sont connus. Ces analyses n'ont donc pas besoin d'être faites à nouveau ; un gain de temps et d'argent qui pourrait être salutaire notamment pour les maladies ultrarares qui peinent à intéresser les industriels. C'est dans cet esprit que travaillent Guillaume Canaud et **Laurent Guibaud**, radiologue à l'Hôpital femme-mère-enfant de Bron. « *Plutôt que de tester au hasard des médicaments, ce qui aboutit*



Les rencontres RARE réunissent les acteurs de la communauté maladies rares et offrent un espace de réflexion centré sur la recherche dans toutes les dimensions du parcours du patient.

© Fondation maladies rares

rarement, nous identifions le mécanisme délétère induit par les mutations d'un gène, puis nous recherchons des molécules déjà développées en cancérologie qui agissent sur ce même mécanisme, explique le néphrologue. Nous venons ainsi d'évaluer avec succès chez des malades atteints d'une malformation artérioveineuse rare un traitement qui sera publié sous peu. » Cibler un mécanisme biologique est aussi l'approche retenue par le consortium européen Dreams financé par Horizon Europe et coordonné par I-Stem, le laboratoire Inserm - Université d'Évry-Val d'Essonne -

*Voir Magazine de l'Inserm n° 57, Grand angle, « Le sang. Soigner ses maladies et plus encore », p. 24-35

Sébastien Lacroix-Desmazes : unité 1138 Inserm/Université Paris Cité/Sorbonne Université, Centre de recherche des Cordeliers

Federico Mingozi : unité 951 Inserm/Université d'Évry, Approches génétiques intégrées de découvertes thérapeutiques pour les maladies rares

Laurent Guibaud : Hôpital femme-mère-enfant, Bron

C. Léauté-Labrèze *et al. N Engl J Med*, 12 juin 2008 ; doi : 10.1056/NEJMc0708819

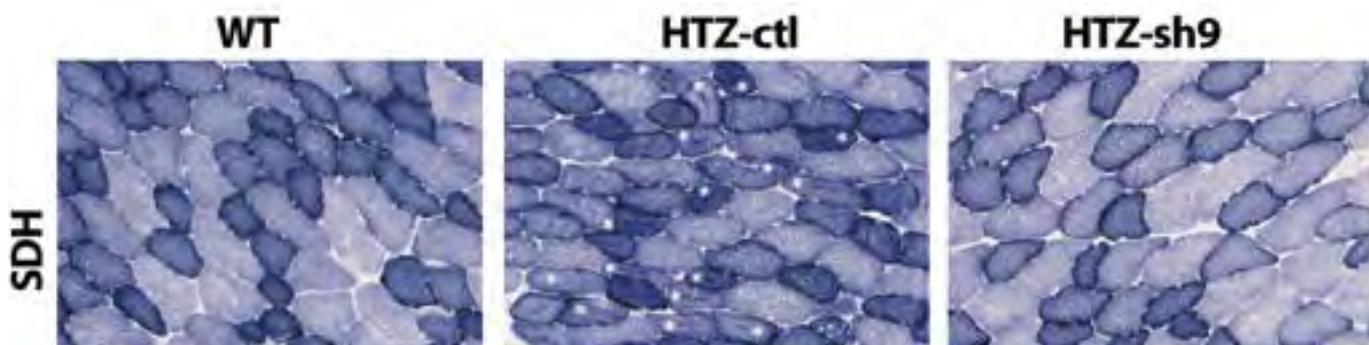
M. Bou-Jaoudeh *et al. Haematologica*, 1^{er} mai 2023 ; doi : 10.3324/haematol.2022.281895

C. Leborgne *et al. Nat Med*, juillet 2020 ; doi : 10.1038/s41591-020-0911-7

Hansa Biopharma : hansabiopharma.com/our-pipeline-and-products/pipeline

Marquage des flux autophagiques dans des cellules musculaires traitées par un inducteur de l'autophagie (projet Dreams)

© Emille Peltier pour I-Stem



➔ Marquage de muscles de souris saines (WT), malades (HTZ-ctl) et traitées (HTZ-sh9). Les astérisques indiquent les fibres présentant des accumulations centrales anormales, dans la myopathie centronucléaire dominante.

AFM-Téléthon spécialisé dans les cellules souches, et Kantify, une biotech axée sur le développement de médicaments grâce à l'intelligence artificielle. Très schématiquement, « 3 500 médicaments vont être testés sur les modèles cellulaires de cinq maladies neuromusculaires afin d'identifier ceux qui sont efficaces sur deux mécanismes biologiques communs. L'un des processus biologiques ciblé dans ce projet est l'autophagie. Dans Dreams, les chercheurs stimuleront pharmacologiquement ce mécanisme qui permet aux cellules d'éliminer et de recycler leurs constituants inutiles, défectueux ou toxiques. Une fois le criblage effectué, un algorithme "nourri" avec ces données nouvelles et celles connues de ces molécules et de ces pathologies prédira comment ces médicaments agissent sur telle ou telle maladie, explique **Xavier Nissan**, chercheur à I-Stem et responsable scientifique du projet. L'objectif est triple : trouver les médicaments les plus efficaces et qui ont le moins d'effets secondaires pour ces cinq maladies, identifier d'autres pathologies sur lesquelles ils pourraient agir, puis développer des molécules entièrement nouvelles. »

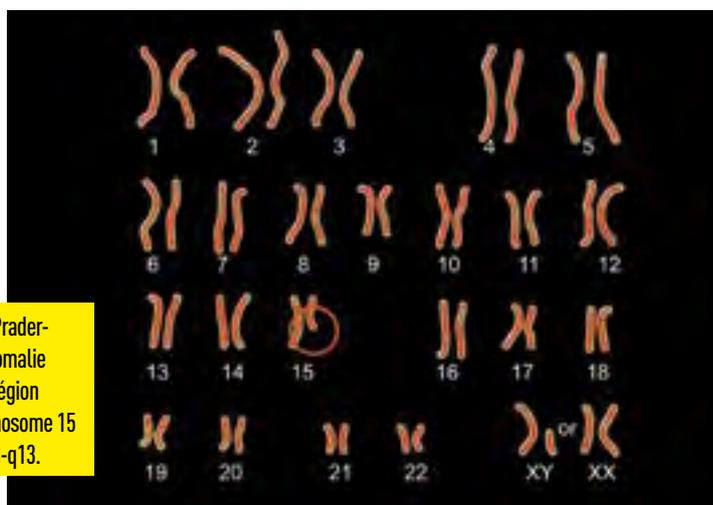
Main dans la main avec les associations

Un autre défi consiste à développer de nouvelles approches de thérapie génique par exemple avec les petits ARN inter-

férents (siRNA pour *small interfering RNA*). « Ils peuvent réduire au silence uniquement les ARN issus de la copie mutée du gène, tout en épargnant ceux de la version normale, ce qui permet de préserver la synthèse de la protéine saine », explique **Marc Bitoun** du Centre de recherche en myologie. Une spécificité dont il a montré l'intérêt pour la myopathie centronucléaire dominante et que l'équipe étudie maintenant pour le syndrome PACS1 (*Phosphofurin acidic cluster sorting protein 1*) ou Schuurs-Hoeijmakers, une pathologie du neurodéveloppement. Un choix qui ne tient pas au

hasard. « Afin de proposer cette approche à d'autres maladies, nous avons contacté la Fondation maladies rares, qui nous a mis en relation avec l'association française Syndrome PACS1 Schuurs-Hoeijmakers, qui, de son côté, cherchait des équipes pour travailler sur sa pathologie, relate Marc Bitoun. Au-delà de l'enjeu scientifique, ce qui est très intéressant est que malgré la rareté du syndrome – 250 malades ont été diagnostiqués dans le monde –, la fondation américaine PACS1 a mis en place tout ce qu'il faut pour aller du laboratoire aux patients en soutenant des

« Un algorithme "nourri" avec ces données nouvelles et celles connues de ces molécules et de ces pathologies prédira comment ces médicaments agissent sur telle ou telle maladie »



➔ Le syndrome de Prader-Willi est dû à une anomalie génétique dans une région particulière du chromosome 15 appelée région 15q11-q13.

Xavier Nissan : unité 861 Inserm/Université d'Évry-Val d'Essonne/Genopole d'Évry, Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques

Marc Bitoun : unité 974 Inserm/Sorbonne Université, Centre de recherche en myologie

S. Dudhal et al. *Mol Ther Nucleic Acids*, 13 août 2022 ; doi : 10.1016/j.omtn.2022.08.016

recherches pour comprendre les mécanismes altérés, développer des modèles animaux afin de tester des approches thérapeutiques et identifier des paramètres d'efficacité. C'est un modèle d'implication des malades, gage sans doute de la réussite future des recherches menées. »

Un constat mis en œuvre par le Programme commun européen sur les maladies rares (European joint programme on rare diseases), coordonné par l'Inserm, qui vise à créer un environnement favorable à la recherche et qui inclut justement des fondations et des associations de patients aux côtés des chercheurs, des agences de financement et des hôpitaux. Dans le même ordre d'idée, « dans le cadre du consortium européen de coordination et d'action de soutien à la recherche sur les maladies rares (Erica), Orphanet et l'ONG lyonnaise Mapi Research Trust ont construit avec les associations et les experts une base de données qui regroupe les mesures de résultats centrés sur le patient, indique Ana Rath. L'objectif est que les évaluations des traitements tiennent compte de ce qui impacte vraiment la vie des malades. »

« La recherche participative ouvre aussi la voie à l'exploration d'autres questions scientifiques y compris en sciences humaines et sociales longtemps sous-estimées malgré les réponses qu'elles apportent », estime Laura Benkemoun, conseillère recherche auprès des associations à la Fondation maladies rares. Par exemple, l'étude Coord-Prader a défini un dispositif qui vise à ce que les adultes atteints du syndrome de Prader-Willi aient un parcours de vie approprié. « Ce syndrome fait partie des handicaps rares car il présente des niveaux de complexité supplémentaires. En effet, il se traduit par une envie permanente de manger, une certaine lenteur et des difficultés à gérer les émotions qui se manifestent par des crises parfois violentes dirigées contre le malade ou les autres, à l'origine d'exclusion des structures de vie et/ou de travail des adultes, explique Marie-Chantal Hennerick, à l'initiative de l'étude et cor-



➔ Pour vivre le mieux possible avec une maladie rare, de nombreux patients s'appuient sur des groupes où ils rencontrent d'autres malades. Ces échanges peuvent aussi les aider à franchir le cap de la guérison et à devenir ainsi d'anciens malades.

respondante Île-de-France de l'association Prader-Willi France. Durant deux ans, 15 adultes ont bénéficié d'une coordination renforcée assurée par Sophie Alassimone de l'Équipe relais handicaps rares d'Île-de-France. Cela a montré que pour être acteurs de leur projet de vie, ces patients ont besoin de l'écoute d'un coordinateur formé à ce syndrome et qui a aussi apporté son soutien à la famille, aux professionnels de l'accompagnement et aux institutionnels. Au terme de la recherche, 10 jeunes étaient stabilisés, dont 8 étaient apaisés, et les 2 qui étaient en rupture de parcours de vie ne l'étaient plus. » Au vu de ces résultats, l'Agence régionale de santé Île-de-France pourrait inclure ce dispositif dans l'équipe support dédiée au syndrome qu'elle va financer.

Penser l'accompagnement dans sa globalité

Par ailleurs, qui dit traitements, dit aussi parfois changement radical de vie. La recherche Revivre copilotée par **Élise Ricadat**, maîtresse de conférences en psychologie clinique, et **Céline Lefève**, professeure de philosophie de la médecine à l'Institut de la personne à Paris, s'intéresse aux difficultés psychosociales de certains adultes qui bénéficient de la

greffe de cellules souches du sang pour la drépanocytose ou de la trithérapie pour la mucoviscidose. « Nous avons été sollicités par Vaincre la Mucoviscidose, via la Fondation maladies rares, et par l'équipe d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis, qui avaient observé ce phénomène. En effet, la guérison "médicale" est certes souvent vécue comme une renaissance, mais le passage du statut de malade à celui d'ancien malade vient aussi

« La recherche participative ouvre aussi la voie à l'exploration d'autres questions scientifiques »

bouleverser l'identité et demande de se redéfinir, ce qui constitue une épreuve pour certains, explique la philosophe. Désormais, surgit une nouvelle logique du soin : la médecine doit accompagner des vies délivrées de la maladie, mais construites autour d'elle et fragilisées par elle. L'objectif de l'étude est de déterminer, avec les patients traités, les associations et les médecins, les besoins et les moyens pour construire des dispositifs et réseaux d'accompagnement global, spécifiques à chacune de ces maladies, où la médecine n'est pas le seul soin. »

Enfin, la recherche participative est aussi au cœur du réseau Vision (pour Initiative interdisciplinaire pour la santé de l'interface neuroérotinienne) coordonné par **Stéphane Chavanas**, du Centre de neuroimagerie de Toulouse, pour les

Élise Ricadat : unité 988 Inserm/CNRS/Université Paris Cité, Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale et société

Céline Lefève : université Paris Cité, laboratoire Sphère

Stéphane Chavanas : unité 1214 Inserm/Université Toulouse III - Paul-Sabatier, Toulouse neuroimaging center

neuropathies optiques héréditaires, des maladies dégénératives de la rétine et du nerf optique. Cette approche multidisciplinaire vise à étudier toutes les composantes cliniques, psychosociologiques et biologiques par l'imagerie et la modélisation de la maladie. « *L'association Ouvrir les yeux et les malades sont partenaires à part entière du réseau car on a besoin de leurs connaissances pour coconstruire notre démarche scientifique*, explique le chercheur Inserm. *Eux seuls savent ce qu'ils voient et comment. Nous allons donc déterminer ensemble comment stimuler la vision pour les études d'imagerie cérébrale. De même, ils*

« **Il est important que les malades soient impliqués dans la recherche, le développement des traitements et même leur évaluation par les agences réglementaires** »

apporteront leur expertise aux psychosociologues afin d'affiner les questionnaires pour comprendre le fardeau de la maladie et l'impact psychologique de la perte de la vision, en fonction de chaque malade, et donner aux médecins par exemple des clés pour l'annonce diagnostique. » Une démarche soutenue bien sûr par Maryse Leleu, présidente d'Ouvrir les yeux. « *Il est important que les malades soient impliqués dans la recherche, le développement des*

traitements et même leur évaluation par les agences réglementaires, souligne-t-elle. *En la matière, nous avons dû nous battre pour que le médicament idébénone, qui a certes une efficacité variable selon les personnes, continue d'être remboursé. Il faut comprendre que passer de 1/50^e d'acuité*

visuelle à 1/20^e, ça peut paraître de minuscule à un peu moins minuscule, mais ça change énormément le quotidien ! »

Ces exemples illustrent le rôle indispensable qu'ont joué et que continuent à jouer les patients et leurs associations aux côtés des chercheurs et des médecins dans l'amélioration du diagnostic et des prises en charge, la disponibilité des premiers traitements, la multiplication des pistes thérapeutiques... De fait, les maladies rares sont enfin sorties de leur ornière. Néanmoins, on parle de plus de 6 000 pathologies dont le nombre augmente chaque année et dont la complexité ne se dément pas. D'autres innovations sont donc encore nécessaires pour répondre aux besoins de toutes. ■

ERRATUM

Une erreur s'est glissée dans la signature du Grand angle « Vieillessement : Et si on pouvait l'inverser ? » du numéro 58 du *Magazine de l'Inserm* (octobre 2023). Le Grand angle a en effet été réalisé par Kheira Bettayeb. Merci à elle pour ce travail !

⬇ Environ 1 000 personnes étaient réunies pour la marche des maladies rares organisée le 9 décembre 2023 à Paris à l'occasion du Téléthon.

