

MALADIES RARES

Priorité au diagnostic!



© J.P. Boume/Stock Adobe

L'été dernier a été dévoilé le troisième plan national Maladies rares. Quelques mois plus tôt était lancé le projet européen Solve-RD, impliquant plusieurs équipes de l'Institut. Très ambitieuses, ces deux actions ciblent une même priorité : permettre un diagnostic rapide pour chaque malade atteint d'une maladie rare, afin de diminuer l'errance médicale dans l'attente d'un diagnostic. Un préambule crucial pour une meilleure prise en charge.

À l'image de la myopathie de Duchenne, rendue célèbre par le Téléthon – qui aura lieu les 7 et 8 décembre prochains –, Les maladies rares sont souvent sévères et handicapantes, voire fatales. Or contrairement à ce que laisse penser leur nom, elles frappent de nombreuses personnes. En effet, si individuellement chacune touche moins d'une personne sur 2 000, collectivement elles concerneraient 3 millions d'individus en France, 30 millions en Europe et 350 millions dans le monde. Cela en raison de leur grand nombre : 6 000 ont été répertoriées à ce jour. Problème : souvent, les patients errent pendant plusieurs années de médecin en médecin, à la recherche d'un diagnostic... quand celui-ci peut être posé ! Car dans un cas sur deux, les médecins n'arrivent pas définir la cause précise de la maladie, même après une analyse génétique.

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

« Il est urgent de réduire l'errance et l'impasse diagnostiques : si souvent il n'existe pas de traitement curatif, mettre un nom sur la maladie facilite la prise en charge du patient, le conseil génétique et évite des souffrances supplémentaires liées au caractère indéterminé de la pathologie », plaide **Sylvie Odent**, cheffe du service de génétique clinique du CHU de Rennes et corédactrice du troisième plan national Maladies rares avec Yves Lévy. Prévu pour 4 ans (2018-2022), ce nouveau plan s'inscrit dans le prolongement des deux premiers (2005-2008, puis 2011-2016), lesquels ont grandement contribué à structurer l'organisation de l'offre de soins pour les maladies rares en France (voir encadré).

La France mobilisée

Globalement, le plan vise cinq grandes ambitions : « Permettre un diagnostic rapide pour chacun [...] ; innover pour traiter [...] ; améliorer la qualité de vie et l'autonomie des personnes malades ; communiquer et former [...] sur les maladies rares ; moderniser les organisations et optimiser les financements nationaux. » Ainsi, trois des onze axes qui le structurent concernent le diagnostic. Signe que ce dernier est une priorité majeure. Sur ce point, le plan prévoit que tous les patients concernés bénéficient d'un diagnostic précis dans l'année qui suit la première consultation médicale spécialisée, contre 5 ans pour plus d'un quart des personnes actuellement. Il vise par ailleurs une amélioration du diagnostic prénatal, qui consiste à détecter les maladies très tôt après le début la grossesse, chez le fœtus in utero. Le plan appelle aussi à

« la mise en place de nouveaux dépistages néonataux. » Concernant la lutte contre l'impasse thérapeutique, il met l'accent sur le plan Médecine France génomique 2025 dévoilé en 2016. Lequel, « sous des conditions encadrées éthiques et organisationnelles d'accès aux plateformes [de séquençage à très haut débit^{††}; ndlr.], permettra de faire reculer l'impasse diagnostique. » Et Sylvie Odent de préciser : « Près de 4 millions d'euros seront consacrés à un programme de recherche dédié aux impasses diagnostiques. »

Un des principaux challenges de la recherche consiste à identifier de nouvelles anomalies génétiques responsables de maladies rares. Cet axe mobilise de nombreuses équipes de l'Inserm. Parmi elles, celle de Sylvie Odent, à l'Institut de génétique du développement de Rennes, qui tente de mieux comprendre l'origine moléculaire de l'holoprosencéphalie, une maladie qui entraîne, entre autres, une fusion des deux yeux en un seul au milieu du front. Mais également le groupe de **Gisèle Bonne**, directrice de recherche Inserm au Centre de recherche en myologie à Paris, spécialiste en génétique des maladies rares neuromusculaires, ou encore l'équipe de **Giovanni Stevanin**, directeur de recherche Inserm à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM) et expert en maladies neurodégénératives.

Pour une coopération européenne

Un autre projet vise également à améliorer le diagnostic génétique des maladies rares : Solve-RD (de l'anglais *Solving the unsolved rare diseases* : « résoudre les maladies rares non résolues »).

Lancé en janvier 2018 pour cinq ans, et doté de 15 millions d'euros par l'Union européenne, ce programme à grande échelle est porté par un large consortium incluant trois équipes Inserm : celles de Gisèle Bonne et de Giovanni Stevanin, mais aussi l'équipe d'Orphanet, portail et base de données de référence sur les maladies rares. Tous ces chercheurs travailleront directement avec quatre réseaux de référence européens, ces réseaux de soignants

Des avancées majeures depuis 2005

Les deux premiers plans nationaux Maladies rares « ont contribué à l'excellence nationale, dans les soins comme en recherche [contre les maladies rares], et donné à la France un rôle de leader européen », soulignent Sylvie Odent et Yves Lévy, rédacteurs du troisième plan. Le premier plan a notamment permis la création d'un réseau de 109 centres de référence, lesquels regroupent des équipes hospitalo-universitaires hautement spécialisées pour la prise en charge des patients. Quant au deuxième, il a vu la naissance de 23 filières nationales de santé maladies rares, qui réunissent tous les acteurs impliqués dans la prise en charge des malades et la recherche.

mis en place en 2017 pour améliorer les connaissances et les ressources sur les maladies rares.

L'ambition principale de Solve-RD : « Mettre en commun, comme jamais auparavant, les données cliniques et génétiques de 19 000 Européens atteints de maladies rares, d'origine inconnue. Le but étant d'augmenter les chances de trouver un nombre suffisant de patients concernés par la même maladie rare. Cela, afin de faciliter l'identification de nouvelles mutations génétiques en cause », résume Giovanni Stevanin. Le partage des données se fera via la base RD-connect. « Développé par des généticiens et des bioinformaticiens anglo-espagnols, cet outil de pointe permet d'intégrer et de confronter des masses considérables de données », souligne Gisèle Bonne. Orphanet aura pour rôle d'exploiter la nomenclature et l'ontologie – un vocabulaire structuré – des maladies rares pour permettre l'identification de nouvelles maladies et une meilleure connaissance de celles déjà répertoriées. « Créée initialement pour remplir un rôle d'information sur les maladies rares, notre équipe intervient de plus en plus au sein même de la recherche », se réjouit **Ana Rath**, directrice d'Orphanet.

Quant aux équipes de Gisèle Bonne et de Giovanni Stevanin, elles contribueront à l'identification de nouvelles causes moléculaires de maladies rares. Elles analyseront non seulement les séquences codantes des gènes des patients, celles qui permettent la fabrication de protéines au sein de nos cellules, mais aussi plusieurs autres éléments qui les renseigneront sur l'expression de ces gènes : les régions non codantes, l'ARN messenger, issu de la transcription d'un gène et permettant la synthèse d'une protéine, et enfin les modifications chimiques dites « épigénétiques » autour de la molécule d'ADN. Et pour cause : « Les mutations responsables de la maladie peuvent se trouver sur l'ADN en dehors des séquences codantes, par exemple dans les séquences qui régulent l'expression des gènes », éclaire Giovanni Stevanin. Pas de doute : la recherche pour un meilleur diagnostic des maladies rares s'accélère !

Kheira Bettayeb



© Presmaster/Shutterstock

†† Séquençage haut débit.

Technique qui permet de déterminer de façon rapide l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné

Gisèle Bonne : unité 974 Inserm/Sorbonne université

Giovanni Stevanin : unité 1127 Inserm/CNRS/Université Pierre-et-Marie-Curie

Ana Rath : unité de service Inserm 14, Plateforme d'information et de services pour les maladies rares et les médicaments orphelins (Orphanet)