

Maladies Rares

Les 7 000 maladies rares répertoriées à ce jour trouvent à plus de 80 % leur origine dans des « bugs » génétiques (erreurs de transcription, de codage...). Erreurs héréditaires ou accidentelles, ces mutations sont responsables de maladies génétiques souvent graves, difficiles à diagnostiquer et à soigner.

- Elles peuvent être liées à une anomalie génétique survenue de façon accidentelle lors de la fabrication des gamètes (spermatozoïdes, ovocytes). Cette mutation est transmissible aux descendants.
- Elles peuvent également survenir au cours de la vie. Dans ce cas, la mutation n'est pas transmissible et n'a pas été héritée. C'est le cas des cancers rares.

Les maladies rares en chiffres

Chiffres Europe (Source : Comité Maladies Rares du Leem)

30 millions de personnes sont atteintes de maladies rares en Europe, soit 1 personne sur 10.

Chiffres France (Source : Plateforme Maladies Rares)

Les maladies rares concernent 3 millions de personnes en France (4,5 % de la population totale), des chiffres qui masquent une réalité contrastée : prises séparément, en effet, ces maladies touchent des populations extrêmement restreintes.

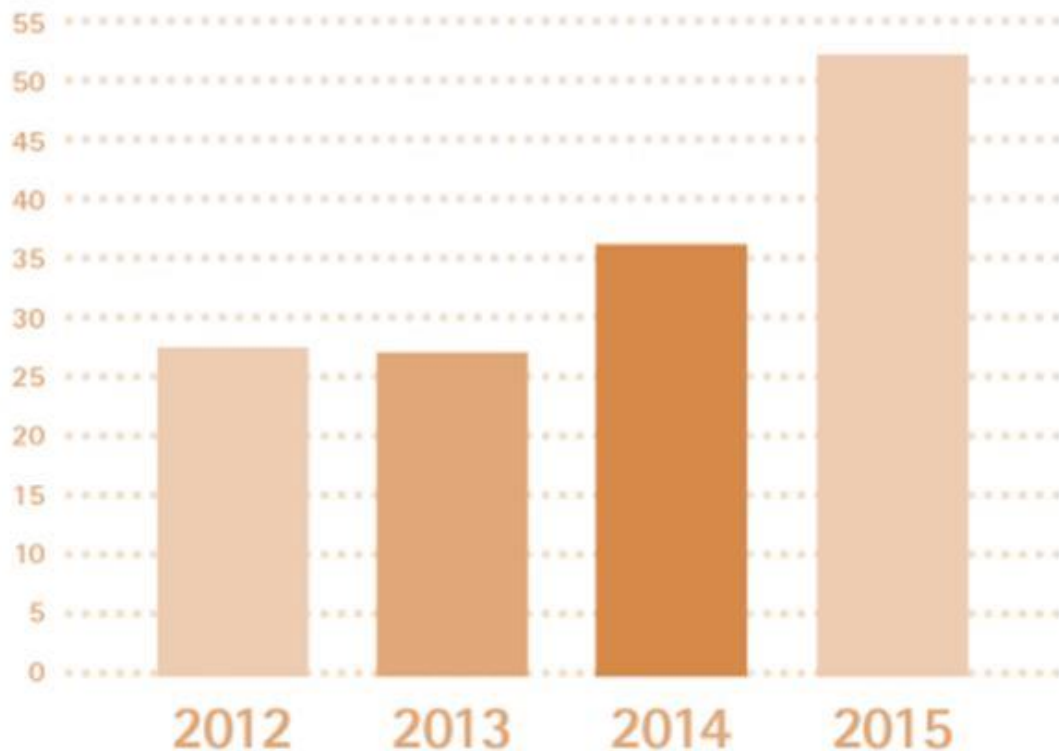
Les maladies rares concernent dans 50 % des cas des enfants de moins de 5 ans. Elles expliquent 35 % des décès survenant avant l'âge d'un an. Elles engagent le pronostic vital dans la moitié des cas. Elles entraînent un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel dans 50 % des cas et une perte totale d'autonomie dans 9 % des cas.

Aujourd'hui

Les traitements contre la maladie :

- Certaines maladies ont vu leur pronostic transformé par le développement de thérapies substitutives et, dans un très petit nombre de cas, par des approches de thérapie génique. Mais le développement de thérapeutiques efficaces reste le défi majeur pour la très vaste majorité d'entre elles. A ce jour, moins de 5 % des maladies rares ont un traitement approuvé.
- 100 médicaments ont obtenu une AMM européenne dans le champ des maladies rares.

Pourcentage de nouvelles substances actives développées avec le statut de médicament orphelin entre 2012 et 2015



Source: Scrip Intelligence, Citeline's Pharmaprojects

Les enjeux :

- Un nouvel outil biotechnologique, d'une puissance inégalée pour l'exploration du génome, la technique des cellules pluripotentes induites (iPS) laisse présager une mise à jour de plus en plus précise des mécanismes de nombreuses maladies. Parallèlement à ces avancées technologiques, la thérapie génique montre son efficacité dans la prise en charge du déficit en adénosine désaminase, un trouble du métabolisme qui affecte principalement le développement et le fonctionnement des lymphocytes.
- La compréhension, le diagnostic, les traitements des maladies rares nécessitent une grande fluidité d'informations et des possibilités de travail entre les acteurs de la recherche publique et privée, les acteurs de l'industrie et des biotechnologies, les médecins, les associations de patients, les ministères (Santé, Economie,...).
- Les deux plans maladies rares ont permis d'accélérer la mise en place des outils et des filières complexes de compréhension, de diagnostic et de recherche thérapeutique (PNMR 1 : 2005-2008, PNMR 2 : 2011-2016, PNMR 3 : en gestation).
- Les outils de séquençage du génome à très haut débit font encore défaut.
- Un new deal à construire avec des modèles innovants « public-privé » pour la recherche, l'innovation et la prise en charge.

Demain

- Les espoirs apportés par la génétique

Les analyses génétiques font désormais partie intrinsèque de la santé du futur. En séquençant de façon routinière des génomes entiers ou un panel de gènes choisis, on pourra systématiser l'identification des mutations et décrire chaque maladie en fonction des mutations décelées. Il faudra d'ailleurs procéder par comparaison : analyser les 25 000 gènes du malade, mais aussi ceux de ses parents. Cela ne signifie pas que l'on résoudra le problème dans 100 % des cas : l'anomalie génétique peut se cacher ailleurs dans des régions encore inexplorées du génome ou bien la maladie n'a pas d'origine génétique. Mais le séquençage à grande échelle permettra de poser le bon diagnostic et de ne plus travailler sur des hypothèses. Car, circonscrire son ennemi le plus précisément possible est le premier pas dans la lutte contre ces maladies redoutables, touchant malheureusement de nombreux enfants.

- La nouvelle technique CRISPR-Cas9, ou la porte ouverte à la suppression ou à l'insertion de gènes

CRISPR-Cas9 est une technique simple, rapide (la mise au point d'un CRISPR-Cas9 prêt à cibler un gène particulier prend 1 à 2 semaines tout compris) et est au minimum 10 fois moins coûteuse que d'autres techniques concurrentes. En à peine 2 ans, des équipes du monde entier se sont appropriées CRISPR-Cas9 pour modifier le génome de nombreux types de cellules. Deux nouvelles étapes ont été franchies récemment : cette technique s'est révélée utilisable sur des primates. Ensuite, elle a permis de corriger des maladies génétiques in vivo sur des souris.

Pour en savoir plus : CRISPR-cas9 est une technique d'insertion et de suppression de gène issue de l'ingénierie génétique bactérienne. Cas9 est une enzyme capable de couper les deux brins de la molécule d'ADN. L'intérêt du système Crispr-Cas9 est d'être guidé par une courte séquence d'ARN qui positionne très précisément Cas9 là où l'expérimentateur souhaite introduire la coupure. Ces guides ARN sont peu onéreux et aisés à produire. Une fois l'ADN coupé, il est réparé voire remplacé par une séquence d'ADN choisie. Le système permet donc de détecter facilement une séquence d'ADN donnée, puis de la découper avec précision. On peut par extension l'utiliser pour supprimer un gène et ainsi découvrir sa fonction ; on peut aussi éliminer un gène déficient. Il suffit de fabriquer en laboratoire une « ARN guide » correspondant au gène que l'on souhaite cibler, puis de l'arrimer à une enzyme Cas9. Cette dernière découpe alors le gène.