

LES MALADIES RARES
ET LES ESPOIRS
DE LA MÉDECINE DU FUTUR

NICOLAS LÉVY

avec la collaboration

de Roland Portiche

LES MALADIES RARES
ET LES ESPOIRS
DE LA MÉDECINE
DU FUTUR

BUCHET • CHASTEL

© Buchet/Chastel, Libella, Paris, 2021

ISBN 978-2-283-03394-4

Pour Marie et Anatole, encore et toujours...

À Manu

À Robinson

« Les étoiles sont nos ancêtres.
Ce sont elles qui ont fabriqué
par leur alchimie nucléaire tous les éléments
dont nous sommes constitués,
et qui sont responsables de la beauté
et de la complexité du monde.
Une statue de Rodin, les pétales d'une rose,
les bêtes sauvages, les êtres humains
ne sont que des poussières d'étoiles. »

Trinh Xuan Thuan,
*Dictionnaire amoureux du ciel
et des étoiles*

Avant-propos

Les maladies rares me passionnent pour au moins deux raisons majeures : pour le médecin que je suis, elles constituent un des plus grands défis médicaux à relever ; et pour le chercheur que je suis aussi, elles sont encore – pour beaucoup d’entre elles – une énigme scientifique.

On les appelle aujourd’hui des « maladies rares ». Jadis, on parlait de « maladies orphelines », de l’anglais *orphan diseases*. Ce qualificatif suggérait en particulier l’absence ou la très faible connaissance de leurs causes et de leurs mécanismes. Il mettait aussi en relief, pour beaucoup d’entre elles, l’absence de diagnostic, de prise en charge, de traitement, voire souvent d’intérêt des chercheurs. Il exprimait l’absence de reconnaissance.

Vers la fin des années 1970, comme il s’agissait de maladies diverses et nombreuses, chacune peu connue, peu explorée et touchant un faible nombre d’individus, ce terme de « maladies rares » a été choisi. Je ne suis pas certain qu’on ait gagné au change, car définir une priorité médicale par la notion de rareté est pour le moins paradoxal, voire antinomique. Cela nécessite

aussi de longues explications afin de susciter l'adhésion à cette cause de la part des décideurs politiques ou des financeurs des programmes de recherche. Au fond, ce terme s'est imposé au détriment des personnes malades. Mais comme c'est souvent le cas en matière de vocabulaire, c'est l'usage qui prévaut. Va donc pour « maladies rares » !

Il existe dans le monde huit à neuf mille maladies rares dénombrées, toutes différentes. Orphanet¹, une structure de recherches qui est également un portail Internet, a entrepris notamment de les recenser. Aujourd'hui, presque tout le monde a entendu parler des plus connues : la mucoviscidose, la myopathie de Duchenne de Boulogne, la progéria peut-être – cette maladie dramatique qui entraîne un vieillissement précococ et accéléré chez de jeunes enfants – ou encore la maladie de Huntington. D'autres maladies rares ont des noms compliqués : *xeroderma pigmentosum* (une maladie de la peau, induisant un vieillissement et des cancers cutanés), les rétinites pigmentaires (des maladies de la rétine induisant des troubles visuels jusqu'à, parfois la cécité), la dystrophie facio-scapulo-humérale (une forme de myopathie dont la cause et le mécanisme restent encore une des plus grandes énigmes de la génétique humaine), etc.

La plupart des gens, sauf ceux directement concernés ou leurs proches, ont du mal à imaginer ce que recouvrent ces noms de maladies alors qu'ils visualisent

1. <https://www.orpha.net>

sans difficulté ce qu'il y a derrière un cancer (alors même que les formes en sont multiples et variées), un infarctus ou une infection virale. La raison, évidente, est aussi assez simple : le plus souvent, les maladies rares ont une origine génétique. Même si l'image de la génétique est globalement très présente aujourd'hui dans nos médias, sa réalité scientifique demeure, pour beaucoup de nos concitoyens, complexe et obscure. C'est pire encore pour les maladies génétiques, dont il n'est pas aisé de comprendre les origines et les mécanismes en cause, suscitant des questions du type : « Pourquoi moi ? », « Pourquoi mon enfant ? », « Comment l'ai-je attrapée ? ». Car même sans en comprendre les mécanismes, le terme de « génétique » ramène obligatoirement aux notions d'hérédité et de transmission. S'agissant de la survenue de maladies, il fait inmanquablement surgir des questions de responsabilité, pour ne pas dire de culpabilité. Dans les faits pourtant, il n'y a pas de responsable et encore moins de coupable. Ce ne sont pas les caractères physiques qui sont transmis ni hérités, mais les gènes. Si l'on devait chercher un responsable, il serait dans l'incroyable complexité de la machinerie cellulaire !

Un des objectifs de ce livre, essentiellement destiné aux personnes malades, à leurs familles et aux « non-initiés », est justement de rendre ces notions plus claires. Car les maladies rares sont aveugles. À ce titre, elles peuvent frapper chacun d'entre nous à n'importe quel âge. Je voudrais aussi convaincre nos concitoyens concernés, qui doivent faire face à la maladie en se

sentant souvent seuls et isolés. Même si le temps leur semble long avant la formulation d'un diagnostic, une prise en charge efficace et une proposition de traitement, nombreux sont les acteurs du soin et de la recherche (académiques et industriels), les associations de malades, totalement engagés dans la lutte contre la maladie dont ils souffrent.

J'ai voulu tenter également de rendre compte, pour mieux le faire comprendre, de ce qu'est le monde du soin et de la recherche dans sa pratique quotidienne, ses victoires et très souvent ses difficultés. À cet effet, sans pour autant verser dans l'autobiographie, j'ai puisé dans mon parcours professionnel et personnel quelques tranches de vie éclairantes au travers de certaines anecdotes.

Une personne sur vingt

On les dit « rares » alors que ces maladies concernent en moyenne une personne sur vingt. Trois millions d'hommes, de femmes ou d'enfants souffrent d'une maladie rare en France. Trente millions en Europe. C'est considérable, et donc un domaine médical et scientifique devant être considéré comme un enjeu prioritaire de santé et de recherche en sciences de la vie et de la santé.

Je considère aussi les maladies rares comme un défi, car les patients qui en sont atteints, même dans nos pays aux économies avancées, peinent encore à

bénéficier du dispositif juridique mis en place par la loi du 4 mars 2002². Elles touchent pourtant les enfants dans environ 60 % des cas et, lorsqu'elles sont découvertes chez les adultes, des facteurs congénitaux existent généralement. Ils doivent être recherchés le plus tôt possible afin de permettre une prise en charge précoce et adaptée, parfois dès l'enfance. La plupart des médecins généralistes – et beaucoup de spécialistes – ne sont pas préparés à reconnaître qu'un patient est atteint d'une maladie rare. Ils n'ont pas été formés à cela, ce champ disciplinaire n'étant pas enseigné dans le cursus classique des études médicales. D'autre part, les maladies rares ne sont guère faciles à identifier. Elles peuvent toucher chaque organe individuellement (les reins, le foie, les yeux, la peau, les muscles, le cerveau) mais aussi plusieurs simultanément, voire la quasi-totalité. Chaque maladie rare se distingue par des symptômes différents, lesquels peuvent parfois ressembler à ceux de maladies beaucoup plus communes. La composante génétique intervenant dans la majorité d'entre elles, leur prise en charge ne peut s'envisager que dans un contexte pluridisciplinaire avec l'ensemble des spécialistes d'organes concernés et les généticiens.

Cette spécificité est à l'origine de parcours de soins particulièrement complexes pour de nombreux patients et leurs familles, parcours du combattant parfois, liés à

2. « Le statut juridique du patient atteint de maladie rare », thèse en droit de la santé par M^e Besma Maghrebi-Mansouri, 2019.

ce que l'on nomme maintenant communément « l'errance diagnostique », que j'aborderai plus loin dans ce livre. Et quand la maladie est enfin diagnostiquée, parfois après plusieurs années de travail pour les uns, considérées comme du temps perdu d'autres, vers quel traitement orienter le malade ? Y a-t-il des établissements spécialisés dans le traitement des maladies rares ? Si oui, lesquels ? Et comment répondre aux questions légitimes des malades, souvent posées dans un resenti d'angoisse : « Est-ce que ça se soigne ? », « Existe-t-il des médicaments ? », « Existe-t-il un risque pour mes enfants, mes futurs enfants, mes petits-enfants ? », « Quelle sera l'évolution ? ». Et aussi : « Je veux des enfants. Faut-il renoncer ? » ou « Un diagnostic prénatal est-il possible, nécessaire ? ».

Le projet GIPTIS

Pour répondre à ces questions et relever ces défis, j'ai développé un projet ambitieux : créer un institut entièrement consacré aux maladies génétiques rares. Ce serait le premier de ce genre en Europe³. Son nom : GIPTIS, pour Genetics Institute for Patients, Therapies,

3. L'Institut Imagine est implanté à l'hôpital Necker à Paris. Il est en réalité le premier grand institut hospitalo-universitaire consacré aux maladies génétiques. GIPTIS a de nombreuses similitudes avec Imagine, mais son modèle de fonctionnement, son modèle économique et sa dimension résolument méditerranéenne en sont des caractéristiques différenciatrices.

Innovation and Science. Le projet est dessiné dans toutes ses dimensions : médicale, scientifique, de partenariat avec des industriels, juridique, économique. Son écrin : un bâtiment spécifiquement conçu et destiné. Mon ambition, et celle de toute la communauté médicale et scientifique avec laquelle nous travaillons, est d'offrir aux malades une structure d'accueil capable de transformer leur prise en charge, d'accélérer les diagnostics, de les orienter vers les meilleurs traitements, plus vite et à plus grande échelle.

GIPTIS se projette vers l'avenir, en promouvant des programmes de recherche et de développement de traitements nouveaux, capables de répondre aux épreuves des malades. Les financements publics, s'ils restent indispensables, ne peuvent satisfaire à eux seuls l'immense besoin de recherche et de traitements. Ils doivent accompagner une stratégie économique reposant sur l'excellence académique et industrielle, associant toutes les compétences, celles des malades, des associations qui les représentent, des médecins, des chercheurs et des industriels du médicament. Et cette association doit se faire dès l'origine des programmes destinés à comprendre, diagnostiquer et traiter les maladies rares.

J'y reviendrai plus longuement et plus en détail. Dans l'immédiat, je voudrais raconter comment je suis venu à la médecine, puis à la génétique et aux maladies rares.

I

UN CHOIX DE VIE

Changer de modèle

Comme beaucoup de mes collègues généticiens, j'apprécierais de passer mon temps dans mon service ou dans mon laboratoire et de me borner à faire ce qui est au cœur de mon métier : consulter, diagnostiquer, orienter patients et familles. Mais aussi prendre le temps qu'il faut pour réfléchir, conceptualiser mes recherches, mener les expérimentations nécessaires et pouvoir ensuite diffuser et publier nos découvertes dans de grandes revues de référence.

Hélas, le monde de la médecine et de la recherche étant ce qu'il est, peu de médecins hospitaliers universitaires et aucun chercheur ne peuvent aujourd'hui se consacrer exclusivement à leurs missions de soin et de recherche. Il nous faut évidemment chercher des financements, mais aussi défendre et gérer des budgets, des équipes, des contrats, des problèmes qui n'ont rien de médical ni de scientifique... En principe, ce n'est pas notre métier. Mais qui le ferait à notre place ?

Cette gestion consomme un temps considérable, un temps qui manque forcément à nos activités de soin et de recherche. Une des fonctions d'un institut tel

que GIPTIS est d'intégrer à côté des acteurs médicaux et scientifiques, académiques et industriels, les fonctions et compétences d'appui et de support médico-scientifiques, mais aussi juridiques, économiques, réglementaires, de communication, de mécénat et de gestion. Ces fonctions essentielles intégrées dans un même ensemble redonneront aux acteurs médicaux et scientifiques la possibilité de faire le métier qu'ils ont choisi, auquel ils ont rêvé. Par là même ils amélioreront la prise en charge des patients qui leur sont confiés et augmenteront les connaissances indispensables à la mise au point de traitements efficaces.

GIPTIS... mais où ?

Si j'insiste d'emblée sur ce point, c'est pour faire sentir que monter un institut d'un genre nouveau a quelque chose d'un apostolat. Cela consomme votre temps, votre énergie, chaque problème apparemment résolu ouvrant à de nouvelles questions auxquelles il faudra répondre pour avancer. Certaines inattendues ou hors de votre champ de compétences et auxquelles vous n'étiez pas préparé à répondre.

Avec le recul du temps, je me rends compte à quel point, au cours des sept années qui viennent de s'écouler, j'ai joué les acrobates, amoureux de sa ville, fier de porter un projet emblématique pour son territoire et ses citoyens. Tout en préparant cet institut, je n'ai abandonné ni mon travail de médecin

généticien, ni celui de chercheur responsable d'équipe de recherche, ni ma fonction de chef du service de génétique médicale à l'Assistance publique des hôpitaux de Marseille, ni celle de directeur du centre de génétique médicale de Marseille, une des plus grandes unités de recherche en France consacrée aux maladies génétiques, affiliée à la fois à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et à l'université d'Aix-Marseille. Ces sept années de préparation et de montage de GIPTIS ont été intenses, surprenantes, passionnantes, inquiétantes parfois, à risque souvent, engagées toujours. Il m'a fallu me battre, convaincre, subir des revers et affronter les conséquences de promesses non tenues, tenir bon sans rien lâcher sur les valeurs, m'entourer de personnes loyales et compétentes et m'écarter des nuisibles, apprendre sur des sujets fort éloignés de mon domaine de prédilection en faisant des choix difficiles.

Cette aventure, car heureusement c'en est une, pourrait faire l'objet d'un essai ou d'un roman haletant, pour qui saurait l'écrire. Elle m'a aussi permis de rencontrer des gens investis, passionnés et passionnants, des soutiens formidables, des femmes et des hommes talentueux et prêts à s'engager, qu'ils soient médecins, scientifiques, administrateurs, capitaines d'industrie, économistes, juristes, sportifs, et même parfois – mais plus rarement – politiques. Je peux déjà dire que cela en valait la peine même si j'y laisse quelques plumes et quel que soit le lieu où GIPTIS se réalisera en définitive.

L'institut GIPTIS est aujourd'hui remis en cause à Marseille. L'assistance publique des hôpitaux de Marseille et son directeur fraîchement nommé, malgré accords signés et garanties obtenues, n'en veulent plus. Trop de Covid, d'IHU et de médiatisations diverses les auraient-ils rendus si frileux ? Certes, un modèle économique sortant du cadre public traditionnel ne rassure pas cette institution et son directeur. Peut-être préfèrent-ils continuer à gérer de la dette et du déficit ? Mais à leur manière et selon un modèle qui leur est familier ? Les bénéfices apportés aux malades et à la recherche, aux médecins et aux chercheurs, ne sont clairement pas des arguments suffisants, surtout dans ces temps troublés.

Mais les besoins dans le domaine des maladies « rares » sont majeurs, partout ; et d'autres villes, d'autres pays s'intéressent au modèle. Échec à la Marseillaise ? Succès ailleurs ? Avec les femmes et les hommes qui y travaillent, qui accompagnent, qui en ont l'envie et l'énergie, sans être dans la croyance ou l'incroyance béate en un modèle économique, GIPTIS pourra se développer ailleurs et autrement.

Des impératifs nouveaux

Il fallait se lancer dans cette aventure justement parce que l'excellence médicale et scientifique dans notre domaine est largement reconnue. Mais aussi parce que le constat est celui d'un manque criant

de moyens humains et matériels pour la santé et la recherche dans nos organisations publiques. Face aux besoins grandissants des malades et des familles, dont la prise en charge est longue et complexe, 95 % des malades demeurent aujourd'hui sans traitement efficace. L'évidence de la nécessité d'un changement de modèle s'impose. Les financements doivent être largement augmentés. Mais en parallèle, c'est un remaniement drastique de nos modalités de fonctionnement qui doit s'opérer. Il nous faut aller vers un continuum intégré partant de l'accueil des malades jusqu'à leur inclusion dans des essais de traitement en passant par des programmes de recherche. L'augmentation seule des financements serait vaine et ne permettrait pas d'atteindre un objectif d'équité d'accès à la médecine et à la recherche. Je ne puis me résoudre à attendre que la situation se dégrade. Trop de malades attendent un traitement, et nos besoins pour la recherche sont immenses. Je considère également que les maladies génétiques, aussi rares soient-elles, sont le plus formidable potentiel d'innovations thérapeutiques. Elles représentent à elles seules ce que seront la médecine et les thérapies de demain, enfin démocratisées, disponibles et adaptables à de nombreuses pathologies beaucoup plus communes.

Jamais il ne me viendrait à l'esprit d'opposer les malades en fonction de la pathologie qu'ils affrontent, mais prenons l'exemple du cancer. Des moyens considérables en termes d'organisation des soins, de prise en charge globale, de recherche, de coordination à

l'échelon national et international ont été déployés dans ce domaine. La France dispose d'un réseau de centres de lutte contre le cancer inégalé, d'instituts de pointe et de renom dans ce domaine, Curie, Gustave-Roussy, les centres de lutte contre le cancer. Elle s'est dotée de l'Institut national du cancer (INCa) financé par l'État. La majorité des pays « industrialisés » a déployé des moyens équivalents. Avec un résultat majeur obtenu quant au nombre de cancers guéris ou contrôlés aujourd'hui, dépassant 60 % chez l'adulte et 75 % chez l'enfant.

Enfin, j'ai initié GIPTIS également, car les grands instituts médico-scientifiques existants, que ce soit à l'étranger, aux États-Unis en particulier, ou encore plus récemment en France grâce aux instituts hospitalo-universitaires (les fameux IHU), ont fait la preuve de leur efficacité. Ils ont démontré leur capacité à développer plus vite des programmes de soin et de recherche ambitieux, à succès et au bénéfice des malades. Ils sont pourtant par endroits très différents de ce que GIPTIS a l'ambition de devenir, notamment en termes de modèle économique et sociétal. Les IHU ont été majoritairement financés par l'État, en nombre beaucoup trop limité, parfois au détriment d'un modèle économique pertinent permettant leur pérennité d'exploitation autonome sans abondement de financements publics récurrents.

Ma conviction est que nous faisons fausse route si nous attendons que la puissance publique finance seule des programmes de cette ambition pour toutes les priorités de

santé et de recherche. Non que l'État y soit indifférent, mais il ne peut pas tout faire et ne fera pas tout. Mais si nous attendons trop, beaucoup de malades mourront.

Il est donc impératif de donner naissance à un nouveau modèle qui ne s'appuie pas exclusivement sur la puissance publique. Des subventions seront évidemment essentielles, pour donner l'impulsion ou gagner du temps pour des programmes prometteurs. Mais le cœur du fonctionnement doit reposer sur la capacité d'autofinancement. S'agissant d'une cause majeure de santé publique, d'une cause sociétale et citoyenne, la philanthropie y a toute sa place. En même temps qu'un projet d'envergure médicale et scientifique respectant le droit commun et la dimension de solidarité de notre système de santé national, l'idée maîtresse de GIPTIS est de permettre à chaque malade, aussi rare soit-il, un accès équitable à une prise en charge médicale de la meilleure qualité. C'est aussi de permettre l'inclusion des malades dans les meilleurs programmes de recherche en vue d'études cliniques et thérapeutiques.

La médecine comme la recherche font partie d'un patrimoine universel. Elles appartiennent à chaque citoyen et doivent être partagées, financées et accélérées par tous ceux qui le souhaitent et qui le peuvent. Si nous réussissons, nous mettrons sur pied un ensemble totalement intégré de médecine, de recherche et de développement thérapeutique. Il devra être assez attractif pour recruter les meilleures équipes dans le monde et assez rayonnant pour s'ouvrir vers l'étranger. Ces conditions réunies, il saura développer

des partenariats avec de nombreux industriels qui aujourd'hui s'engagent dans le domaine des maladies rares et adhèrent à l'idée d'une coordination de projets les associant précocement aux académiques.

Pour moi-même comme pour toute la communauté médicale et scientifique sans laquelle un institut comme GIPTIS ne pourrait se monter ni se développer, c'est bien plus qu'un projet. C'est une aventure humaine, collective, citoyenne, médicale, scientifique et économique. Que les politiques l'accompagnent et la facilitent, et ce modèle pourrait être reproduit dans d'autres disciplines médicales et pourra contribuer largement aux changements attendus dans l'hôpital public comme au sein des organismes de recherche.

Depuis plusieurs années, je passe une partie de mon temps à sillonner le monde, et à profiter de conférences aux États-Unis, au Japon, en Chine et en Europe pour promouvoir GIPTIS et mettre en place de nouvelles collaborations, de nouveaux partenariats. Récemment, par exemple, à l'occasion d'une série de conférences en Chine avec Frédérique Magdinier¹ sur un de nos sujets de prédilection, une maladie rare du muscle, nous avons mis en place des collaborations avec des universitaires et partenaires chinois. L'objectif était double : mener une recherche scientifique sur certaines maladies rares neuromusculaires, mais aussi construire un partenariat institutionnel avec un groupe chinois

1. Directrice de recherche à l'Inserm et directrice adjointe de l'unité 1251-MMG.

qui souhaite adapter notre modèle sur son territoire tout en maintenant une coopération continue.

*Un institut largement tourné
vers la Méditerranée*

Enfin, notre institut, où qu'il se construise, sera largement tourné vers les pays méditerranéens. Il est indispensable de créer un réseau fonctionnant aussi bien au Maroc qu'en Tunisie, en Israël, au Liban, en Espagne, en Grèce ou dans les Émirats.

Parce que dans les pays qui bordent les rivages méditerranéens au sens large, pour des raisons culturelles et sociales liées aux peuples qui y vivent, les mariages entre apparentés, aussi appelés « unions consanguines », ne sont pas rares. La consanguinité constitue malheureusement un terreau favorable à la transmission d'un nombre important de maladies génétiques qu'on appelle « les maladies génétiques autosomiques récessives ». Leur fréquence est ainsi augmentée, autour de la Méditerranée notamment.

Maladies dominantes, maladies récessives

Il faut se rappeler en premier lieu que notre information génétique est très majoritairement répartie sur vingt-trois paires de chromosomes, contenant l'ADN et donc les gènes, localisés dans le noyau de chacune de

nos cellules. Une des paires est constituée de chromosomes sexuels X (hérité de la mère ou du père) ou Y (hérité du père). Un chromosome de chaque paire est hérité d'un de nos parents.

Si, sur l'un de ses chromosomes (hormis le X ou Y), un père, atteint d'une maladie génétique – ou une mère – a un gène présentant une mutation, il a une chance sur deux de le transmettre. Selon les gènes, soit une seule mutation sur un chromosome peut suffire à déclencher la maladie, le gène « normal » ne pouvant compenser le dysfonctionnement, soit ce dernier compense le dysfonctionnement et dans ce cas la maladie n'apparaît que lorsque les deux gènes sont mutés, chacun étant transmis par un de ses parents non malades. Dans le premier cas, la personne qui reçoit le gène muté sera le plus souvent atteinte de la même maladie que le parent transmetteur ; on appelle cela le mode de transmission autosomique *dominant*. Dans le second cas, les personnes n'ayant reçu qu'une seule mutation seront porteurs sains, et seuls celles qui ont hérité une copie du gène muté de chacun de ses parents seront malades ; c'est le mode de transmission autosomique *récessif*.

La présence d'une mutation sur un seul chromosome chez une seule personne peut donc, en cas d'unions consanguines parmi ses descendants, augmenter sensiblement le risque de survenue des maladies récessives. C'est ce que l'on observe dans des populations où les unions se font essentiellement au sein d'un même groupe ethnique ou d'une même zone géographique,

que ce soit pour des raisons religieuses, culturelles, sociales, ou encore liées à l'insularité. C'est ce que l'on appelle « l'endogamie ».

Dans le cas de la mucoviscidose, par exemple, la fréquence de survenue de la maladie dans la population générale est d'un cas sur trois mille cinq cents. Dans une population endogame, elle peut passer à un sur deux cents, ce qui est considérable.

Enfin, le troisième grand mode de transmission est celui lié au chromosome X. Lorsqu'un gène porté par le chromosome X présente une mutation pouvant induire une maladie, chez une femme qui en possède donc deux, celle-ci ne développe pas la maladie, la fonction altérée du gène pouvant être compensée par son homologue sur son deuxième chromosome X. En revanche, si elle transmet, avec un risque sur deux, ce chromosome à un garçon qui a reçu de son père le chromosome Y, celui-ci développera la maladie. Les maladies liées à ce mode de transmission se développent donc chez les garçons, les filles étant potentiellement porteuses et à risque de la transmettre, mais non atteintes.

Ces notions quant aux modes de transmission des maladies génétiques sont une base qui s'applique au cadre général, mais il existe à la fois d'autres modes de transmission plus rares, et de nombreuses exceptions à ces règles².

2. Patrice Bourgeois (département de génétique médicale de Marseille) et Tara Rodden Robinson (université d'Oregon,

Les maladies génétiques rares, qu'elles soient dominantes, récessives, ou liées au chromosome X, peuvent affecter tous les organes ou systèmes biologiques : la vision, les reins, la peau, les muscles, le cerveau, le cœur, le foie. Elles affectent la fonction de molécules biologiques telles que les enzymes, pouvant détériorer simultanément le métabolisme de plusieurs organes avec des conséquences souvent dramatiques.

La maladie des enfants de la Lune

Je prendrai le cas d'une maladie rare de la peau particulièrement grave, que nous avons étudiée dans mon laboratoire. Son nom scientifique est *xeroderma pigmentosum*. On la surnomme la « maladie des enfants de la Lune » parce que les enfants qui en sont atteints ne peuvent pas sortir à la lumière du jour. Chez eux, les effets des rayons ultraviolets du soleil qui cassent la molécule d'ADN ne peuvent pas être réparés.

Normalement, cela ne devrait pas être bien grave. La molécule d'ADN est fragile. Chez la plupart d'entre nous, dans les cellules de la peau, elle est cassée cinquante mille fois par cellule et par heure lors de l'exposition au soleil ! C'est réellement le nombre de mutations/cassures qu'on a constatées toutes les

États-Unis), *La Génétique pour les nuls*, Paris, Éditions First, 2015.

soixante minutes environ. Il n'y a aucune raison de s'effrayer, car d'une part, notre ADN est aussitôt réparé et, d'autre part, les cellules de la peau dont l'ADN a été cassé sont éliminées avant qu'elles ne puissent devenir malignes. C'est une des vertus les plus extraordinaires du vivant que de pouvoir réparer à une vitesse incroyable notre génome détérioré. Pour cette raison, nos cellules se divisent normalement et – le plus souvent, heureusement – nous ne développons pas de cancer.

Hélas, pour ces enfants de la Lune, leur ADN cassé n'est pas suffisamment réparé ou l'est trop lentement. Quand nous avons, nous, la capacité de réparer jusqu'à quatre-vingt mille mutations par cellule et par heure, les enfants atteints de *xeroderma pigmentosum* ne peuvent en réparer que dix mille environ. Et, dans certains cas extrêmes, ils n'en réparent quasiment aucune !

Ils souffrent non seulement d'un vieillissement cutané important, mais – et c'est plus grave – ils développent des cancers de la peau. Ces cancers, relativement peu évolutifs sont appelés des « carcinomes baso-cellulaires » ou « spino-cellulaires » et sont à risque de lente dissémination, par opposition au mélanome malin, le cancer de la peau le plus agressif et le plus grave. Sauf que les enfants de la Lune en font beaucoup, que ces cancers sont récurrents et que leur traitement est actuellement essentiellement chirurgical, laissant des séquelles fonctionnelles et esthétiques parfois majeures.

Le diagnostic est porté aux alentours d'un an et demi, deux ans, parfois trois. Dès le diagnostic posé, les enfants ne peuvent plus être exposés aux rayons du soleil, et doivent être protégés en permanence. Généralement, la majorité des fenêtres de nos maisons ne sont pas traitées pour filtrer les rayons ultraviolets. Les maisons de ces malades doivent donc être spécialement équipées. Dès qu'ils vont à l'extérieur, ils doivent être couverts de la tête aux pieds et porter une combinaison composée de tissus multicouches. Même dans les pays chauds d'Afrique du Nord, où cette maladie est plus fréquente qu'ailleurs, quand il fait trente-cinq degrés à l'ombre ! Pour se protéger le visage, les petits malades doivent porter un scaphandre confectionné spécialement en tissu anti-ultraviolets, muni d'un petit ventilateur pour leur permettre de mieux respirer. C'est le seul moyen de protection efficace, même imparfait, que l'on connaisse aujourd'hui.

Ces enfants ne peuvent donc sortir que la nuit, le seul moment où ils peuvent enlever leur masque. C'est pourquoi, on l'a compris, on les appelle « les enfants de la Lune ». Certes, la Lune émet elle-même un rayonnement ultraviolet, mais il est de faible intensité et bien moins dangereux pour leur ADN.

Le *xeroderma pigmentosum* est une maladie génétique récessive. Il faut donc que les deux parents soient porteurs de la mutation pour que les enfants soient atteints. C'est aussi une maladie génétique héréditaire rare. On estime qu'il y a en France une centaine d'enfants atteints. En revanche, la maladie est dix fois plus

fréquente dans les pays du sud méditerranéen, où les mariages consanguins sont plus fréquents. On compte par exemple environ six cents malades au Maroc, pour une population égale à la moitié de celle de la France ! Et je ne parle que des malades identifiés. Dans la réalité, ils sont certainement beaucoup plus nombreux. Beaucoup ne sont pas diagnostiqués, car ils vivent dans les montagnes, ou dans des zones isolées du pays. C'est le cas pour beaucoup de maladies rares dans les pays qui ne sont pas dotés d'un système de santé adapté à la détection précoce et rapide, comme à la prise en charge des maladies rares.

Une prise en charge commune

Aujourd'hui, il n'existe aucun traitement contre cette maladie. Au sein de la société ProGeLife, que nous avons créée à Marseille, nous travaillons sur un traitement pour ces enfants. Celui-ci aura pour objectif non seulement de filtrer les rayonnements ultraviolets, mais aussi d'empêcher la production de ces molécules qu'on appelle les « espèces réactives de l'oxygène », les fameux radicaux libres qui attaquent l'ADN de nos cellules. Dans un premier temps, ce traitement devrait permettre de protéger les enfants avant que soit développé un traitement susceptible de les guérir.

Nous envisageons une collaboration étroite avec les généticiens des pays de la Méditerranée pour la prise en charge de cette maladie (et de beaucoup d'autres),

à travers un réseau constitué. Ce serait une relation de partenariat permettant de faire bénéficier tous les patients des mêmes canaux de traitement, dans leur pays d'origine.

Il faut savoir que, sur le plan réglementaire, mettre en place un essai thérapeutique est généralement une opération longue et coûteuse. En France, c'est l'Agence nationale de sécurité du médicament qui définit l'acceptation d'une molécule pour un essai de traitement. Dans certains pays méditerranéens, les aspects réglementaires liés aux essais thérapeutiques sont parfois moins bien encadrés, pouvant être un frein à des essais internationaux les impliquant. Notre souhait est de développer avec de nombreux pays, en particulier en Méditerranée, un système harmonisé sur la base de l'excellence. Dans le cadre de notre réseau méditerranéen, chaque malade pourrait bénéficier de la même prise en charge, du même accès au médicament et au même prix dès que celui-ci aura été développé.

De l'Afghanistan à la génétique

Je ne suis pas arrivé aux maladies rares par hasard. Je crois pouvoir dire que c'est l'aboutissement à la fois d'un choix de vie et d'une conviction très longtemps ancrée en moi de la grandeur de l'exercice au sein d'un système public hospitalo-universitaire. Je suis issu du système public et un médecin avant même d'être un spécialiste de la génétique ou des maladies rares. J'ai fait médecine parce que, tout simplement, je voulais sauver le monde ! L'idée est à l'évidence naïve, mais elle caractérise assez bien toute une génération d'étudiants en médecine qui, après leurs études, ont choisi de militer à leur manière dans la médecine humanitaire.

L'humanitaire comme choix

Aucun individu n'est le strict produit de ses gènes. Même si la médecine m'a intéressé assez tôt, mon appétence pour la chose scientifique ou mathématique n'était pas au rendez-vous. Mais pour faire médecine,

il était préférable sinon nécessaire d'être issu d'un parcours scolaire à prédominance mathématique ou scientifique. J'appartiens à un milieu dans lequel la culture, la littérature, l'art étaient et restent très présents. Les discussions familiales, souvent très nourries, étaient empreintes de ces sujets et, mis à part un cousin d'Amérique, point de médecin dans la famille. Je m'orientais donc naturellement à mon tour vers des études littéraires.

Nous étions à la fin des années 1970, la guerre d'Afghanistan venait de commencer. Elle opposait David à Goliath, la résistance afghane aux troupes soviétiques. Comme tout le monde, j'ai vu les reportages sur les *French doctors*. Et même si je n'avais pas encore lu *Les Cavaliers*¹ de Joseph Kessel, ni rencontré le commandant Massoud², ma décision était prise de partir en Afghanistan avec Médecins sans frontières (MSF)³ dès que je le pourrais. Je voulais travailler avec eux, marcher avec eux dans la montagne. À côté de la guerre terrible que menaient les Soviétiques contre les civils afghans, ce qui m'attirait était bien l'envie, presque le besoin, d'aider et de soigner les plus démunis, ceux qui, malades ou blessés, ne pouvaient avoir accès aux soins nécessaires à la suite de l'agression ennemie, et un ennemi dont la puissance était si disproportionnée.

1. Joseph Kessel, *Les Cavaliers*, Paris, Gallimard, 1967.

2. Ahmed Chah Massoud (1953-2001) était une figure centrale de la résistance afghane. Il fut assassiné en 2001.

3. Organisation humanitaire non gouvernementale française ayant reçu le prix Nobel de la paix en 1999. <https://www.msf.org>

Cela m'attirait tout autant que l'aventure permanente, les paysages, les conditions montagneuses, la rudesse du pays, ses cultures si diverses, ses codes d'honneur. C'était une vision sans doute très romantique, j'avais seize ans à l'époque. Après l'avoir vécu et en dépit des années, je peux dire que la réalité fut conforme à mes attentes et que ma vision n'a pas vraiment changé.

Un autre facteur m'a conduit aux études de médecine. Deux accidents graves de moto, à quinze et dix-sept ans. J'ai été opéré à de nombreuses reprises, des médecins m'ont sauvé la vie. Je n'ai plus jamais cessé de penser que la médecine était un beau et grand métier !

Au-delà de ma personne, c'est toute une génération qui a éprouvé, au cours de ces années, le besoin de se dépasser, d'épouser une cause, celle de la médecine humanitaire. Des cohortes de sociologues l'ont cent fois répété, mais c'est bien ainsi que nous l'avons vécu : le temps des grandes idéologies (les partis, les syndicats de jadis) était terminé, et il fallait soit sombrer dans un scepticisme désespérant, soit partir à la conquête de valeurs nouvelles, généreuses et fraternelles. Mais auparavant, je devais régler un petit « détail » : il me fallait mener et terminer des études de médecine !

Je les ai faites à Marseille, ma ville d'origine, ma ville de cœur. J'ai passé l'internat et suis parti à Briançon où j'ai travaillé dans le secteur de la réanimation, puis du secours en montagne. Toujours cette attirance pour la médecine « cow-boy ». Parallèlement, j'ai pris des contacts avec l'association MSF. Et en 1989, alors

interne des hôpitaux de Marseille, enfin, je suis parti pour l'Afghanistan.

Une année afghane

J'y suis resté une année. Avant d'y entrer, j'ai passé plusieurs semaines à Peshawar au Pakistan, dans les zones tribales frontalières, pour y apprendre le persan et prendre la mesure de la mission qui m'attendait. Je me suis ensuite retrouvé en Afghanistan, travaillant à cheval sur deux territoires commandés par deux ethnies rivales mais à peu près unifiées contre l'envahisseur soviétique. J'arrivais à la fin de la guerre, au moment où les Russes pliaient bagages. Sans transition, on passait d'une guerre de résistance à une guerre civile, largement manipulée par l'URSS, qui tirait les ficelles de Kaboul.

Je le dis sans ambages, ce fut une année fascinante, vraiment extraordinaire, probablement celle qui a le plus marqué ma vie. J'ai fait de la vraie médecine. Cela allait de la médecine d'urgence, pratiquée avec les moyens du bord, à la médecine générale : les rhumes, les angines, les infections, les brûlures. Forcément, je faisais aussi de la médecine de guerre et de la chirurgie, pas uniquement de guerre mais toujours d'urgence ! MSF savait préparer ses missions et former ceux qui les menaient. Nous devions parfois opérer dans des conditions rudimentaires d'asepsie et d'anesthésie, la boule au ventre à cause du risque que couraient les

patients de ne pas se trouver entre les mains d'un vrai spécialiste ! Mais finalement, ça fonctionnait et des vies furent sauvées, autant sans doute grâce à l'efficacité des médicaments qui ne rencontraient pas de résistance au sein de populations auparavant démunies de soins, qu'au savoir-faire des soignants.

L'Afghanistan est un pays de montagnes. Je vivais sur les hauts plateaux du Hazaradjat, il fallait cheminer à pied ou à cheval. J'avais la charge de deux dispensaires. L'un se trouvait dans une région contrôlée par une ethnie pachtoune, l'autre était géré par une ethnie hazara. C'était le plus souvent de la vraie médecine de terrain, sans biologie, sans radiologie, sans examens complémentaires. Je me déplaçais souvent dans les villages alentour à des heures voire des jours de marche. C'est ainsi que j'ai appris mon métier : sur le terrain, au contact des malades, mais sans collègue spécialiste avec lequel confronter ses choix. Et cela change tout !

Vers la génétique

Là où j'étais, nous étions presque isolés du reste du monde. En janvier 1990, j'ai reçu une longue lettre de mon père dans laquelle il me résumait les grandes nouvelles du monde. Il me racontait notamment la chute du mur de Berlin. Par un hasard incroyable, le soir où le mur commençait à tomber, j'avais réussi à capter Radio France internationale (RFI). Là-bas, à l'autre bout de la terre, on changeait d'époque !

Avec la chute de l'URSS, le monde coupé en deux auquel nous étions habitués cédait la place à un monde différent, plus incertain sans doute, mais où tout semblait possible. J'avais du mal à y croire, cela semblait un peu irréel mais j'étais heureux, même si mon quotidien occupait mes pensées et mon temps. Mon père, avec sa magnifique manière d'écrire, ses digressions gracieuses et son envie de partager, me ramenait à la réalité du monde occidental que j'avais provisoirement quitté, mais que j'allais inéluctablement retrouver.

À la fin de sa lettre, il m'apprenait d'un ton perplexe, mi-incrédule, mi-amusé, qu'il avait reçu la visite d'un certain professeur André Stahl. Ce dernier était chef de service en génétique à Marseille, un de mes anciens professeurs durant mes études mais que je ne connaissais pas. André Stahl avait appris que j'étais en Afghanistan. Proche de la retraite, il cherchait un dernier élève à former, pensant qu'un jeune médecin aimant l'aventure serait ce qu'il fallait à une discipline en devenir. Il pressentait le grand potentiel de développement de cette discipline et qu'elle serait à la base de la médecine de demain. Il disait son souhait de me rencontrer à mon retour, pour envisager la poursuite de mon internat dans son service.

Cette rencontre eut lieu à mon retour en France. Le professeur Stahl m'a reçu chez lui un dimanche et m'a répété la proposition faite à mes parents. Je ne connaissais pas grand-chose à la génétique. J'ai donc acheté

des livres et j'ai beaucoup lu. Après quelques semaines de lecture et de réflexion, mon choix était fait !

En novembre 1990, je prenais mes fonctions dans son laboratoire à l'hôpital de la Timone où je fus formé à la génétique « conventionnelle » des chromosomes. À cette époque, je sentais déjà que c'était de la génétique « à l'ancienne », mais que pour aussi important que cela soit et reste, l'avenir de la discipline, ses (r)évolutions étaient ailleurs. Assez vite, j'ai exprimé ma volonté de mobilité, notamment pour me former à l'Institut Pasteur de Paris en suivant le « cours de génétique somatique et moléculaire » et de concourir au diplôme (DEA) associé. J'avais choisi ma voie : je serais généticien !

Les Américains appellent *serenpidity* cette capacité à saisir des opportunités inattendues alors même que l'on cherchait autre chose. S'y ajoute tout de même la disposition d'esprit permettant de les transformer en découvertes, en succès, en bonheur ou en futur heureux. Tout en me laissant porter avec bonheur par certaines circonstances et événements, la recherche d'une cause humanitaire m'avait dirigé vers la médecine, puis envoyé en Afghanistan, puis à l'Institut Pasteur. Ma spécialité serait la génétique, puis les maladies rares.

De l'Institut Pasteur à la Timone

Pour les patrons du cours de génétique de l'Institut Pasteur⁴, j'étais un sujet plutôt étrange. Alors que la majorité des étudiants avait une vingtaine d'années, j'en avais vingt-neuf, avais terminé mes études de médecine, et avais passé un an en Afghanistan ! J'avais certainement cumulé plus d'expériences que mes camarades, mais j'étais médecin et n'avais pas de parcours « scientifique ». Marc Fellous, toujours très proche de ses anciens élèves, l'évoque encore chaque fois que l'on se voit.

Le jour de l'oral d'admission, je savais que mes chances *a priori* d'être admis au concours d'entrée étaient sinon nulles, du moins faibles. Mais à l'oral tout est possible et, devant le gratin de la génétique parisienne de l'époque, sans qu'aucun parmi eux m'ait ménagé, je pus répondre à leurs questions et à leurs attentes. Le sujet étrange devenait un sujet d'intérêt potentiel, qui méritait sa chance. Gratin certes, mais de sacrés personnages dont les qualités humaines allaient de pair avec leur brillante carrière scientifique ! Je garde aussi en mémoire, après cette épreuve, le regard de mes parents qui, sans appréhender réellement ce milieu ni ses enjeux, semblaient fiers.

À Paris, durant les mois d'enseignement du « cours de génétique somatique et moléculaire », j'appris les

4. Il constituait également la formation théorique du diplôme DEA de la faculté Jussieu Paris-VII.

fondements de la génétique moderne, moléculaire ; j'y fis surtout des rencontres extraordinaires, de celles qui donnent l'envie, et j'absorbai tout ce que je pouvais. Dans une vie, il y a toujours quelques grandes figures qui vous marquent. Je ne suis pas l'élève d'un seul maître, mais plusieurs ont marqué mon parcours : je ne citerai ici qu'Arnold Munnich, grand pédiatre et généticien, cofondateur et président de l'Institut Imagine à Paris avec lequel les liens d'amitié sont très au-delà de simples collaborations ; Josué et Nicole Feingold, spécialistes de la génétique formelle et des populations, médecins et humanistes, qui m'ont appris, soutenu et aidé ; Jean-Claude Kaplan, un des « papes » de la biologie moléculaire qui m'en a enseigné les secrets, toujours nourris d'anecdotes ; Jean-Louis Mandel, toujours à la pointe de l'actualité scientifique ; Marc Peschanski, autre grand chercheur avec lequel je suis lié d'amitié, qui avait prévu depuis longtemps le potentiel scientifique et thérapeutique des cellules souches, et tant d'autres.

Chacun d'entre eux a construit, découvert, innové et écrit ce qui restera parmi les plus belles pages de la génétique moderne. Bien qu'empreints de respect, leurs échanges tournaient parfois à la querelle homérique, qu'elle ait pour sujet une certaine vision de l'avenir, la formation des jeunes, une recherche en cours, des résultats attendus ou publiés. Mais pour celui qui n'avait qu'à bénéficier de leurs enseignements, de leurs idées, de leurs conseils, de leurs fulgurances parfois, il fallait en profiter. Le temps de la synthèse viendrait plus tard !

Revenu à Marseille après cette année très riche, je devenais l'élève de Jean-François Mattei et de Francis Giraud, dont la vision de la génétique m'a nourri et m'accompagne encore. Dans leur service, après avoir été nommé assistant chef de clinique, j'apprenais non seulement mon métier en conditions réelles, mais aussi une chose essentielle : la nécessité d'intégrer dans un même service, l'ensemble des activités clinique et diagnostique dans un continuum indispensable à une meilleure prise en charge des malades. Aux côtés d'autres collègues, je commençais à développer les premiers diagnostics à partir de l'ADN pour des maladies génétiques rares et travaillais en coordination avec des neurologues, des spécialistes du muscle ou de tout autre organe concerné par les maladies génétiques. À cette époque, où la détection des causes des maladies au niveau de l'ADN en était à ses prémices, les chercheurs n'avaient encore découvert que quelques gènes responsables de maladies, notamment celui de la myopathie de Duchenne et de quelques maladies neuromusculaires, de la mucoviscidose, du syndrome de l'X fragile, ainsi que ceux associés à certaines déficiences intellectuelles de l'enfant. En parallèle, je menais mes travaux scientifiques afin de soutenir une thèse de sciences. L'aventure ne faisait que démarrer !

Après un an passé aux États-Unis au Baylor College de Houston, où j'ai fait de la recherche pure, j'ai réintégré le service de génétique à Marseille tout en développant ma propre équipe de recherche consacrée à l'exploration des maladies génétiques rares du nerf et

du muscle au sein d'une unité de recherche de l'Inserm et de l'université d'Aix-Marseille, unité dont j'ai pris la direction en 2008. Dans l'intervalle, j'ai vécu une aventure inattendue, qui fut aussi une grande épreuve de vie. J'ai découvert en 2003 le gène d'une maladie rare. L'une des plus rares, mais aussi l'une des plus terribles : la progéria.

L'aventure de la progéria

La progéria n'est pas une maladie rare, c'est une maladie *ultra-rare*. À l'heure actuelle, il y a moins de cinq malades touchés par ce mal en France. La maladie est surtout connue à cause de ses effets spectaculaires mimant un vieillissement mais de façon très prématurée et accélérée chez l'enfant. Elle fait partie des maladies très sévères et évolutives du jeune enfant. Quasiment aucun d'entre eux, hélas, n'atteint l'âge adulte.

Une maladie du vieillissement prématuré

Vous avez peut-être vu à la télévision ou dans la presse des documents sur des enfants atteints de progéria. La maladie provoque chez eux la majorité des symptômes d'un vieillissement accéléré : chute des cheveux, peau très fine, troubles cardio-vasculaires, problèmes articulaires aigus, diabète, ostéoporose.

Je reviendrai dans le chapitre suivant sur les causes et le développement de cette maladie, dans le cadre d'une série de portraits des maladies rares les plus connues.

Mais puisque je livre ici quelques indications biographiques, cette maladie et les enfants qui en souffrent ont beaucoup compté et comptent toujours pour moi. J'ai été, avec ma petite équipe de l'époque, le premier à en isoler le gène. Ce fut une aventure qui m'a permis aussi de me confronter aux conditions très rudes, pour ne pas dire impitoyables, de la concurrence et de la compétition internationale dans le domaine de la recherche scientifique. Pour le dire d'une phrase : un grand chercheur américain, un des plus éminents, m'a demandé de retarder la publication de ma découverte pour lui laisser le temps de publier la sienne. Tout simplement ! Aujourd'hui encore, j'ai un peu de mal à le croire.

Une intuition

Voici les faits. Nous sommes en 2002. Je travaille alors sur le gène qui code une protéine qui s'appelle la « lamine ». Avec mon équipe, nous avons découvert une mutation dans ce gène, responsable d'une forme rare de maladie appelée « Charcot-Marie-Tooth » affectant principalement les nerfs périphériques. Les mutations de ce gène sont associées à de nombreuses maladies différentes du muscle, du tissu graisseux, du cœur, etc. qui en font un modèle de ce qu'on appelle dans notre jargon « l'hétérogénéité clinique des maladies génétiques¹ ».

1. C'est-à-dire que des mutations d'un même gène induisent des maladies différentes ou des variations cliniques importantes d'une même maladie. Voir chapitre « L'errance du diagnostic ».

En septembre, je reçois un article scientifique à expertiser, décrivant des familles de malades souffrant d'une maladie extrêmement rare. Celle-ci n'était ni la progéria ni même une maladie classée dans le cadre des maladies du vieillissement. En lisant et en examinant les documents, certains symptômes me font penser à un vieillissement cutané et osseux, et je me dis qu'il serait judicieux d'explorer ce gène chez des enfants atteints de progéria. C'était une intuition, uniquement une intuition basée sur des similitudes cliniques. Mais dans certaines conditions, l'intuition peut être un mode de raisonnement ultra-rapide en sciences. Les concepts et les analyses viendront après.

J'ai aussitôt voulu tester cette hypothèse. Hélas, nous ne disposions pas à Marseille de prélèvements d'ADN issus d'enfants atteints de progéria. J'appelle donc Arnold Munnich, le patron de la génétique parisienne à l'hôpital Necker et lui parle de mon idée. Avec Arnold et ses collaborateurs, les choses ne traînent jamais. Il me fait parvenir un prélèvement d'ADN d'une enfant atteinte de progéria, vue dans son service quelques années auparavant. En examinant ses gènes, nous trouvons une variation de séquence qui, paraissant tout à fait anodine à première vue, a en réalité un impact majeur. Elle entraîne la production et l'accumulation plus ou moins abondante d'une protéine qui s'avère toxique pour la cellule², la progérine. Les tissus les plus

2. Sans entrer dans les détails techniques ; en réalité, la recherche fut bien plus complexe.

touchés sont le tissu grasseux, les parois vasculaires, le cœur, l'os et la peau, ce qui entraîne un vieillissement prématuré.

En quelques semaines, je prends conscience que j'ai peut-être trouvé le gène de la progéria. J'envisage alors d'explorer les conséquences cellulaires qui permettront de le confirmer. J'en parle avec Pierre Cau, professeur de biologie cellulaire, sans doute celui qui possède la plus grande culture dans cette discipline. Il avait, sans beaucoup de succès, tenté de m'en apprendre les fondements pourtant essentiels durant mes études. Nous planifions tous deux les expériences à venir, sans nous douter alors que nous vivons le début d'une aventure scientifique, médicale, mais aussi entrepreneuriale ; et surtout le début d'une grande complicité intellectuelle, d'une connivence permanente émaillée de discussions acharnées et d'une belle amitié. Je pourrais résumer notre relation en une phrase : « Avec Pierre, nous adorons nous disputer avant de démontrer qui a raison. Souvent c'est lui, mais généralement c'est moi. » Et cela fait vingt ans que ça dure !

Les Américains sont dans la course

À l'époque, je savais qu'une équipe américaine travaillait sur cette maladie. Nul ne l'ignorait d'ailleurs, car elle était dirigée par l'américain Francis Collins, une célébrité mondiale dans le domaine de la génétique. Il faisait d'ailleurs largement mention de sa

volonté (et de sa certitude de succès) d'isoler le gène de cette maladie emblématique, car son lien plausible avec le vieillissement naturel en faisait une sorte de graal scientifique à décrocher. C'est ce qui a fait la particularité de cette découverte. Car identifier des gènes de maladie fait partie du métier de généticien et des succès recherchés dans notre discipline, sans pour autant que cela déchaîne les passions. Francis Collins fut, avec Craig Venter, l'un des promoteurs et réalisateurs du séquençage du génome humain. C'était donc un personnage considérable, doté de moyens humains et financiers qui le sont tout autant. À cette époque, il dirigeait l'Institut national de recherche en génomique des États-Unis, une des quinze branches du National Institute of Health (NIH) de Bethesda (Maryland). Aujourd'hui, il est à la tête du NIH.

Au moment où je me prépare à écrire un article sur la découverte du gène de la progéria, afin de le proposer à la publication dans la revue *Science*, j'apprends sur Internet que le NIH lance une recherche sur un thème très similaire au mien (la relation entre la progéria et les protéines lamines). Un vrai choc ! J'ai alors la certitude d'avoir été devancé par mes collègues américains, ce qui en soi est pénible même si ça n'est pas anormal si l'on considère les écarts monumentaux de moyens humains et financiers entre nos équipes. Je suis également persuadé que la publication relatant leur découverte ne saurait tarder.

Franchement déprimé, je m'accorde quelques jours de vacances avec des amis que je tiens en haleine

depuis des semaines avec « mon histoire ». Je leur raconte l'incident et ils me convainquent : « Tant qu'ils n'ont pas publié, tu as tes chances. Rentre à Marseille, écris ton article ! » Je décide de suivre leur conseil, j'écris le papier en une semaine et le soumetts à *Science*. Quinze jours après, je recevais la préacceptation de l'article sous réserve de modifications mineures. Au vu du sujet, *Science* avait déclenché une procédure d'expertise en urgence, voulant être le premier journal scientifique à rapporter cette découverte. Et par chance, Francis Collins ne leur avait pas soumis son manuscrit.

Un appel de Francis Collins

C'était inespéré mais la suite, elle, était encore plus inattendue. Un dimanche après-midi d'avril 2003, alors que je préparais à la fois la promotion de l'article à paraître avec les éditeurs de *Science* et mon départ vers Paris pour me présenter au concours de professeur des universités devant le Conseil national des universités, je suis informé par un collaborateur américain que Francis Collins, très énervé, cherche à me joindre d'urgence. Surpris mais tendu, j'organise un rendez-vous téléphonique en fin de journée avec lui, et il m'appelle à l'heure dite chez mes parents.

– Bonjour ! (*Il le dit en français, mais l'accent américain est prononcé.*)

– Bonjour... (*Grand silence...*)

– Je suppose que vous préférez que cette conversation se poursuive en anglais ? (*Lui dis-je avec mon fort accent français.*)

– Oh yes ! Thank you...

Il continue donc en anglais :

– J’ai appris que vous vous préparez à publier un article dans *Science* à propos de vos travaux sur la progéria, me dit-il. Je vais publier le mien dans *Nature*.

J’attends la suite. Il poursuit :

– Le problème, c’est que mon article n’est pas encore définitivement accepté, car *Nature* est plus lent que *Science*.

Il semblait très au courant de ma publication. Et pour cause : un coauteur américain de mon article appartenait au NIH et avait vendu la mèche ! À juste titre, je redoutais la suite.

– Vous comprenez qu’il n’est pas acceptable que mon article, qui porte sur de nombreux malades américains, ait un plus faible impact à cause de votre publication.

Il faisait allusion au fait que les malades américains étaient dix-huit, alors que mon article ne concernait que deux malades français. Je lui réponds :

– Monsieur Collins, il n’est pas acceptable de faire de différence entre les malades en fonction de leur origine et les résultats ne sont pas fonction du nombre de malades explorés.

Il en vient au fait :

– Oui, bien sûr ! Mais je veux quand même vous demander de retarder la publication de votre article pour que le nôtre ait plus d’impact.

– Il n'en est pas question !

Il accuse le coup.

– Pouvez-vous au moins me dire ce que vous avez ?
(*Il me demande ni plus ni moins nos résultats à paraître.*)

– Non, c'est évidemment confidentiel et l'article est sous embargo jusqu'à sa publication.

Il me propose alors une sorte de jeu.

– Mais si je vous parle de lamines ?

– Je vous réponds « déformation des noyaux cellulaires » !

– Well ! Nous sommes sur le même arbre.

À mon tour :

– Et si je vous parle d'épissage ?

– Cette fois nous sommes sur la même branche, me dit-il.

Et ainsi de suite... jusqu'à ce que nous soyons sur la même feuille.

C'était surréaliste, mais finalement assez drôle. Surtout il venait de me confirmer que nous avions les mêmes données et que tous nos résultats étaient justes ! J'en aurais sauté de joie.

– Je comprends, poursuit-il, que vous ne vouliez pas me donner d'informations confidentielles, mais pouvez-vous au moins me donner le contact de votre éditeur à *Science* ? Je les connais bien et nous pourrions discuter. À tout le moins, appelez-le et dites-lui que Francis Collins souhaite lui parler.

Totalement abasourdi, je lui demande avec un brin d'amusement de bien me préciser sa demande :

– Vous me demandez d'appeler mon éditeur, de lui dire que Francis Collins m'a contacté, qu'il a un article à paraître dans *Nature* sur la progéria, que *Nature* est plus lent que *Science* et que vous souhaitez faire retarder notre publication pour que vous puissiez publier simultanément ?

– Oui, c'est exactement cela !

Les bras m'en tombent, mais je lui répons :

– Parfait, je vais le faire et je vous rappelle...

La conversation s'est arrêtée là, après qu'il m'eut communiqué tous ses numéros de téléphone, y compris celui de sa maison de campagne. Je ne l'ai jamais rappelé. En revanche, j'ai contacté immédiatement mon éditeur, lui ai relaté notre échange stupéfiant et lui ai demandé de ne rien changer, voire d'accélérer la sortie de l'article, ce qu'il a refusé.

En fin de compte, notre article a été publié dans *Science*, celui de Francis Collins et de son équipe dans *Nature* une semaine plus tard. L'aventure a déclenché une guerre sourde. On ne s'est plus parlé pendant plusieurs années, même dans les congrès spécialisés où l'ambiance était fraîche ! Cependant, même si je doute qu'il me lise un jour, je dois à l'honnêteté de dire qu'aujourd'hui je ne considère pas Francis comme étant seulement un scientifique impitoyable. Ses très hautes fonctions ne l'empêchent ni de rouler en Harley-Davidson (j'apprécie, moi qui roule en Triumph), ni de prendre régulièrement sa guitare pour animer lui-même les journées d'associations d'enfants malades.

Une journée extraordinaire

Le hasard a fait que, le jour même où notre article a été publié dans *Science*, j'ai présenté à Paris l'oral de candidature au concours au Conseil national des universités en génétique afin d'être nommé professeur. L'audition avait lieu à Necker dans le service d'Arnold Munnich. Le matin même, Arnold, qui était également coauteur de notre article et qui avait suivi toute l'affaire, avait organisé un point presse pour défendre la primauté des travaux français dans ce qui apparaissait clairement comme une compétition scientifique internationale à travers des revues de prestige. Ce fut une des journées les plus émouvantes de ma vie.

Ce même jour, je fis la connaissance de la petite Mégane, atteinte de progéria et dont l'exploration de l'ADN et des cellules nous avaient permis d'identifier la cause et le mécanisme primaire de la progéria. Elle était venue à Paris pour me rencontrer avec sa maman. On l'avait prévenue que nous avions découvert le gène de sa maladie. Mégane était une enfant drôle, dynamique, mûre. Elle espérait, grâce à cela, qu'on finisse par découvrir un traitement pour la maladie ; « pas pour moi », disait-elle, mais pour les autres enfants. Cette scène reste gravée dans ma mémoire et dans mon cœur. À jamais.

*De l'Institut national des maladies rares
à GIPTIS*

C'est ainsi, après d'autres travaux, des développements en diagnostic et d'autres gènes de maladies génétiques rares identifiés avec mon équipe, que j'ai versé dans le domaine beaucoup plus vaste des maladies rares. L'enjeu, même si la plupart de ces maladies ont leur origine dans notre ADN, ne se limite ni à l'identification des gènes en cause, ni à la recherche d'un mécanisme. Il s'agit aussi, pour la plupart d'entre elles encore bien méconnues, d'organiser la prise en charge des malades dans le cadre du soin, de lutter contre l'errance par le développement de diagnostics, de conseils aux familles à risque, de collecte de données médicales et scientifiques, de coopération et de coordination entre tous les acteurs médicaux et de recherche. Et surtout de découverte de traitements efficaces, spécifiques et sécurisés au maximum. Il est tout autant indispensable de développer des programmes médico-sociaux et psycho-sociaux, au niveau national et international.

Dès 2004, la France s'est dotée du premier plan national de santé publique sur les maladies rares. Une mesure phare fut la création de centres nationaux de référence et de compétence. L'objectif était d'identifier et de financer les acteurs spécialisés au sein de centres hospitaliers pour permettre d'accueillir et de prendre en charge les enfants comme les adultes, en fonction

de leurs pathologies et de leurs lieux de vie. Spécialistes d'organes et généticiens doivent y travailler de concert pour remplir les objectifs au meilleur bénéfice des malades.

Ce plan, programmé initialement pour quatre ans, sera finalement prolongé jusqu'en 2011 avec le lancement du second plan national « maladies rares » auquel je pus contribuer, notamment à son axe « recherche ». En effet, nommé en 2009 à la direction de l'Institut des maladies rares – un groupement national comprenant les acteurs publics et associatifs de la recherche avec en première ligne l'Inserm et comme financeur principal l'Alliance française contre les myopathies (AFM-Téléthon) –, mon objectif, comme celui du comité directeur, était de transformer cette structure en une fondation plus ambitieuse, et surtout plus efficace. L'institut, pour important qu'il fût, était surtout une structure de gestion de programmes de recherche sur la base d'appels à projets dans des domaines essentiels mais encore trop limités. Les financements alloués par l'État étaient insuffisants et ne permettaient pas de satisfaire aux besoins de la recherche. Par ailleurs, la structure juridique de l'institut interdisait l'apport de financements industriels ou philanthropiques privés.

Lancé en 2011 et piloté conjointement par le ministère de la Santé et celui de la Recherche, le second plan « maladies rares » pérennisait les grandes mesures du plan précédent, en y ajoutant un axe « recherche » ambitieux comprenant notamment la création d'une fondation de droit privé à but non lucratif. Cette