

# Etat de l'art dans le domaine des maladies rares

LES FRONTIÈRES  
DE LA SCIENCE

Les maladies rares représentent des « phénotypes extrêmes » qui contribuent à la compréhension de mécanismes physiologiques et physiopathologiques utiles à l'élaboration de traitements pour des maladies plus communes.

De telles opportunités expliquent que la recherche thérapeutique bénéficie d'une collaboration renouvelée entre le milieu académique et l'industrie, susceptible de déboucher sur des réussites industrielles spectaculaires, mais aussi et surtout sur un bénéfice notable pour les patients traités.

Par le Professeur Alain FISCHER \*

## DÉFINITION ET CONSTAT

Les maladies rares sont définies par une prévalence inférieure à 1 cas pour 2 000 personnes. Ces maladies sont extrêmement nombreuses (un nombre estimé entre 5 000 et 7 000). Elles affectent 3 millions d'individus en France, soit 3 à 4 % de la population. Par définition, elles concernent tous les domaines de la médecine, ce qui en rend l'étude d'autant plus complexe. Le caractère rare, à l'échelle individuelle, de chacune de ces maladies rend compte du fait que leur connaissance reste encore souvent limitée, que ce soit en ce qui concerne la description précise de leurs symptômes, de leurs marqueurs diagnostiques, la compréhension du mécanisme de ces maladies et, *a fortiori*, du développement de thérapeutiques.

Trop souvent, les conséquences de ces maladies sont sévères : mise en jeu du pronostic vital, chronicité de l'atteinte tout au long de la vie des patients et s'accompagnant de lourds handicaps, retentissement sur la vie familiale et, bien sûr, enjeux de société et éco-

nomiques. Au-delà du faible niveau de connaissances scientifiques sur ces maladies, il est difficile de rendre chaque médecin compétent à l'égard de cette myriade de pathologies, ce qui complique les conditions du diagnostic, encore trop souvent source d'« errance diagnostique ». Ce constat a conduit les malades eux-mêmes, leurs familles et les associations qu'ils ont créées à militer auprès des instances gouvernementales pour exprimer le fort besoin de prise en considération de ces maladies. D'une certaine façon, le besoin social a émergé avant que naisse une mobilisation scientifique et médicale. Cette mobilisation a progressivement produit ses effets :

- A l'échelle internationale : aux Etats-Unis et au Japon, puis en Europe, avec la création d'un statut de médicaments orphelins ayant un effet incitatif sur la recherche industrielle pour le développement de médicaments susceptibles de traiter les maladies rares ;

\* Unité d'Immunologie et d'Hématologie Pédiatriques, Unité INSERM 768 « Développement normal et pathologique du système immunitaire », Institut IMAGINE.

- A l'échelle de la France, une série d'initiatives gouvernementales ont été prises tant en ce qui concerne la recherche que la prise en charge des malades et leur accompagnement, avec la création, en 2001, du groupement d'intérêt scientifique sur les maladies rares, et celle, en 2005, d'un centre de référence maladies rares dans le cadre du premier plan « maladies rares », lequel a été suivi d'un second. En parallèle, une action très importante d'information sur ces maladies s'est traduite par l'initiative « Orphanet ».

## DES OPPORTUNITÉS

Ce contexte politique, d'une part, et les développements scientifiques, d'autre part, offrent aujourd'hui un cadre favorable à l'acquisition de connaissances sur les maladies rares. En tout premier lieu, les développements d'outils modernes de génomique (séquençage de l'ADN à haut débit), combinés aux moyens modernes de la biologie, de la médecine et de l'épidémiologie, permettent d'identifier rapidement les bases génétiques et moléculaires de beaucoup de ces maladies rares et de proposer de nouveaux moyens diagnostiques, des éléments de compréhension, la définition de bio-marqueurs utiles à la surveillance des patients et, bien sûr, de nouvelles pistes thérapeutiques. L'enrichissement de celles-ci à travers la diversification des approches moléculaires, des biothérapies, des thérapies cellulaires et géniques, élargit l'éventail des possibilités, même si les concrétisations (voir *infra*) sont encore limitées. De façon pratique, ces efforts de recherche sont soutenus, en France, à travers l'Agence Nationale de la Recherche et d'initiatives prises dans le contexte des investissements d'avenir, en particulier le soutien apporté à des cohortes de patients atteints de maladies rares et aux instituts hospitalo-universitaires (IHU).

Cet effort devrait porter ses fruits en permettant de réduire les délais diagnostiques, d'établir des diagnostics là où ils n'étaient pas possibles et en rendant plus précis certains d'entre eux. Il devrait ouvrir des pistes thérapeutiques et permettre, *in fine*, une amélioration sensible de la qualité de vie de beaucoup de ces malades. Un effet indirect attendu de ces recherches est lié au fait que ces maladies rares représentent des « phénotypes extrêmes » qui contribuent à la compréhension de mécanismes physiologiques et physiopathologiques utiles à l'élaboration de traitements pour des maladies plus communes. Ainsi, le fait qu'une maladie inflammatoire très rare soit liée à une hyperproduction d'une cytokine appelée Interleukine 1 a conduit à l'utilisation d'une protéine recombinante qui en neutralisant l'interleukine 1 s'affirme comme un traitement efficace de cette maladie. Grâce à cette observation, il a été conçu l'idée que cette même molécule pouvait avoir une action thérapeutique notable dans le contexte de maladies inflammatoires beaucoup plus fréquentes, comme

le psoriasis, certaines uvéites ou même certains types de rhumatismes. Ce concept n'a pas échappé à l'industrie du médicament, qui s'en empare aujourd'hui d'une façon très significative.

## LA RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE SUR LES MALADIES RARES

Celle-ci s'inscrit clairement dans une approche scientifique de ces problématiques médicales, à travers la définition de la physiopathologie de ces maladies, en particulier de leur origine génétique, et l'identification des voies biologiques perturbées. Deux grandes approches se dessinent : l'une cherche à substituer la déficience ou à en compenser les conséquences par la voie biologique perturbée, l'autre cherche à modifier les conséquences de mutations géniques ou de conséquences de celles-ci sur l'expression de l'ARN messager ou de la protéine en cause. C'est ainsi que l'on observe aujourd'hui un foisonnement de recherches selon les directions ci-après.

### La méthode substitutive

La substitution protéique thérapeutique existe, dans quelques cas favorables, depuis un très grand nombre d'années : c'est par exemple le traitement des patients hémophiles au moyen de fractions plasmatiques anticoagulantes. Le développement de méthodes de génie génétique permettant d'obtenir ces protéines sans risque de contamination, à partir de produits sanguins, a été une avancée considérable. Ce qui est possible pour les protéines circulantes le devient aujourd'hui pour certaines enzymes du métabolisme lysosomal ; ces molécules peuvent être ensuite captées par les cellules, où elles sont actives. C'est ainsi qu'au cours de ces dix à quinze dernières années se sont en particulier développés des traitements de substitution enzymatique pour les maladies de Gaucher, de Fabry, de Pompe et pour certaines autres mucopolysaccharidoses. Il s'agit là d'un grand succès ayant apporté un bénéfice notable aux patients ainsi traités, et également d'une réussite économique, dont témoigne le succès de la société Genzyme.

En parallèle, des efforts notables ont été entrepris dans le domaine de la thérapie génique, essentiellement fondés sur l'ajout d'une copie normale du gène déficient, destinée à traiter tel ou tel type de maladie rare monogénique. Il s'agit en particulier des maladies affectant les cellules souches hématopoïétiques, dans la mesure où ces cellules sont relativement accessibles ; des résultats tangibles ont été obtenus dans plusieurs formes de déficit immunitaire héréditaire, ainsi que pour une maladie métabolique, l'adrénoleucodystrophie. Les résultats en sont encore au stade préliminaire.



© Nicolas Tavernier/REA

PR. ALAIN FISCHER

« Au cours de ces dix à quinze dernières années se sont développés des traitements de substitution enzymatique pour les maladies de Gaucher, de Fabry, de Pompe et pour certaines autres mucopolysaccharidoses. Il s'agit là d'un grand succès, dont témoigne la réussite de la société Genzyme ». *Conférence de presse du laboratoire Genzyme, pour ses 30 ans d'engagement dans les maladies rares. Paris, juin 2011.*

re, les avancées ont été marquées par la survenue d'événements toxiques qui incitent à poursuivre la mise au point de nouveaux systèmes de vecteurs des gènes thérapeutiques considérés. Néanmoins, cette approche s'étend aux traitements de maladies héréditaires de la peau, de l'œil (avec de premiers résultats tangibles obtenus chez l'homme), mais aussi sans doute de l'hémophilie, de la leucodystrophie et de maladies lysosomales. Une approche élégante, source d'efforts de la recherche actuelle, consiste non pas à apporter une copie normale du gène défectueux, mais à corriger la mutation de ce gène par des techniques de recombinaison homologue, dont, malheureusement, l'efficacité dans des cellules souches n'est pas actuellement suffisante pour pouvoir en envisager aujourd'hui l'application thérapeutique.

On peut aussi en rapprocher les tentatives de modification de l'épissage de gènes mutés. En effet, l'ablation d'un exon dans lequel est située une mutation peut permettre la synthèse d'une protéine, certes tronquée, mais dont la fonction biologique peut être en partie préservée et apporter ainsi un bénéfice aux malades. Cette technique dite du « saut d'exon » est en particulier envisagée pour le traitement de la forme sévère de la myopathie de Duchenne de Boulogne. Les technologies sont au point, même si des problèmes de vectorisation dans les cellules-cibles sont encore à résoudre.

## Des médicaments

### *Approches médicamenteuses fondées sur la physiopathologie des maladies*

Bien souvent, la réutilisation de médicaments à l'efficacité connue dans le traitement de telle ou telle pathologie peut avoir un rôle à jouer dans le traitement des maladies rares. Un très bel exemple concerne la maladie de Marfan. Il a été montré que cette pathologie provoquait des anévrismes vasculaires liés à une production locale excessive de TGF $\beta$  (*Transforming Growth Factor*). Des études, présentant des résultats prometteurs, sont en cours : elles montrent qu'un inhibiteur du récepteur de type 1 de l'angiotensine de type 2 (le losartan, qui induit une inhibition de la production locale de TGF $\beta$ ) pourrait avoir un effet bénéfique pour les patients atteints de cette maladie. On peut citer aussi l'exemple mentionné plus haut de l'utilisation de l'inhibiteur de l'interleukine 1 dans le traitement de formes sévères de pathologies inflammatoires d'origine héréditaire (syndrome CINCA(chronique, infantile, neurologique, cutané, articulaire)). De façon analogue, de nouveaux médicaments peuvent être envisagés pour le traitement de maladies rares soit à partir de criblages de molécules chimiques sur les voies métaboliques concernées, soit à partir de biothérapies fondées notamment sur l'utilisation d'anticorps

monoclonaux, en particulier d'anticorps anti-cytokine, dans le contexte de pathologies inflammatoires. *A contrario*, l'inhibition de la fonction toxique liée à une hyperactivité enzymatique (dans certaines formes rares de cancer, par exemple) constitue une approche potentiellement fructueuse pour le traitement de certaines maladies rares.

*Approches thérapeutiques fondées sur la modification des conséquences d'une mutation sur l'ARN messenger ou sur la protéine*

Beaucoup de mutations non-sens (création d'un codant Stop dans le gène considéré) provoquent une dégradation de l'ARN messenger, et donc une absence de protéine. Certaines molécules permettent d'ignorer ce codant Stop lors de la traduction, et d'éviter ainsi l'effet de dégradation. Cela a été montré, dans un premier temps, avec les amino-glycosides (dont, malheureusement, l'utilisation thérapeutique au long cours est impossible). D'autres molécules chimiques dérivées par des méthodes de criblage pourraient avoir une même efficacité, tel le produit dénommé PTC 124. La stabilisation d'ARN messenger, même porteur d'une mutation faux-sens, peut permettre la production d'une protéine dont l'efficacité biologique est au moins partiellement préservée et qui peut donc avoir un bénéfice clinique. Il s'agit d'une voie thérapeutique actuellement en cours de test dans le traitement de plusieurs maladies héréditaires, telles que la mucoviscidose ou les myopathies. De façon parallèle, certaines mutations provoquent une instabilité de la protéine (par dégradation accélérée de la protéine, dont la configuration tridimensionnelle n'est pas normale). L'utilisation de molécules chaperonnes capables de préserver la stabilité de ces molécules peut présenter un certain bénéfice, dans certaines maladies génétiques. De façon parallèle, l'utilisation d'inhibiteurs de voies de dégradation protéique pourrait, dans certaines situations, apporter elle aussi un bénéfice clinique.

On voit ainsi que les approches sont multiples et qu'elles bénéficient des avancées scientifiques, soit qu'elles sont spécifiques à telle ou telle pathologie, soit qu'elles relèvent de la connaissance de grands processus biologiques. En tout état de cause, cette recherche thérapeutique bénéficie d'une collaboration renouvelée entre le milieu académique et l'industrie, avec, comme cela a été mentionné plus haut, des réussites industrielles spectaculaires, comme celle de Genzyme. Aujourd'hui, les grands industriels de la pharmacie (on peut ainsi citer Roche, Sanofi-Aventis ou Novartis) se dotent de départements spécialisés dans

les maladies rares, considérées comme des situations-modèles pour des pathologies plus fréquentes. Il se dégage ainsi un double intérêt de l'engagement de l'industrie du médicament, à travers ses petites et ses grandes entreprises, pour ce type de recherche.

## CONCLUSION

Les enjeux de la recherche sur les maladies rares sont multiples.

Ils sont, bien sûr, tout d'abord médicaux, puisque chaque avancée est susceptible d'apporter un bénéfice individuel notable à des patients lourdement handicapés. Ils permettent, pour les maladies héréditaires, le développement du conseil génétique, des méthodes diagnostiques prénatales et préimplantatoires et, dans certains cas, lorsque cela est justifié par une mesure de prévention, la mise en place d'un dépistage néonatal. Les enjeux sont également de nature scientifique, dans la mesure où la recherche sur les maladies rares contribue au développement des connaissances fondamentales en biologie, et où les avancées, notamment en matière de génétique, offrent des opportunités médicales, diagnostiques et thérapeutiques.

L'enjeu est aussi économique ; la mise au point de nouvelles molécules à haut potentiel d'efficacité fondée sur une nouvelle conception de la relation entre recherche académique et recherche industrielle devrait avoir un impact important sur le futur de l'industrie pharmaceutique tant directement par le traitement de maladies rares, qu'indirectement par la mise au point de thérapeutiques pour des maladies plus fréquentes, pour lesquelles certaines maladies rares représentent des modèles.

Enfin, il existe un enjeu de santé publique. Il sera essentiel de développer des indicateurs permettant d'évaluer les éléments globaux de la prise en charge des patients atteints de maladies rares : indicateur des performances diagnostiques (qualité et temps requis), indicateur des capacités thérapeutiques, indicateur de la qualité de vie (l'évolution des handicaps et de leurs réductions), indicateurs de l'impact économique de ces maladies et de leurs traitements. Cela devrait permettre une aide aux décisions politiques, tant dans la prise en charge directe ou indirecte de ces pathologies que dans l'accompagnement des malades au travers des aides susceptibles d'être mises en place tout au long de leur vie, pour favoriser leur intégration dans la société.