

## Éditorial

# L'heure est venue d'un (re)positionnement thérapeutique des maladies ultra-rares

Cécile Martinat, Marc Peschanski



► Aux confins du spectre des prévalences des maladies rares s'étend une galaxie de maladies que l'on peut qualifier « d'ultra-rares », dans la presque totalité des cas d'origine génétique. Le seuil à partir duquel on considère une maladie comme « rare » est défini réglementairement parce qu'il ouvre à des incitations financières et à des facilités administratives (moins de 5 personnes sur 10 000 par exemple en Europe). Celui en dessous duquel on peut penser que ces incitations ne sont pas suffisantes pour attirer des investissements privés significatifs - qui servira ici de critère pour définir une maladie ultra-rare - n'est en revanche qu'empirique. On peut toutefois s'accorder, pour borner notre sujet, sur le fait qu'une pathologie qui intéresse 100 patients ou moins en France (soit au plus 12 000 dans le monde) sortira presque inévitablement des conditions du marché de l'industrie pharmaceutique. Le nombre de ces maladies est lui-même difficile à préciser, en l'absence d'un recensement exhaustif ou parce que l'on ne sait pas les diagnostiquer. À partir des tables de distribution des prévalences telles que celles réalisées par Orphanet<sup>1</sup>, il est toutefois frappant de constater que ce seuil apparemment très bas va pourtant mettre dans la catégorie des maladies ultra-rares la très grande majorité (sans doute plus de 80 %) des maladies cataloguées réglementairement comme rares. La constellation des pathologies ultra-rares compte ainsi vraisemblablement plus de 5 000 membres.

Du fait de leur grande rareté et de leur diversité, ces maladies se sont heurtées jusqu'à présent à des difficultés sinon spécifiques, du moins spécifiquement accrues. En amont, l'accès aux patients est compliqué, *a fortiori* la constitution de cohortes et leur étude. Cela réduit les chances de définir aussi bien l'histoire naturelle de la maladie que des biomarqueurs. En aval, les paradigmes pré-cliniques mis au point par l'industrie pharmaceutique pour identifier et développer des thérapies candidates paraissent bien trop onéreux, sans parler des essais cliniques...

Aujourd'hui, pourtant, des avancées scientifiques et technologiques majeures ouvrent des perspectives bien plus optimistes pour s'attaquer de façon systématique aux pathologies d'origine génétique. Les ressources technologiques permettant d'identifier les altérations génomiques à l'origine des maladies ont acquis depuis une dizaine d'années des performances telles que les maladies les plus rares sont devenues accessibles. Le séquençage du génome et l'analyse de bases de données de plus en plus sophistiquées donnent à la recherche des mutations causales des moyens incomparables à des prix qui ne sont plus rédhibitoires. Dans le même temps, on a appris à dériver des lignées de cellules iPS (« induites à la pluripotence » par surexpression transitoire de gènes codant pour quelques

facteurs de transcription) à partir de cellules de n'importe quel individu [1], ce qui donne accès à l'étude *in vitro* de lignées cellulaires provenant de patients porteurs de n'importe laquelle des pathologies monogéniques. Les deux propriétés cardinales de ces cellules - la capacité de proliférer sans limite et celle de donner naissance à n'importe quelle cellule différenciée - permettent ainsi de rechercher en laboratoire les phénotypes qui sont associés aux mutations. L'utilisation plus récente encore des techniques d'ingénierie génomique par CRISPR/Cas [2] ouvre, entre autres, la voie de contrôles isogéniques. Des cellules sauvages peuvent en effet être mutées spécifiquement pour reproduire les altérations génomiques, et des cellules porteuses des pathologies corrigées de leur mutation originelle. Les résultats obtenus par comparaison entre cellules issues de patients et cellules contrôles peuvent ainsi recevoir une validation technique pour l'essentiel affranchie de l'impact potentiel du fond génétique des individus. Ces comparaisons bénéficient, elles aussi, d'avancées technologiques tout à fait spectaculaires. Le séquençage à haut débit (par exemple, dans ses applications à l'analyse de l'expression génique ou des interactions entre acides nucléiques et protéines) est aujourd'hui à la portée de très nombreux laboratoires. Là encore, le déploiement de bases de données de plus en plus fournies et de mieux en mieux annotées favorise grandement la recherche mécanistique. Les approches complémentaires, telles que les analyses protéomiques, sont encore l'apanage de laboratoires spécialisés, mais elles apportent déjà une forte contribution à ces études. Au bout de cette chaîne d'innovations technologiques récentes qui ont bouleversé l'approche des maladies génétiques, on doit aussi souligner celles qui fondent les plateformes analytiques à haut contenu, permettant l'étude multi-paramétrique systématisée des phénotypes cellulaires et fonctionnels. Enfin, des progrès majeurs ont été réalisés dans l'élaboration et l'étude des modèles animaux. L'accès à ces ressources biologiques et technologiques pose aujourd'hui très différemment la question d'une recherche thérapeutique appliquée aux maladies ultra-rares. L'identification de leurs origines moléculaires peut, à elle seule, ouvrir la voie à des thérapies correctrices ou préventives. Le champ de la thérapie génique a ainsi été marqué par plusieurs succès dans des maladies ultra-rares, depuis le tout premier dans le déficit immunitaire lié à l' $X^2$  [3] jusqu'à celui enregistré récemment pour le syndrome

<sup>1</sup> [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_ordre\\_alphabetique.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf)

<sup>2</sup> Dû à un défaut du gène *IL2RG* codant la chaîne gamma commune à différents récepteurs des lymphocytes T.

de Wiskott-Aldrich<sup>3</sup> [4]. La correction des anomalies génomiques a reçu un élan supplémentaire avec l'arrivée de l'édition du génome par CRISPR/Cas [5] (→).

(→) Voir la Chronique génomique de B. Jordan, m/s n° 11, novembre 2016, page 1035

D'autres approches utilisent des oligonucléotides antisens ou des ARN interférents pour modifier l'expression de gènes. Plusieurs de ces travaux de thérapie innovante atteignent aujourd'hui l'étape des essais cliniques, voire le marché. Néanmoins, peut-on s'attendre à les voir appliquer bientôt à un nombre significatif de maladies ultra-rares ? Sans insulter l'avenir, qui nous surprendra toujours, on peut fortement en douter, en raison des contraintes financières qui s'appliquent inéluctablement à des thérapies issues de ces biotechnologies. Le développement de ces produits totalement originaux nécessite en effet des investissements très importants. Les coûts de production sont chers, même si l'on sait que l'évolution des technologies les fera baisser dans l'avenir, au moins un peu, et les essais cliniques réclament des conditions exceptionnelles qui accroissent encore la charge financière. Si nous reprenons notre seuil maximal arbitraire d'environ 12 000 malades dans le monde, il ne correspond en fait qu'à un marché de 1 500 patients dans l'Union européenne et aux États-Unis. Même avec un taux de pénétration exceptionnelle, une entreprise ne pourra espérer un marché que de quelques centaines de patients au maximum, ce qui permettra difficilement de recouvrer ne serait-ce que les sommes investies. Et encore ces chiffres ne sont-ils que ceux du haut de la fourchette, la plupart des maladies ultra-rares concernant en fait dans le monde moins de 1 000 patients au total. Quelques petites entreprises de biotechnologie s'impliquent certes aujourd'hui dans le développement de produits de thérapie génique (ou d'oligonucléotides antisens pour des pathologies qui ne représentent clairement pas des marchés rentables. Il est toutefois peu probable qu'il s'agisse d'un choix pérenne pour ces entreprises, mais sans doute plus d'une stratégie visant à utiliser le succès d'une preuve de concept chez des patients atteints de telles maladies ultra-rares comme tremplin pour se faire racheter par de plus grosses entreprises intéressées par le savoir-faire et les brevets. Ces rachats n'impliqueront pas forcément la pérennité des traitements validés sur les indications ultra-rares. On peut aussi penser que ce modèle d'entreprise risque d'être de moins en moins choisi, au fur et à mesure que des autorisations de mise sur le marché seront données pour des produits destinés à des maladies moins rares, justifiant de retours sur investissement favorables.

Une autre piste, plus vraisemblable pour une approche des maladies moins dépendante de leur prévalence, est celle de la pharmacologie. L'objectif n'est toutefois plus - comme c'est le cas pour les thérapies issues des biotechnologies - la restitution *ad integrum* des défauts géniques ou cellulaires, mais le contournement de certaines de leurs conséquences fonctionnelles. La même contrainte financière que celle qui pèse sur les thérapies biotechnologiques ne va pas permettre d'utiliser aisément les approches classiques fondées sur le criblage de vastes chimiothèques. Le coût du développement d'une nouvelle entité chimique est en effet rendu très onéreux par les étapes successives qui

conduisent de la touche (ou *hit*) au médicament candidat (ou *lead*) au travers du criblage de ces chimiothèques, du raffinement des entités chimiques, de la démonstration d'une efficacité pré-clinique et de l'application des règles de toxicologie. Les coûts du développement de composés encore inconnus pour traiter des maladies ultra-rares resteraient ainsi sans commune mesure avec le retour financier que pourraient en espérer des investisseurs, sauf à exiger des prix exorbitants que les économies de santé ne pourront pas tolérer. Il existe toutefois depuis des années, dans le monde de la recherche pharmaceutique, une stratégie qui vise précisément à lever l'essentiel de ces obstacles : le « repositionnement ». Sous ce terme apparaît l'exploration des possibilités d'extension à d'autres indications d'un composé déjà parfaitement caractérisé, et même le plus souvent mis sur le marché. Il s'agit certes de médicaments de seconde main, mais on trouve parfois des affaires remarquables dans les friperies si l'on sait chiner efficacement ! Les exemples les plus emblématiques de tels repositionnements réussis s'appellent Glivec<sup>4</sup> ou Viagra<sup>5</sup>, mais il en existe bien d'autres [6]. C'est d'ailleurs déjà le cas pour quelques molécules intéressantes pour les maladies ultra-rares. Leur découverte tient souvent, pour l'instant, à une combinaison heureuse entre connaissances acquises sur les mécanismes moléculaires d'une pathologie et mode d'action d'un composé. La progeria<sup>6</sup> a ainsi bénéficié d'essais cliniques très encourageants [7], directement issus de la découverte du mécanisme causal [8]. C'est aussi celui, récemment couronné de succès, du syndrome de Cloves<sup>7</sup> [9].

Un lien aussi direct est toutefois très rare mais, pour accroître les chances de découvrir une possibilité de repositionnement, on peut adapter la stratégie classique de criblage de l'industrie pharmaceutique en choisissant une chimiothèque restreinte aux quelques milliers de composés repositionnables. Cette adaptation des techniques de criblage est clairement facilitée, du fait que les maladies ultra-rares d'origine génétique bénéficient de l'ensemble des ressources biologiques et technologiques envisagées plus haut. Grâce aux analyses moléculaires et phénotypiques comparatives, les cellules pertinentes différenciées à partir des lignées de cellules iPS fourniront une cible pour le criblage de composés repositionnables pour un bon nombre d'entre elles. L'identification d'un *hit* pourra déboucher directement sur sa validation chez un modèle animal existant ou créé pour l'occasion par édition du génome. De là, il sera possible d'avancer directement vers l'essai clinique, puisque toutes les autres étapes habituelles du développement du médicament seront soit volontairement exclues (le

<sup>4</sup> L'imatinib a été développé à l'origine comme traitement de la leucémie myéloïde chronique associée à l'oncogène *Bcr-Abl* avant que son usage ne soit étendu dans d'autres indications oncologiques et extra-oncologiques plus fréquentes, en en faisant un « blockbuster ».

<sup>5</sup> Le sildenafil a été développé à l'origine comme traitement de l'hypertension avant de devenir le traitement emblématique du dysfonctionnement érectile.

<sup>6</sup> La progeria est caractérisée par un vieillissement prématuré. Liée à une mutation dans le gène *Lmna* qui provoque, notamment, la persistance d'un site de farnésylation, elle donne lieu actuellement à des essais cliniques visant à l'inhibition du phénomène, notamment à l'aide d'inhibiteurs de la farnésyl transférase utilisés, à l'origine, en oncologie.

<sup>7</sup> Le syndrome CLOVES (*congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi*) est caractérisé par des excroissances lipomateuses congénitales, des malformations vasculaires combinées complexes et progressives du tronc et par des nævi épidermiques. Il a pour origine une mutation du gène *PIK3CA* codant la sous-unité alpha de la phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase.

<sup>3</sup> Déficit immunitaire primitif caractérisé par une microthrombocytopénie, un eczéma, des infections et un risque accru de manifestations auto-immunes et/ou onco-hématologiques.

passage du *hit* au *lead*), soit redondantes (la toxicologie réglementaire). Ce parcours extraordinairement simplifié a de quoi surprendre, mais c'est bien celui que nous avons emprunté récemment pour repositionner avec des résultats encourageants la metformine, un anti-diabétique, dans la myotonie de Steinert<sup>8</sup> [10]. L'avantage sur le plan financier que l'on tire d'une telle accélération des procédures est tout à fait évident. On peut y ajouter la possibilité souvent offerte dans le cas des maladies ultra-rares d'un essai clinique unique, pivot, sur un faible effectif. Combien cela coûtera-t-il ? En utilisant des structures de recherche expérimentales et cliniques existantes pour effectuer toutes les étapes comprises entre le prélèvement cellulaire chez des patients et le résultat d'un essai clinique chez dix à vingt d'entre eux, l'ordre de grandeur du surcoût par programme ne devrait pas dépasser un à deux millions d'euros. On est clairement à des années lumières des sommes annoncées par l'industrie pharmaceutique pour la mise sur le marché d'un nouveau médicament !

On peut arrêter là cette démonstration, même si les temps qui viennent s'annoncent riches d'autres avancées scientifiques susceptibles d'améliorer encore le rendement et le volume de ces travaux. La conclusion que l'on peut en tirer est que l'on est aujourd'hui en position de s'attaquer de façon systématique aux maladies ultra-rares. Nous avons non seulement les ressources biologiques et technologiques pour le faire, mais aussi des moyens de contourner l'obstacle des investissements financiers et humains nécessaires. Ce « ticket d'entrée » relativement peu onéreux pour chaque maladie, mais significatif pour un programme exhaustif, sera-t-il payé (... et par qui), en l'absence d'un retour financier même hypothétique ? Face au « retour humain sur investissement » que représenterait une telle aventure, on doit l'espérer. ♦

### The time has come of a therapeutic (re)positioning of the ultra-rare diseases

<sup>8</sup> La dystrophie myotonique de Steinert ou myotonie de Steinert est une affection génétique et héréditaire, due à la mutation du gène *DMPK* codant la myotonine, qui atteint principalement les muscles, entraînant une difficulté au relâchement après la contraction (myotonie) et un affaiblissement musculaire progressif avec diminution du volume musculaire (atrophie).

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES

1. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007 ; 131 : 861-72.
2. Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 2014 ; 346 : 1258096.
3. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 2000 ; 288 : 669-72.
4. Hacein-Bey Abina S, Gaspar HB, Blondeau J, et al. Outcomes following gene therapy in patients with severe Wiskott-Aldrich syndrome. *Jama* 2015 ; 313 : 1550-63.
5. Jordan B. Les débuts de CRISPR en thérapie génique. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 1035-7.
6. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov* 2018 Oct 12. doi: 10.1038/nrd.2018.168.
7. Gordon LB, Shappell H, Massaro J, et al. Association of Lonafarnib treatment vs no treatment with mortality rate in patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *JAMA* 2018 ; 319 : 1687-95.
8. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, et al. Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science* 2003 ; 300 : 2055.
9. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature* 2018 ; 558 : 540-6.
10. Bassez G, Audureau E, Hogrel JY, et al. Improved mobility with metformin in patients with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled trial. *Brain* 2018 ; 141 : 2855-65.

C. Martinat<sup>1</sup>, M. Peschanski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unité mixte de recherche Inserm 861/UEVE  
I-Stem, 28, rue Henri Desbrères  
91100 Corbeil-Essonnes, France  
<sup>2</sup>CECS/AFM, I-Stem, 28, rue Henri Desbrères  
91100 Corbeil-Essonnes, France  
MPESCHANSKI@istem.fr

### TIRÉS À PART

M. Peschanski


Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie sur les sites de :

la Société Française de Myologie  
[www.sfmyologie.org](http://www.sfmyologie.org)



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS  
[www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr)





**Tarifs d'abonnement m/s - 2018**

**Abonnez-vous**

à *médecine/sciences*

> Grâce à *m/s*, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement**

page 1122 dans ce numéro de *m/s*

