

## Maladies rares – un mal populaire

Les maladies dites rares ne le sont pas autant

Une maladie est considérée comme «rare» en Europe lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2000. De nombreuses maladies rares se manifestent encore moins souvent, n'affectant parfois qu'une personne sur 50'000 ou 100'000. On ne recense même parfois qu'un seul cas connu pour toute la Suisse! Ces maladies rares sont de fait pourtant relativement fréquentes, puisque près d'un tiers des quelque 30'000 maladies connues (soit 7000 environ) sont considérées comme «rares». On estime qu'un patient sur vingt souffre d'une maladie rare. Près de 20 millions de personnes sont atteintes d'une maladie rare en Europe, contre 400'000 pour la seule Suisse, soit pratiquement la population entière de Zürich.

Du fait de cette relative fréquence, les maladies «rares» sont regroupées dans un groupe des plus hétérogènes. 80% environ des maladies héréditaires et de nombreuses autres maladies génétiques sont nécessairement classées comme «rares». Aux côtés de certaines maladies bien connues que l'on arrive à traiter (telles que les thalassémies, la phénylcétonurie, la maladie de Fabry, la maladie de Gaucher, etc.), il existe aujourd'hui de nombreuses maladies incurables.

### Une détection en amélioration constante

Les maladies rares ont longtemps fait figure de «parents pauvres» de la médecine humaine et on parle notamment de «maladies orphelines» (orphan diseases) dans les pays anglo-saxons. Elles n'ont longtemps suscité qu'un intérêt limité de la part de l'industrie pharmaceutique et du corps médical dans son ensemble, le manque de connaissances spécialisées et de médicaments rendant plus difficile tout traitement adéquat et efficace.

«Il existe trois bonnes raisons importantes de s'occuper des maladies rares. En premier lieu, les causes génétiques et les caractéristiques de la ma-

ladie sont souvent étroitement liées. En deuxième lieu, on constate l'existence, la plupart du temps, de puissantes organisations de patients et d'aide, qui soutiennent et s'engagent pour la recherche. En troisième lieu, l'expérience prouve que dès que l'on dispose de médicaments pour une maladie rare, le nombre réel de patients s'avère bien supérieur aux attentes. Pourquoi? Parce que les médecins hésitent à établir un diagnostic ou ne reconnaissent simplement pas la maladie, en raison du trop faible nombre de cas. Dès qu'une cure devient possible, la maladie suscite plus d'attention et est diagnostiquée plus rapidement. Cette attention accrue accordée aux maladies rares profite donc à tous: aux chercheurs en biomédecine, aux patients et aux médecins ainsi qu'à l'industrie pharmaceutique» explique Susan Gasser, professeur et directrice de l'institut Friedrich Miescher de Bâle et membre du conseil de la fondation Gebert Rûf, qui soutient depuis de nombreuses années la recherche sur les maladies rares.

### Des progrès conséquents

Cette situation ne cesse cependant d'évoluer, pour le plus grand bénéfice des personnes concernées. De nombreuses équipes de recherche, notamment en Suisse, ont effectué de réels progrès ces dernières années en termes de diagnostic et de recherche de traitements potentiels, entraînant un regain d'intérêt de la part de l'industrie et un engagement accru des responsables des politiques de santé en faveur d'une stratégie nationale. A la mi-juillet 2011, on comptait en Suisse 105 médicaments autorisés, destinés au traitement de 145 maladies rares. Depuis le début de l'année 2010, Swissmedic a approuvé la mise sur le marché de 45 nouveaux médicaments. Certains de ces médicaments conviennent au traitement de plusieurs maladies rares. Les hormones de

**«Aucune maladie ne peut être trop rare pour qu'on lui refuse toute attention. Les maladies rares sont certes rares, mais le nombre de patients concernés est élevé.»**  
**www.orpha.net**

### **Une protection contre le propre système immunitaire**

Les patients atteints du syndrome de Muckle Wells (MWS), une maladie auto-immune héréditaire rare, souffrent de symptômes tels que des yeux rouges, des eczémas, des accès de fièvre ou des frissons, des maux de tête et des migraines importants, un épuisement extrême et des douleurs musculaires et articulaires. Siobhan Walsh, une patiente anglaise, souffre depuis sa naissance de cette maladie. Sa mère, aujourd'hui décédée, présentait un grand nombre des symptômes du MWS sans que cette maladie n'ait jamais été diagnostiquée. Bien que Thomas J. Muckle et Michael Wells aient décrit en détail cette maladie dès 1962, ce n'est qu'en 2001 que les chercheurs ont constaté qu'elle était due à la mutation d'un gène. Le mécanisme d'action du MWS a alors été rapidement élucidé: les inflammations des divers tissus sont provoquées par la surproduction d'une protéine du système immunitaire, l'interleukine-1 beta ou IL-1 $\beta$ . Le système immunitaire de l'homme produit de l'IL-1 $\beta$  pour combattre la maladie. En cas de surproduction de ces anticorps, le système immunitaire «combat» cependant son propre corps.

Les patients tels que Siobhan Walsh, disposent depuis 2009 d'un médicament, qui recueille l'excès d'IL-1 $\beta$  dans le corps. Cet anticorps d'origine totalement humaine ne contient aucune séquence de gènes d'autres espèces. La molécule est produite dans des cultures de cellules humaines. Outre des cultures de bactéries et de levure, le développement de cette préparation a également nécessité des souris transgéniques, dans le matériel héréditaire desquelles on a inséré le code génétique de l'anticorps IL-1 $\beta$ . Au cours des phases ultérieures, les composants des gènes de souris ont été

remplacés un à un par des composants humains. Pour ce faire, et afin d'étudier le mode d'action, on a fait appel à d'autres animaux génétiquement modifiés, en particulier des souris. Avant de procéder à une première utilisation chez l'homme, on a étudié, comme pour tout autre médicament, la sécurité et l'effet de ce traitement chez des rongeurs et des mammifères sains. Sans ce type d'expériences sur les animaux, aucun médicament n'obtiendrait d'autorisation pour les essais cliniques et la commercialisation.

Siobhan Walsh a été l'une des premières patientes à suivre ce traitement dans le cadre d'études cliniques. «Tous les symptômes dont je souffrais depuis des années ont disparu en l'espace de quelques heures. Au bout de 48 heures, j'ai vraiment eu la certitude que cela marchait! Je venais de passer deux jours sans être malade, ce qui ne m'était encore jamais arrivé.» Contrainte de se déplacer avec des béquilles depuis l'âge de 15 ans en raison de sa maladie, Siobhan n'en a plus besoin aujourd'hui. Elle conduit désormais un taxi à temps plein, peut mener une vie indépendante et, comme elle l'explique, avoir une vie sociale normale.

Ce médicament est aujourd'hui autorisé à la vente en Europe et aux Etats-Unis pour le traitement du syndrome de Muckle Wells; des études cliniques sont en cours pour étudier son utilisation éventuelle dans d'autres maladies rares graves.

croissance peuvent être ainsi prescrites aux patients atteints des syndromes de Prader-Willi et de Turner, qui sont tous deux caractérisés par un retard de croissance.

Les chercheurs comprennent mieux aujourd'hui les mécanismes d'apparition d'un plus grand nombre de maladies rares, ce qui constitue le point de départ du développement de tout médicament efficace. «On peut espérer que la lutte contre les maladies rares progressera de manière conséquente au cours des prochaines décennies» poursuit Susan Gasser. Son équipe est récemment parvenue, en collaboration avec un chercheur de l'université Hebrew de Jérusalem, à expliquer en détail le mécanisme moléculaire de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, une maladie rare et héréditaire, à partir d'expériences menées sur le nématode *Caenorhabditis elegans*. La modification d'une protéine structurale de la membrane nucléaire interne (lamine A) joue non seulement un rôle déterminant dans la dystrophie musculaire, mais aussi dans la progéria (ou syndrome de Hutchinson-Gilford), une maladie héréditaire rare. Une mutation ponctuelle du gène lamine A se traduit par une déformation du noyau. Les enfants affectés ne présentent aucun signe particulier à la naissance, mais développent les premiers symptômes entre six et douze mois: ils vieillissent alors cinq à dix fois plus rapidement que des enfants sains.

Si les défis imminents et futurs liés à la santé des êtres humains ainsi que des animaux de compagnie et domestiques exigent beaucoup de la science, ils portent cependant de plus en plus souvent leurs fruits, y compris par rapport aux maladies rares. Matthias Baumgartner, professeur spécialiste des maladies du métabolisme rares de l'hôpital pour enfants de Zürich, donne un exemple: «en ce qui concerne les maladies des globules rouges, comme l'anémie à cellules falciformes ou les thalassémies, l'étude désormais techniquement possible de l'hémoglobine et de sa production a révélé qu'il existait différentes formes de thalassémie et a permis, pour la première fois, de rechercher les défauts sous-jacents. L'étude du génome permet aujourd'hui aux médecins d'identifier de manière précise et relativement rapide de nombreuses maladies rares.»

## La recherche sur les animaux facilite la compréhension des maladies

Cette étude du génome, les chercheurs l'effectuent toujours en premier lieu chez les animaux, afin de déterminer les fondements et de comprendre les mécanismes. Les expériences sur les animaux contribuent en général de façon importante à transposer les principales découvertes de la recherche fondamentale dans la recherche appliquée. Elles jouent un rôle clé dans la découverte des processus de la vie ainsi que dans l'étude des maladies et le développement de nouveaux procédés médicaux pour l'homme comme pour les animaux: les expériences sur les animaux ont ainsi joué un rôle direct dans 75 des 98 travaux de recherche récompensés par un prix Nobel de médecine et de physiologie.



Fig. 1: poisson zèbre

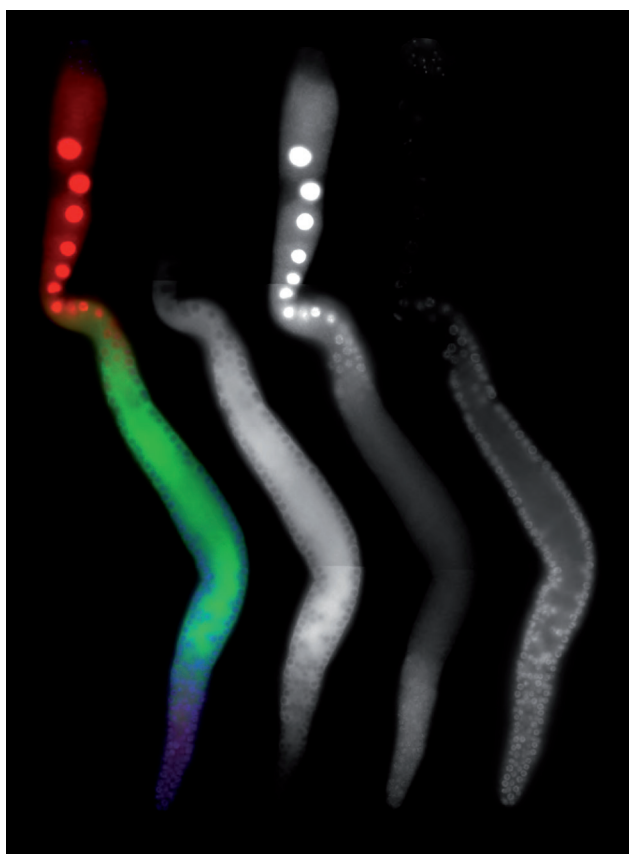


Fig 2: nématode

«Il n'aurait jamais été possible d'atteindre la qualité de soins que nous connaissons aujourd'hui sans procéder à des expériences sur les animaux. Il est essentiel d'informer la société sur l'importance primordiale de la recherche sur les animaux pour la santé humaine et vétérinaire» souligne le professeur Burkhard Ludewig, directeur du centre de recherche médicale de l'institut de biologie immunitaire de l'hôpital cantonal de Saint Gallen.

Le recours aux expériences sur des espèces animales telles que le nématode ou le poisson zèbre est généralement mieux toléré que pour les mammifères, notamment lorsqu'on les modifie génétiquement. «Les rongeurs, le plus souvent génétiquement modifiés, constituent les modèles de recherche les plus importants en termes de recherche fondamentale. La transposition clinique de résultats prometteurs exige cependant des modèles animaliers qui sont anatomiquement et physiologiquement plus proches de l'homme» résume le docteur Eckhard Wolf, professeur titulaire d'une chaire sur l'élevage et la biotechnologie moléculaires à l'Université Ludwig-Maximilian de Munich. «Pour des raisons diverses, le porc se prête par exemple particulièrement bien à la recherche de certaines maladies rares. Les progrès réalisés en matière d'étude de son matériel héréditaire et l'avènement de technologies transgéniques efficaces et rentables renforceront encore son rôle.» L'équipe de recherche d'Eckhard Wolf mène des expériences sur des porcelets génétiquement modifiés pour tenter de trouver de nouvelles solutions, notamment pour la maladie de Tay-Sachs. Ce trouble inné du métabolisme lipidique se traduit par une grave diminution de l'intelligence et une cécité. Les enfants affectés meurent en général avant l'âge de trois ans, car on ne peut encore aujourd'hui traiter que les symptômes de cette maladie héréditaire rare.

Résultats positifs de la lutte contre les maladies rares ces dernières années:

- Leucémie myéloïde chronique: une forme rare de leucémie, qui se traduit par une forte augmentation des globules blancs. Elle peut être aujourd'hui soignée dans de nombreux cas.
- Phénylcétonurie: un nouveau-né sur 10'000 est contraint de réduire au minimum son taux d'absorption d'acide aminé (phénylalanine) durant toute sa vie pour prévenir de graves lésions céré-

brales. Un nouveau médicament permet aujourd'hui aux patients d'«alléger» leur régime alimentaire.

- Maladie de Gaucher Type 1: un type d'anémie que l'on peut aujourd'hui relativement bien soigner à partir d'une thérapie de remplacement d'enzymes ou d'un médicament, selon le degré de gravité de la maladie.

Il serait souhaitable de pouvoir comprendre les mécanismes complexes de l'organisme sans expérimentation stressante pour les animaux. Ce n'est malheureusement pas encore le cas aujourd'hui bien que les chercheurs pratiquent déjà depuis bien des années d'innombrables expériences sur des cellules et des tissus et, à l'époque de la biologie des systèmes, acquièrent de plus en plus de connaissances grâce aux simulations sur ordinateur. Le dilemme persistera encore longtemps: pratiquer la recherche fondamentale sans essais sur des animaux signifierait renoncer à tout progrès médical. «L'Écho des souris» veut expliquer pourquoi et, à cette fin, relate des réussites médicales qui n'auraient pas été possibles sans l'expérimentation animale.

#### IMPRESSUM

Editeurs:



Basel Declaration Society, [www.basel-declaration.org](http://www.basel-declaration.org)

## Forschung für Leben

Münchhaldenstrasse 10  
Postfach  
8034 Zürich  
[info@forschung-leben.ch](mailto:info@forschung-leben.ch)  
[www.forschung-leben.ch](http://www.forschung-leben.ch)  
[www.recherche-vie.ch](http://www.recherche-vie.ch)

Autorin:  
Dr. Sabine Rosta

Redaktion:  
Astrid Kugler «Forschung für Leben»