

MALADIES RARES

Orphanet
fête ses
20 ans

© Inserm / Michel Fardau



➔ Régénération de quelques fibres musculaires après un traitement de la myopathie de Duchenne

Créé par l'Inserm, Orphanet est né en France en 1997 sous l'impulsion de Ségolène Aymé, médecin généticienne et épidémiologiste. Cette base de données sur les maladies rares s'est, depuis, étendue au reste du monde et fait désormais collaborer 40 pays. Véritable catalyseur de programmes de recherche internationaux, cette vitrine des maladies rares entend aussi diffuser largement les informations sur ces affections trop longtemps restées dans l'ombre.

Pprès de 6 000 : c'est le nombre de maladies rares aujourd'hui répertoriées sur Orphanet. À son lancement par l'Inserm en 1997, le pari était loin d'être gagné. « À l'époque, il y avait très peu d'informations sur ces maladies. Elles étaient rares, donc mal connues, et la génétique en était à ses balbutiements, rappelle Ana Rath, directrice d'Orphanet. Les experts étaient très peu nombreux et ceux qui existaient, invisibles. Sans parler du manque d'intérêt de l'industrie pharmaceutique. » Une maladie est dite rare si elle touche moins d'une personne sur 2 000. Mais en réalité, la plupart de ces maladies n'affectent que quelques patients dans le monde. C'est

le cas par exemple de la fibrodysplasie ossifiante progressive, une maladie héréditaire sévèrement invalidante du tissu conjonctif, lequel soutient ou protège les autres tissus du corps, ou de la maladie de Pyle, une maladie caractérisée par une anomalie de développement des os, et qui toutes deux concernent moins d'une personne sur un million. D'autres maladies rares sont aujourd'hui plus connues, comme la mucoviscidose ou la myopathie de Duchenne.

Le choc de la génétique

Dans les années 1990, la communauté internationale scientifique lance le programme « Génome humain » avec l'ambition d'établir la carte des gènes présents sur les chromosomes. « *Tout le monde a rapidement compris que les connaissances sur les maladies rares seraient très utiles à la compréhension d'autres maladies plus communes. Les maladies rares peuvent être auto-immunes, il peut s'agir de cancers rares ou encore de maladies infectieuses, mais 80 % sont d'origine génétique. Faire des études familiales de ces maladies s'est donc révélé indispensable pour identifier le gène muté, sa localisation sur les chromosomes, son rôle en fonction des symptômes observés,* explique la spécialiste. *Aujourd'hui, les maladies rares sont considérées comme un modèle pour comprendre le fonctionnement d'autres maladies, elles ont gagné un intérêt scientifique.* » C'est le cas de la myopathie de Duchenne qui provoque une

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

dégénérescence progressive de l'ensemble des muscles de l'organisme : la découverte du gène en cause, DMD, le plus grand gène humain connu et responsable de la production de dystrophine, une protéine impliquée dans le soutien de la fibre musculaire, a particulièrement aidé à la cartographie du génome humain.

Dès sa création, Orphanet ambitionne d'être une vaste base de données accessibles à tous : malades, chercheurs, médecins spécialistes et généralistes, grand public... En 1997, 2 000 maladies y figurent, aujourd'hui près de 6 000 donc, et 200 à 300 nouvelles maladies viennent compléter la base de données chaque année. « C'est un travail en constante évolution, nous avançons même si de nombreuses maladies restent encore à identifier », souligne Ana Rath. Les années 2000 marquent un tournant pour Orphanet : la plateforme s'internationalise, d'abord en Europe puis dans le monde et 40 pays y participent désormais. Des réseaux de chercheurs

s'organisent et des essais cliniques qui impliquent différents pays se mettent en place. « Pour former des cohortes significatives de patients touchés par ces maladies, mieux les comprendre, mettre au point des traitements, le recrutement européen voire international est incontournable. Sans cela il n'y aurait pas assez de malades à l'échelle d'un pays », précise Sylvie Odent, chef du service de génétique clinique du CHU de Rennes et coordinatrice du centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Ouest associant Brest, Nantes, Angers, Tours et Poitiers. En 2012, un essai clinique réalisé par des équipes française, brésilienne, australienne et américaine a, par exemple, permis de tester les effets pharmacologiques du chlorhydrate de migalastat, ou AT-1001, pour traiter la maladie de Fabry, caractérisée par des symptômes neurologiques, dermatologiques, rénaux, cardiovasculaires et cérébrovasculaires.

La prise de conscience publique

En 2004, les enjeux portés par cette base de données unique se sont concrétisés par le lancement en France du premier plan Maladies rares. Les centres de références sont créés – il en existait 131 à la fin du deuxième plan – dans lesquels des équipes multidisciplinaires s'organisent, associant médecins, psychologues, assistantes sociales et autres professionnels paramédicaux. Objectif : améliorer le diagnostic des patients et leur prise en charge. Le deuxième plan, mis en place en 2011, se concentre quant à lui sur le développement de 23 filières de santé maladies rares, qui coordonnent les actions entre les acteurs impliqués dans la prise en charge des malades, les centres de référence, les laboratoires de diagnostic, les équipes de recherche fondamentale, clinique et translationnelle et les associations de patients. Un troisième plan est en préparation. « Un des objectifs sera de tendre vers un diagnostic possible pour tous.

Dans les domaines des déficiences intellectuelles et des anomalies du développement, la moitié des patients ne peuvent toujours pas mettre de nom sur leur maladie. Pour contrer cette errance diagnostique, nous attendons beaucoup du plan France Médecine génomique 2025, qui prévoit la mise en place de plateformes de séquençage du génome humain. Celles-ci vont permettre d'identifier des mutations associées à ces maladies rares et ouvrir la voie à des thérapies ciblées comme cela est déjà connu dans le domaine du cancer », se réjouit Sylvie Odent, également copilote de ce plan avec Yves Lévy, président-directeur général de l'Inserm.

La rencontre recherche/santé

Le projet Orphanet, lui, poursuit sa route avec un nouveau grand chantier : faire converger santé et recherche en matière de maladies rares. « Il existe par exemple aujourd'hui en Europe tout un réseau de centres de référence dédiés aux soins. L'idée est de faire en sorte que les informations collectées dans le cadre de ces soins puissent servir à la recherche. Les dossiers des malades sont actuellement des informations dormantes, peu structurées, difficiles à exploiter, regrette Ana Rath, alors qu'ils contiennent des informations qui pourraient permettre aux chercheurs de mieux comprendre l'histoire naturelle de ces maladies, d'évaluer l'impact des médicaments utilisés, de développer de nouveaux traitements. Il faut tendre vers une médecine translationnelle, tout en protégeant bien évidemment ces données sensibles relatives aux patients. » Et, pour cela, il faut un langage commun. Or, Orphanet a développé la seule nomenclature standardisée, structurée et spécifique des maladies rares qui vise à faciliter l'exploitation des données et permet à ces deux mondes de se parler. Elle a d'ailleurs fait l'objet d'une recommandation européenne et est actuellement en cours d'adoption par de nombreux pays.

Alice Bomboy

« Il faut tendre vers une médecine translationnelle, tout en protégeant ces données sensibles relatives aux patients »

⚡ Séquençage. Permet de déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné.