

visé. Si, par exemple, une séquence d'ADN appropriée est introduite dans le milieu, elle s'insère au niveau de la coupure. La cellule répare elle-même les jonctions coupées.

Cependant, la technique, bien que précise, n'est pas parfaite. Par exemple, elle n'est pas adaptée quand il s'agit de remplacer une unique base (constituant de l'ADN) par une autre dans un gène. Or de nombreuses maladies génétiques sont dues à une mutation sur une unique base. Autre inconvénient de la technique, lorsque la cellule répare les jonctions (quand les deux brins de l'ADN ont été coupés), il arrive que des bases s'y insèrent ou disparaissent de façon aléatoire. Enfin, des études ont aussi montré que l'enzyme Cas9 confond parfois différentes zones de l'ADN et opère des modifications non désirées.

Est-il possible de développer une méthode plus fiable et plus polyvalente que CRISPR-Cas9? Celle mise au point par David Liu et ses collègues, nommée «prime editing», s'appuie sur une version améliorée de l'enzyme Cas9, associée à une seconde enzyme, une transcriptase inverse (comme on en trouve dans les rétrovirus) et à un brin d'ARN. Ce dernier sert toujours de guide pour repérer la zone d'intérêt sur l'ADN, mais il a une seconde fonction: il porte la séquence à insérer. Dans cette technique, l'enzyme Cas9 modifiée réalise une incise sur un seul brin au lieu de deux. La transcriptase inverse se charge alors d'incorporer dans l'ADN la séquence à insérer. Avec quelques étapes supplémentaires assez simples, on obtient un ADN modifié de façon programmable et prévisible.

L'équipe de David Liu a testé la méthode de différentes façons sur des cellules humaines et des neurones de souris. Elle a montré qu'il était possible de réaliser toutes les mutations possibles d'une base unique, des insertions et des suppressions de séquences. L'efficacité de l'outil (le taux de modifications réussies dans une population de cellules) se révèle supérieure à celle de CRISPR-Cas9 dans la plupart des cas. Et le taux de modifications involontaires est réduit. Une technique prometteuse, même si le chemin est encore long avant une éventuelle utilisation thérapeutique. ■

SEAN BAILLY

A. V. Anzalone et al., *Nature*, en ligne le 21 octobre 2019

La prévalence des maladies rares évaluée

Près de 300 millions de personnes dans le monde souffrent d'une maladie rare. Des chercheurs, notamment de l'Inserm, ont utilisé la base de données Orphanet pour estimer cette prévalence. Ana Rath, qui a dirigé l'étude, nous explique les enjeux de ces travaux.



Propos recueillis par SEAN BAILLY

ANA RATH
directrice de l'US14-
Orphanet de l'Inserm

Quelle est la définition d'une maladie rare ?

Une maladie rare, telle que la sclérodémie systémique ou la polyglobulie de Vaquez, ne touche qu'une faible part de la population. En Europe, dans sa définition réglementaire, une maladie est dite « rare » si elle touche moins de 5 personnes sur 10 000. Afin de mieux étudier ces maladies, l'Inserm a créé en 1997 le portail Orphanet, qui rassemble les informations provenant des publications scientifiques. Aujourd'hui, 38 pays participent à Orphanet et près de 6 200 maladies rares y sont recensées, dont 72 % sont d'origine génétique et 70 % se déclarent dès l'enfance. C'est la base de données la plus complète sur le sujet.

Ces maladies sont rares, mais combien de personnes touchent-elles ?

À partir de la base Orphanet, nous avons estimé la prévalence des maladies rares dans la population mondiale. Cela a nécessité de normaliser toutes les données et de voir celles que nous pouvions extrapoler de façon fiable à l'échelle du globe. Nous avons ainsi montré qu'au moins 300 millions de personnes souffrent d'une maladie rare, soit 4 % de la population mondiale ! Par ailleurs, parmi celles prises en compte dans l'étude, 149 pathologies sont responsables à elles seules de 80 % des cas de maladies rares. La conclusion importante de notre étude est que, si chacune de ces maladies est rare, ensemble, elles touchent une grande part de la population. Il est donc impératif de mieux les diagnostiquer.

Quels sont les obstacles ?

Ces maladies sont nombreuses et on ne peut pas demander aux professionnels de santé de toutes les connaître. Dès lors,

leur diagnostic et leur prise en charge sont difficiles. Cela engendre beaucoup de souffrance pour les patients et leurs familles. En outre, seules 5 % de ces maladies ont un traitement adapté.

Quelles sont les solutions ?

Il y a plusieurs modes d'action. La France a été pionnière pour organiser l'expertise (les spécialistes sont eux-mêmes peu nombreux) grâce aux centres de référence répartis sur le territoire. Ils facilitent le rapprochement entre les patients, les professionnels de santé et les experts des maladies rares. Un malade peut ainsi être facilement orienté vers le bon interlocuteur pour un meilleur suivi. Ce système est en train de s'exporter et de s'étendre à l'échelle européenne avec une dimension transfrontalière. Ainsi, si une personne souffre d'une certaine maladie et qu'il n'y a pas d'expert dans son pays, on peut la rediriger vers un pays voisin.

Autre approche : en 2018, l'État français a lancé son troisième plan pour les maladies rares. Doté d'un budget de près de 780 millions d'euros sur cinq ans, il intervient à tous les niveaux : diagnostic, traitement, qualité de vie des malades, etc. Un objectif particulier du plan est de s'attaquer à l'errance de diagnostic afin de comprendre pourquoi certaines personnes mettent des années avant de recevoir un bon diagnostic.

Enfin, il est essentiel d'avoir des données fiables sur ces maladies rares. Les pouvoirs publics, les patients et les associations de patients sont demandeurs de tels chiffres. D'ailleurs, Eurordis, une alliance d'associations de malades, a participé à notre étude. Pour faciliter cette démarche, Orphanet propose une nomenclature standardisée qui commence à être implémentée en France et d'autres pays. Grâce à elle, nous pourrions homogénéiser nos informations et gagner en efficacité. ■

S. Nguengang Wakap et al., *Euro. J. Hum. Genet.*, en ligne le 16 septembre 2019