

**LE QUOTIDIEN  
DU MEDECIN****Nom de la source**

Le Quotidien du Médecin

**Type de source**

Presse • Journaux

**Périodicité**

Hebdomadaire

**Couverture géographique**

Nationale

**Provenance**

Issy-les-Moulineaux, Ile-de-France, France

Vendredi 5 mars 2021

Le Quotidien du Médecin • 729 mots

Journée internationale

# Comment la recherche sur les maladies rares aide à mieux connaître des maladies fréquentes

Le Quotidien du médecin

**À l'occasion de la journée internationale des maladies rares, l'institut Imagine a mis en avant l'importance de la recherche dans ce domaine, non seulement pour ces maladies en elles-mêmes, mais aussi pour les avancées beaucoup plus vastes qu'elle permet.**

Lors que s'est tenue dimanche 28 février la 14e journée internationale des maladies rares, l'institut de génétique Imagine a présenté plusieurs avancées dans ce domaine qui ont conduit à de nouvelles connaissances concernant des pathologies plus communes.

« Chaque fois qu'un gène est identifié avec des signes cliniques associés, ce sont immédiatement des mécanismes nouveaux de notre biologie qui sont élucidés », a indiqué le Pr Stanislas Lyonnet, directeur de l'institut (Inserm/Université de Paris/AP-HP), rappelant que 70 à 80 % des maladies rares sont génétiques. « Et chaque fois qu'un mécanisme est identifié, il y a une possible transposition des connaissances vers des maladies beaucoup plus communes », poursuit-il.

## Covid, des pistes génétiques et immunologiques

Le Covid-19 en est une parfaite illustration, comme l'ont montré les travaux du Dr Laurent Abel et du Pr Jean-Laurent Casanova, codirecteurs du labora-

toire de génétique humaine des maladies infectieuses de l'institut. « Nous avons tenté de déterminer des causes génétiques aux formes sévères de Covid en nous appuyant sur nos précédentes recherches », raconte le Dr Abel, évoquant des travaux sur des formes sévères de pneumonie grippale survenant chez des sujets en bonne santé (un cas sur 50?000) et sur l'encéphalite herpétique (1/50?000 ou 100?000).

« Nous avons identifié un certain nombre de mutations dans ces pathologies, au niveau de gènes impliqués dans le circuit des interférons de type I, ces derniers étant connus pour leur rôle dans la lutte contre les virus », détaille-t-il. Les chercheurs ont mis en évidence que 3,5 % des patients ayant développé une forme sévère étaient porteurs de mutations de ces gènes, et présentaient donc un défaut de production d'interféron de type I. Un traitement par interféron de type I pourrait ainsi être envisagé.

En s'appuyant sur une autre maladie rare, le syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes (MSMD), les chercheurs ont

© 2021 Le Quotidien du Médecin. Tous droits réservés. Le présent document est protégé par les lois et conventions internationales sur le droit d'auteur et son utilisation est régie par ces lois et conventions.

**PubliCert** Certificat émis le 1 juillet 2021 à UNIVERSITE-PARIS-SACLAY à des fins de visualisation personnelle et temporaire.  
news:20210305-SQU-2ce28381-18dc-41df-8e78-72aa08959235

constaté que 10 % des patients Covid sévères produisent des auto-anticorps dirigés contre l'interféron de type I, qui ne joue donc plus son rôle contre le virus. « *Nous sommes en train de mettre en place un essai clinique pour tester un traitement par interféron  $\beta$ , qui est moins ciblé par les auto-anticorps que les a* », avance le médecin-chercheur.

De son côté, Laurence Legeai-Mallet étudie l'achondroplasie, forme la plus fréquente de nanisme (environ 8?000 personnes en France). Elle a co-découvert en 1994 le gène en cause : FGFR3. Muté chez les patients achondroplasiques, il est à l'origine d'une perturbation du cartilage de croissance, du cartilage articulaire et de la formation osseuse. « *À l'aide de modèles cellulaires et animaux, nous avons identifié des molécules capables d'interférer avec les chondrocytes afin de modifier leur défaut de prolifération et de différenciation* », explique la chercheuse. Aujourd'hui, cinq molécules différentes font l'objet d'essais cliniques.

### **Des pistes pour l'arthrose et l'ostéoporose**

Au-delà de l'achondroplasie, ces travaux ont des implications pour deux pathologies beaucoup plus répandues : l'arthrose et l'ostéoporose. « *Dans l'arthrose, nous avons eu l'idée d'utiliser le ligand spécifique du récepteur FGFR3, le FGF, en l'injectant dans les genoux de patients, et avons constaté que cela permet au cartilage articulaire, fortement endommagé chez ces patients, de se maintenir* », détaille Laurence Legeai-Mallet. Et la perte osseuse commune à l'achondroplasie et à l'ostéoporose permet d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques dans l'ostéoporose.

Avec son équipe, Sylvain Latour s'intéresse aux déficits immunitaires causés par des mutations qui touchent l'activation des lymphocytes T (LT). En 2014, une mutation dans le gène CTPS1, associée à une susceptibilité à l'infection par l'EBV (responsable de la mononucléose infectieuse et de plusieurs cancers), a été identifiée dans quelques familles. En l'absence de CTP (produit par l'enzyme CTPS1), les LT ne sont pas capables de proliférer et d'éliminer les cellules infectées par l'EBV ou d'autres pathogènes, ces cellules s'accumulent alors.

Toutefois, « *dans certains cas, l'expansion des LT peut causer des pathologies, comme des pathologies auto-immunes, un lymphome T ou certains syndromes inflammatoires, relève le chercheur. Nous avons donc eu l'idée de développer des inhibiteurs de CTPS1 pour bloquer l'expansion des LT* ». Ils seront probablement disponibles pour des essais de phase 2 d'ici à 2022.