



Serge Braun

ON PEUT CHANGER LE MONDE

en vendant des crêpes
et des ballons

1€
au profit du
Téléthon
en achetant ce livre

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR



EYROLLES

ON PEUT CHANGER LE MONDE

en vendant des crêpes et des ballons

Sans éluder les sujets polémiques que la fenêtre médiatique du Téléthon ne manque pas de susciter, c'est au travers d'histoires individuelles et d'anecdotes que Serge Braun décrit l'action d'une association de malades et de parents de malades qui a transformé le paysage de la génétique, de la biologie et des maladies orphelines. On y découvre aussi comment des recherches qui peuvent porter sur une maladie concernant deux personnes en France ont des retombées pour chacun d'entre nous. Se dévoile ainsi progressivement la vision de « ces personnes ordinaires qui font des choses extraordinaires ».

On plonge dans un monde insoupçonné et fascinant où se côtoient familles, chercheurs, médecins, bénévoles, et où l'émotion rejoint les grandes avancées qui sont en train de révolutionner l'histoire de la médecine, grâce à ce moment de solidarité unique au monde.

Ce livre s'adresse aussi bien aux non-scientifiques qu'aux spécialistes et à tous ceux qui se demandent à quoi sert l'argent du Téléthon.



Serge Braun est Directeur scientifique de l'AFM-Téléthon, l'Association française contre les myopathies, depuis 10 ans. Pharmacien, chercheur de l'université Louis-Pasteur de Strasbourg puis de l'université de Californie, il a été ensuite Directeur de la recherche de la plus grande société de biotechnologie française et co-fondateur d'une start-up. Il a tout quitté pour rejoindre l'association, dont le soutien avait jalonné son parcours professionnel. Il est également membre de l'Académie nationale de pharmacie.

Les droits de l'auteur sur les ventes de ce livre seront reversés au profit du Téléthon.
Les Éditions Eyrolles contribuent à part égale à cette action de solidarité.

www.editions-eyrolles.com
Groupe Eyrolles | Diffusion Geodif

Dimitri Otis © Getty Images
Studio Eyrolles © Éditions Eyrolles

Code éditeur : 614150
ISBN : 978-2-212-14150-4

9 782212 141504

Serge Braun

ON PEUT CHANGER LE MONDE

en vendant des crêpes et des ballons

EYROLLES

A horizontal line with a small grey circle in the center, positioned below the publisher's name.

Groupe Eyrolles
61, bd Saint-Germain – 75240 Paris Cedex 05
www.editions-eyrolles.com

Le code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée notamment dans les établissements d'enseignement, provoquant une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

En application de la loi du 11 mars 1957, il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage, sur quelque support que ce soit, sans l'autorisation de l'Éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

© Groupe Eyrolles, 2015, ISBN : 978-2-212-14150-4

Imprimé en France par Normandie Roto Impression
Dépôt légal : novembre 2014
N° d'éditeur : 9413

Cet ouvrage est imprimé sur du papier offset Amber Graphic 90 g, papier issu de forêts gérées durablement.

Ce livre est dédié aux 200 000 bénévoles de l'association et aux nombreux partenaires privés et associatifs, qui imaginent, préparent et organisent les 20 000 manifestations Téléthon à travers le pays, et en font un événement unique au monde. Sans leurs crêpes et leurs ballons, rien de qui est décrit ici n'aurait été possible.

Il est dédié aux 2 000 bénévoles organisateurs et coordinateurs départementaux, chevilles ouvrières essentielles du Téléthon, sacrifiant jusqu'à leur vie privée et qui ne se rémunèrent dans ce véritable deuxième métier que par la seule fierté de l'acte solidaire altruiste.

Il est dédié aux salariés de l'association. Leur dévouement inspire triplement le respect. Ils ont choisi à la fois de : 1° quitter leur univers professionnel pour mettre leurs compétences au service des malades; 2° consacrer beaucoup de leur temps libre dans des actions bénévoles pour le compte du Téléthon et de son organisation tout au long de l'année; 3° être eux-mêmes des donateurs du 3637, du telethon.fr ou à l'occasion de manifestations de terrain.

Il est dédié aux 18 secrétaires et chercheurs de la direction scientifique de l'AFM-Téléthon, scientifiques de formation, issus du monde universitaire ou de l'industrie pharmaceutique. Leur rôle ingrat d'interface entre malades, chercheurs, administrateurs et grand public, dont le travail de l'ombre ne reçoit aucune gratification de leurs pairs, car perçus trop souvent comme un simple portefeuille ou comme des censeurs trop vigilants. Leur travail de fond dans la détection et l'accompagnement des projets scientifiques est une richesse inestimable et insoupçonnée.

Il est dédié aux pionniers de l'association qui ont eu la vision et l'énergie de son accomplissement, et à ceux qui ont poursuivi leur œuvre avec la même rage aux tripes, la même énergie et le même génie.

Il est dédié aux chercheurs, médecins, vétérinaires, personnels paramédicaux, qui avec les moyens mis à leur disposition transforment le plomb en souffle de vie.

Il est dédié à Cyrille Cohas-Bogey, Raymond Zakhia, Bernard Barataud, Emmanuelle Guiraud, Marc Tadié, François Gros, Jean-Louis Mandel et Christian Girard, qui ont bien voulu se prêter au difficile exercice d'une lecture amicale (et donc sans concession) du manuscrit pour l'aider à maturer.

Il est dédié avant tout aux malades et à leur famille, à ceux partis beaucoup trop vite, fauchés par la mort aux trousses, et dont la noblesse du combat face à la maladie est une leçon pour les bien-portants. Pardon à tous ceux que j'ai perdus et que je pleure. J'aurais tellement voulu que la recherche puisse progresser encore plus vite.

À Guillaume, Clément et Françoise.

Préface

Donner ici un aperçu, ne fût-ce que synthétique, du livre de Serge Braun, relève de la gageure, tant l'ouvrage est riche d'information et tranche sur ce que l'on a pu écrire sur le sujet : la naissance et le rôle contemporain de l'AFM, l'association de lutte contre les myopathies (de fait contre l'ensemble des maladies rares), mais aussi l'engagement des femmes et des hommes, qui n'a cessé de l'accompagner.

Dans sa forme d'abord ! Celle-ci représente en effet un équilibre très remarquable entre l'écriture narrative, les commentaires personnels de l'auteur, les attendus scientifiques les plus détaillés, mais aussi les portraits, combien vivants, de nombreux « acteurs clés », responsables du vaste mouvement associatif, ainsi que des chercheurs. On est loin ici du pur récit chronologique, ce à quoi nous prépare, il est vrai, le titre même du livre !

Quant au fond, au message sans doute le plus marquant, c'est celui du combat incessant que livrent, depuis des décennies, les patients et leurs familles contre la fatalité et l'indifférence avec la rage de vaincre. Le lecteur y ressentira à travers les descriptions qui nous sont livrées, tout le potentiel de courage, de solidarité, voire d'entêtement, que peut déployer la nature humaine quand il faut « changer le monde » ! Belle illustration et belle leçon de surpassement individuel !

Parlant des malades et de leurs familles, Laurence Tiennot-Herment, l'actuelle présidente de l'AFM, a eu cette très belle phrase : *« Ce sont des gens ordinaires qui font parfois des choses extraordinaires, car beaucoup d'entre eux ont la mort aux trousses. »*

Au départ, vers la fin des années 1950, on peut à peine parler d'association ! Il s'agit du frêle regroupement de neuf parents d'enfants atteints de myopathies, principalement, il est vrai, de la forme la plus sévère, celle dite, « de Duchenne », dont l'issue était fatale. Le groupe est alors animé par une femme énergique, Yolaine de Kepper, mère de sept enfants, dont quatre garçons myopathes ! Un physiologiste, le D^r Jean Demos lance les premières études scientifiques, ayant comme principal objectif d'établir des corrélats entre la maladie et les manifestations biologiques. Elles mettent principalement en lumière des altérations dans la synthèse de la créatine phospho-kinase. Par la suite, le groupe s'agrandit, mais on demeure encore

loin de cette « institution phare » dans la lutte contre les myopathies et les maladies rares, telle que se présente l'AFM aujourd'hui !

Plus tard, dans le début des années 1980, c'est un ancien contremaître détaché de l'EDF, Bernard Barataud, homme doué d'une force de caractère et d'une faculté d'intuition peu commune, qui imposera sa volonté et saura assurer, en tant que président, la montée en puissance de l'association. Ce sera notamment sous sa présidence, avec l'appui efficace de Pierre Birambeau, que sera lancé le Téléthon puis créé le Généthon, « bras armé » de l'association, deux événements décisifs, pour l'essor de l'AFM, certes, mais aussi pour l'essor de la génomique française appliquée à la biomédecine, puis plus tard, pour les nombreuses avancées en thérapies géniques et cellulaires...

Mais ce qui découle enfin de l'histoire des associations caritatives, et de celle de l'AFM en particulier, c'est, comme l'avait déjà souligné Michel Callon, le rapprochement étroit des malades et des scientifiques, même lorsqu'il est question chez ces derniers d'entreprendre des recherches à caractère fondamental, qu'il s'agisse de génétique, de biologie du développement ou d'immunologie... De tous les biologistes qui ont été conduits à établir des relations d'échanges, souvent de longue haleine, avec les malades et leurs familles, j'en connais peu – et le livre de Serge Braun en atteste – qui n'en aient profondément ressenti l'impact humain et n'en aient dégagé une vision nouvelle quant au sens même de leur propre recherche. Cette empathie si particulière est d'autant plus remarquable du côté des malades que les résultats, dans le domaine thérapeutique, s'inscrivent souvent dans le très long terme.

Il est vrai que, *« là où on n'avait rien »*, des progrès souvent immenses ont été réalisés au cours des dernières décennies dans la connaissance des mécanismes génétiques impliqués et, dès lors, dans la typologie, le diagnostic et parfois le traitement de nombreuses maladies rares, parmi lesquelles figurent les maladies neuromusculaires (dont près de 300 types distincts sont aujourd'hui décrits). Cela, grâce à la thérapie génique ou cellulaire, à la technique du « saut d'exon » ou de la translecture des codons Stop. De son côté, l'industrie pharmaceutique commence à s'intéresser sérieusement aux biothérapies. Généthon, créé par l'AFM après les succès du Téléthon et avec l'appui des pouvoirs publics (plus précisément, son dérivé direct « Généthon-Bioprod »), a même obtenu le statut d'Établissement pharmaceutique à but non lucratif. I-Stem, le laboratoire des cellules-souches, qu'anime le biologiste Marc Peschanski, et dont les liens avec l'AFM sont anciens, s'oriente de même.

Le présent ouvrage revient également, de façon détaillée, sur les conséquences souvent très directes, de l'action menée par l'AFM dans l'accroissement des connaissances scientifiques intéressant le domaine du vivant. Tel fut le cas de l'établissement des toutes premières cartes physiques, mais aussi génétiques du génome humain (Daniel Cohen, Jean Weissenbach, Charles Auffray). D'une manière

générale, la biologie, au plan national, a beaucoup bénéficié de l'aide directe de l'association et de son effet d'entraînement, sans parler du mouvement qui s'est soldé par la création des diverses Genopoles en France. Pour autant, le parcours de l'AFM, ne s'est pas, ou pas toujours, déroulé *« comme un long fleuve tranquille »*. Serge Braun reprend ici systématiquement, en les analysant de façon détaillée, les principales critiques dont l'AFM a pu être l'objet. On sait sans doute qu'elles se sont adressées, par exemple, au principe même du Téléthon, jugé par certains, trop « médiatique », par d'autres... trop efficace ! Dans d'autres cas, des réserves à caractère bioéthique ont parfois été exprimées au regard de l'utilisation des cellules-souches embryonnaires humaines, sans oublier les polémiques concernant l'expérimentation animale. L'auteur manifeste ici un sens aigu de l'objectivité, ne négligeant aucun argument.

Le temps est loin où, à la suggestion de mon ami Michel Fardeau, grand médecin biologiste, précurseur reconnu des recherches modernes sur les maladies neuromusculaires, l'AFM se dotait, pour la première fois, d'un conseil scientifique. J'ai eu moi-même l'honneur de le présider après lui, pendant près d'une dizaine d'années cédant après coup la place à notre admirable et regrettée collègue, Ketty Schwartz laquelle fut, un temps, directrice de la recherche au plan national.

Outre Michel Fardeau et Ketty Schwartz déjà nommés, j'ai eu, au cours de ces années, la chance d'exercer mon mandat avec des scientifiques de très grand talent que, pour éviter toute omission même involontaire, je prends le parti de ne point nommer, mais auxquels je tiens à exprimer toute ma reconnaissance.

Aujourd'hui, en tant que président honoraire du comité permanent du conseil scientifique de l'AFM, aux côtés de mon confrère et ami Michel Fardeau, j'assiste encore quelques fois aux réunions que préside avec talent, Naomi Taylor.

J'ai vu se succéder aussi trois présidences : celle de Barataud d'abord, retraité depuis quelques années et qui longtemps porta l'AFM à bout de bras – aidé il est vrai de Claire Hamon, René Cadoret, Michel Pignolet, Pierre Birambeau –, celle d'Éric Molinié ensuite, homme d'une grande sagesse, connu pour ses nombreux engagements dans la lutte contre la précarité. Avec son collègue et ami, le regretté Robert Manaranche, il mit un accent très important sur la recherche en Biologie fondamentale. Aujourd'hui, l'AFM a, à sa tête, Laurence Tiennot-Herment, femme exceptionnelle dont la volonté et la justesse de vue font l'admiration. Elle maintient l'AFM à son plus haut niveau. Il y a encore tant à faire...

Grand merci à Serge Braun.

François Gros
Professeur honoraire au Collège de France et à l'Institut Pasteur

Introduction

Ces mots ont commencé à s'inscrire sur l'écran de mon ordinateur un peu plus de 8 ans après mon entrée effective à l'AFM. « Effective » car, en réalité, le bout de chemin que nous faisons ensemble est bien plus considérable. Je me retourne et observe furtivement l'étendue parcourue et dont je peine à distinguer les détails, tant la distance couverte est grande et la mémoire imparfaite. Avant que trop de fragments ne s'évanouissent définitivement, peut-être est-il temps de les figer. Apporter une parcelle de témoignage d'années vécues en marge, puis de plus en plus étroitement, et enfin au cœur même de ce vaisseau magnifique qu'est l'AFM. Aussi frère que majestueux, tantôt paquebot, tantôt chaloupe, tantôt caravelle, tantôt galère. Ai-je été un simple passager? Un membre d'équipage? Un des architectes bâtisseurs d'un esquif qui se construit tout en avançant? Peu importe. Si ce récit évoque des éléments personnels, c'est non par vanité ou par exhibitionnisme. L'histoire que je retrace me dépasse et me transcende. Elle me conduit à m'effacer devant son envergure, m'incliner devant les familles qui l'ont façonnée. Chaque mot est un hommage à ces enfants et ces adultes ballottés par la maladie, à leurs proches si profondément meurtris qu'ils ont décidé d'en faire le combat de leur propre vie. Je respecte les grands sportifs qui s'entraînent dur pour approcher la gloire mais je conçois bien plus de considération pour ce bambin qui lutte nuit et jour pour rassembler le peu de forces que lui autorisent les quelques muscles qui lui restent pour respirer et survivre, pour esquisser ce tout petit geste d'un doigt qui actionne la commande électrique de son fauteuil. J'admire le dévouement quotidien de ces parents, ces frères, ces sœurs, devenus auxiliaires de vie, infirmiers du quotidien, et qui donnent tout son sens au mot « *amour* ». S'il fallait baptiser ce navire AFM, ce ne serait pas avec un nom mais avec trois mots : refuser, résister, guérir.

1^{re} partie

La révolution Téléthon

Vous vous appelez comment, vous ?

●●● « Une vraie rencontre, une rencontre décisive, c'est quelque chose qui ressemble au destin. »

Tahar Ben Jelloun, *L'Auberge des pauvres*, Le Seuil, 2000

Juillet 1986. L'été inonde l'Alsace de sa lumière lourde et brûlante. Cette période de l'année voit la faculté de pharmacie d'Illkirch, dans la banlieue de Strasbourg, se replier dans une apparente torpeur. Les étudiants l'ont désertée pour des horizons plus ludiques, certains satisfaits d'une année riche de savoir et concrétisée par un diplôme ou l'autorisation de poursuivre leur cursus, d'autres moins heureux et laissés provisoirement ou définitivement sur le bord du chemin. Si les amphithéâtres et les salles de cours sont désormais déserts, les laboratoires de recherche qui contribuent à la réputation de cette université poursuivent leurs activités, certes à un rythme moins soutenu car les chercheurs aussi prennent des vacances parfois. Au troisième étage de l'aile D se trouve le laboratoire de virologie et de biologie cellulaire. C'est un couloir d'une trentaine de mètres donnant de part et d'autre sur des pièces remplies de paillasses couvertes de pipettes et de boîtes de toutes sortes, aux côtés de réfrigérateurs et congélateurs à -80°C , de petites salles de cultures cellulaires, une chambre « radioactive » destinée à la manipulation de radio-isotopes, et jusqu'à une grande couveuse longtemps utilisée pour produire divers virus sur des œufs embryonnés. Ce capharnaüm est bien moins agité qu'à l'accoutumée. Les deux codirecteurs ne sont pas présents ; congés ou congrès les ont éloignés du laboratoire. On n'y trouve ce jour-là que deux chercheurs, encore que ce qualificatif soit un peu abusif. L'un est médecin venu d'Équateur, sans expérience de la recherche mais mû par une idée insolite devant aboutir à un nouveau traitement de la myasthénie, une maladie

auto-immune de la jonction neuromusculaire (dans laquelle les malades fabriquent des anticorps contre leurs propres muscles). L'autre « chercheur » est un jeune étudiant, fraîchement diplômé de la faculté de pharmacie et engagé dans une thèse de recherche sur ce thème de la myasthénie.

Quelques jours auparavant, un coup de fil les avait informés que le président d'une petite association désirait visiter le laboratoire et comprendre les travaux qui y étaient menés sur la myasthénie. L'équipe bénéficiant d'un soutien financier de l'association pour ces travaux, il était évidemment hors de question de ne pas satisfaire cette demande d'entrevue. De surcroît, quand on connaît le caractère du personnage, coriace et énergique, on ne se soustrait pas à sa volonté. C'est ainsi qu'en milieu de matinée débarquent au troisième étage de l'aile D Bernard Barataud, dirigeant charismatique de l'Association française contre les myopathies, et son secrétaire général, Gérard Faivre d'Arcier. Le budget de l'association est modeste mais l'ambition, la vision, l'obstination de son dirigeant visent loin, vers des horizons insoupçonnés, sauf par lui.

Voilà donc ce couple improbable du jeune doctorant et du médecin dont l'intuition n'avait d'égale que l'inexpérience, accueillant pour une journée entière le papa d'un garçon atteint de myopathie de Duchenne accompagné de son bras droit, un peu vieille France mais rompu aux questions budgétaires. La matinée consiste ainsi à présenter les activités du laboratoire. On évoque le savoir-faire des équipes, notamment en matière de biologie cellulaire, d'immunologie et de virologie, puis on en vient plus précisément à la thématique soutenue par l'AFM, les cultures de cellules musculaires, la tentative de mise au point d'un nouveau modèle animal de la myasthénie par injection chez le rat de sang de malades, puis l'hypothèse d'un traitement par l'interféron (une hormone du système immunitaire utilisée pour lutter contre les virus). À l'enthousiasme du médecin expliquant que ses rats rendus malades recouvrent la santé grâce à l'interféron répond la tempérance embarrassée de l'apprenti chercheur. Reproduire les résultats, mieux maîtriser les techniques, ne pas s'enflammer trop vite. La recherche est souvent ingrate ; beaucoup d'expériences non concluantes, de tâtonnements infructueux, de données non confirmées. L'apprenti chercheur avait déjà le souvenir de toutes ses nuits blanches, des mois durant, seul devant cet appareil de mesures débitant des feuilles de données chiffrées désespérément négatives. Il avait passé l'année précédente à tenter de mettre au point un dosage radioactif des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (la cible de la maladie, une protéine à la surface des muscles qui récep-

tionne le neurotransmetteur envoyé par les nerfs moteurs) pour démontrer que les rats « immunisés » avec le sang de malades, présentaient bien les signes immunologiques de la myasthénie. Il avait ainsi consacré son année à satisfaire à ses obligations de service militaire, le jour à quatre-vingts kilomètres de là dans un camp de manœuvre où il tenait la pharmacie de la garnison, et la nuit (après avoir fait le mur, mais il ne faut surtout pas le répéter) au laboratoire, à poursuivre obstinément ses travaux de recherche. Et personne à qui parler quand les « manips » ne marchaient pas (sauf à un chercheur luxembourgeois d'une équipe un étage plus bas, qui de temps en temps veillait jusqu'à très, très tard).

Cette première prise de contact effectuée, il est temps de déjeuner. Le jeune thésard avait pris le soin de réserver une table dans un restaurant tout proche, *La Colonne*. Une auberge simple mais de qualité, sur la route qu'avait un jour empruntée Napoléon I^{er} et où il avait fait étape, dit-on. Le déjeuner a consisté à poursuivre l'audit du laboratoire et de son programme de recherche. Bernard Barataud impressionnait déjà par son caractère bien trempé, forgé par les blessures que la vie lui avait réservées. L'homme n'est pas grand mais massif. Sa voix est forte et assurée. Les mots s'écoulaient de sa bouche comme un long fleuve au débit tumultueux et continu. Une aisance verbale alliée à un esprit aiguisé. Bernard a peut-être nourri une sorte de complexe vis-à-vis des chercheurs, lui, le contremaître d'EDF. Complexe bien vite étouffé par une capacité d'analyse et de vision stratégique lui conférant une hauteur de vue qui les surpasse souvent. La science est trop sérieuse pour être laissée aux seules mains des chercheurs et des médecins. Elle doit bénéficier aux malades ; c'est donc à eux d'en prendre l'initiative. « *Vous savez, dit-il au jeune thésard, je ne suis pas scientifique, mais à force de me confronter à eux, y compris les plus grands, à force de faire le tour des popotes pour m'imprégner de leurs travaux, on ne me la fait plus. On ne peut pas me raconter n'importe quoi !* » En face, le thésard n'en mène pas large mais il avait spontanément adopté le langage de vérité, sans chercher à épater par des mots compliqués ou cacher ses propres lacunes par des explications techniques incompréhensibles. Il parle à un parent de malade et lui doit l'honnêteté et l'humilité. Le courant passe spontanément. Bernard d'expliquer l'importance pour lui de comprendre ce que la recherche française pouvait, devait, apporter à la cause des malades ; et c'est en entrant dans les laboratoires, en reniflant à plein nez le bouillonnement de leur marmite qu'il y parvient. Il bombarde le médecin équatorien et le jeune thésard de questions sur leurs travaux et de digressions sur

sa vision stratégique. Mais son attention est fréquemment interrompue par le passage vers les tables d'à côté d'énormes plats de choucroute garnie, au fumet si caractéristique de lard, de saucisses et de chou planté de clous de girofle. Les plats du terroir et le bon vin le détournent régulièrement de ses priorités. Voilà Bernard Barataud captivé par le spectacle culinaire qui défile sous ses yeux, s'extasiant de la richesse de ces plats qu'il regrette de ne pas avoir commandés. Barataud, un épicurien, un bon vivant, appréciant la bonne chère (sous toutes ses formes), gourmand de la vie qui s'était refusée trop tôt à son fils. Les yeux ne seront jamais aussi gros que le ventre mais ils rendent humain cet entrepreneur infatigable, dont la puissance allait bientôt pouvoir s'exprimer à plein régime¹...

Bernard a jaugé son interlocuteur, modeste thésard dont les premiers pas sur le chemin escarpé de la recherche ne le préparaient certainement pas aux fonctions qui l'attendent. Son objectif initial après son doctorat de Pharmacie option Industrie était de faire carrière dans l'industrie pharmaceutique, une fois sa thèse de Sciences décrochée. Mais cette journée d'été 1986 allait constituer un tournant dans son parcours professionnel et dans sa vie d'homme. Quelques mots en changeront subrepticement la trajectoire. Pas immédiatement, pas ostensiblement mais irrémédiablement. C'est la fin du repas, Bernard se penche vers le thésard et lui demande : « *Vous vous appelez comment, vous ?* » Un peu surpris, le jeune homme lui rappelle son nom. Il comprend que Barataud s'est convaincu de l'intérêt de ce qu'il a vu et souhaite se souvenir du jeune chercheur qui a pris le soin de remplir sa mission d'information en toute transparence et en toute honnêteté. Bernard a repéré une jeune pousse qui mérite peut-être qu'on l'aide à éclore au profit de la cause des malades. Sans le savoir, le jeune homme se trouve marqué d'un sceau indélébile qui changera sa vie.

L'AFM, association encore modeste (le Téléthon ne sera lancé que 18 mois plus tard) décidera de renouveler son soutien financier aux travaux sur la myasthénie menés dans le laboratoire strasbourgeois. Finalement, ce modèle animal atypique de myasthénie aura permis de proposer un traitement de la maladie par l'interféron. Des temps héroïques qui seraient impossibles aujourd'hui du point de vue réglementaire. Le laboratoire a produit et purifié lui-même la substance qui sera administrée à trois volontaires myasthéniques. Fin 1989, juste avant que l'essai ne débute, sa thèse

1 À la lecture de ces lignes que je lui avais soumises, Bernard m'a répliqué : « *Les yeux aussi gros que le ventre ?! C'est toi qui vois...* » Ceux qui connaissent le personnage comprendront.

tout juste soutenue, le jeune docteur en Sciences s'envole pour la Californie où il poursuivra ses recherches grâce au soutien de l'AFM.

L'essai clinique a produit des résultats très discordants et l'équipe a décidé de ne pas poursuivre. Trois patients traités, l'un d'eux, un administrateur de l'AFM, s'en est considérablement trouvé mieux, et a nourri beaucoup de frustration à l'encontre de l'équipe car il était convaincu du bénéfice que lui apportait l'interféron et il n'a pas compris qu'on interrompe le traitement. Mais l'état d'une autre patiente s'était aggravé durant l'essai et la troisième n'avait pas vu son état clinique modifié. Était-il trop tôt pour décider d'arrêter l'essai ? C'est du ressort du clinicien investigateur et sa décision doit être respectée. Une autre théorie est la nature de l'interféron utilisé. On ne distinguait pas encore à l'époque les formes alpha, bêta et gamma de l'interféron, dont les effets biologiques sont très différents. La nature des cellules productrices conditionne la forme produite. Le produit administré était essentiellement constitué d'interféron alpha. Il aurait été plus adapté d'utiliser l'interféron-bêta. Mais les connaissances technologiques étaient encore insuffisantes et l'équipe s'est résolue à la forme manufacturée. Près d'une décennie plus tard, l'interféron bêta fera la fortune des laboratoires Serono et Biogen, grâce au traitement d'une autre maladie auto-immune, la sclérose en plaques. Aucun laboratoire ne sera finalement intéressé pour étendre l'application à la myasthénie (marché trop restreint diront-ils). La vie s'est acharnée contre l'administrateur qui aurait aimé poursuivre le traitement. Après avoir été amené à divorcer, il a sombré progressivement dans l'isolement, et la maladie aura eu raison de son corps. Il est impossible d'affirmer que l'interféron aurait pu changer son destin mais je ne peux m'empêcher de considérer cette hypothèse. Les temps ont bien changé bien sûr. Il est inimaginable aujourd'hui qu'un laboratoire universitaire soit autorisé à produire son propre médicament, qui plus est un produit biologique obtenu par infection de cellules humaines avec un virus cultivé lui aussi au laboratoire. La réglementation a évolué pour des conditions de bonnes pratiques de fabrication extrêmement strictes et encadrées. C'est un sujet complexe sur lequel nous reviendrons.

Qu'est devenu ce jeune chercheur ? Après sa thèse et un séjour postdoctoral de 2 ans – soutenus par l'AFM – aux États-Unis, où il a appris de nouvelles techniques (en particulier un modèle fascinant de coculture nerf-muscle humain, dont on peut observer les contractions comme un cœur qui bat) qu'il mettra à profit pour renforcer quelques hypothèses physiopathologiques de l'amyotrophie spinale infantile, une maladie géné-

tique de la moelle épinière, il tentera d'identifier des substances d'intérêt thérapeutique. Les savoir-faire accumulés ont amené l'équipe universitaire strasbourgeoise qu'il avait réintégrée à créer une petite société de services, spécialisée dans l'évaluation *in vitro* et *in vivo* du système nerveux périphérique. Créée en 1996, cette société d'une douzaine de salariés existe toujours. De nombreuses molécules y ont été testées, souvent pour le compte de l'industrie pharmaceutique. Certaines d'entre elles sont passées au stade des essais cliniques et sont devenues des médicaments. À peu près au même moment, le jeune chercheur, tout en collaborant au montage de cette société de services, est recruté par une entreprise de biotechnologie, Transgene, spécialisée en thérapie génique de maladies génétiques, de cancers et de maladies infectieuses, pour initier un programme de thérapie génique de la myopathie de Duchenne, financé par l'AFM. Dix ans d'une aventure humaine et scientifique qui le conduira au premier essai clinique au monde de transfert de gènes pour une maladie neuromusculaire et à occuper progressivement la fonction de directeur de la Recherche dans l'entreprise. Une ascension professionnelle jalonnée par l'AFM. La collaboration entre l'AFM et la société Transgene, membre du groupe Mérieux, a été le fruit d'un engagement humain très fort entre leurs patrons respectifs, Bernard Barataud et Alain Mérieux (dans la lignée de son père Charles). Ces deux grands personnages ont en commun des drames personnels qui ont contribué sans doute à les rapprocher, la disparition prématurée de leurs fils. L'un et l'autre sont animés par une véritable éthique de vie dont ils ont imprimé leur domaine respectif (le monde associatif pour l'un, l'industrie des vaccins et des réactifs de laboratoire en particulier à destination du tiers-monde pour l'autre).

Entraîné dans le tourbillon du Téléthon où les chercheurs sont fréquemment sollicités pour expliquer au public et aux familles les travaux qu'ils conduisent grâce au soutien de l'association, le jeune chercheur repéré par Barataud s'est mué progressivement en militant de l'AFM. Il ne compte plus les manifestations auxquelles il a participé, et a même contribué avec son frère à l'organisation de l'une d'entre elles dans sa ville natale. Bien des salariés et bénévoles de l'AFM et de nombreux malades et parents, dont il a côtoyé le combat, sont devenus des amis. La maladie a emporté tant d'entre eux. La recherche avance vite à l'échelle des scientifiques, bien trop lentement à celle des malades. Alors, lorsque Bernard Barataud et Laurence Tiennot-Herment, récemment élue à la présidence de l'AFM et digne successeur de Barataud, appelèrent le

chercheur devenu compagnon de route de l'association à la rejoindre pour en assurer la direction scientifique, celui-ci décida finalement en 2005 de quitter sa carrière dans l'industrie pharmaceutique, de se séparer de ses parts de la société de services qu'il avait contribué à créer, pour se consacrer pleinement au combat de l'AFM et en retranscrire certains aspects dans le présent ouvrage.

Quitter Transgene ne fut pas décision facile. Quelle entreprise extraordinaire, et si atypique! Créée en 1979, elle ne gagne toujours pas d'argent. Longtemps société de recherche qui travaillait pour les autres, Transgene a été pionnière dans des domaines majeurs des biotechnologies : les souris transgéniques, les protéines recombinantes, puis sous l'impulsion du groupe Mérieux, la thérapie génique. Il faut des années pour qu'une nouvelle médecine puisse émerger, nous y reviendrons. La qualité scientifique hors pair de Transgene l'a menée aux stades avancés d'essais cliniques et, alors que beaucoup de ses concurrents ont disparu faute de crédits, Transgene se maintient et finira par percer avec ses vaccins génétiques. De grands scientifiques ont fait sa réputation : ses fondateurs Pierre Chambon (biologiste moléculaire, prix Lasker, l'antichambre du prix Nobel) et Philippe Kourilsky (immunologiste mondialement reconnu, qui a ensuite dirigé l'Institut Pasteur avant de prendre la tête d'un grand institut d'immunologie à Singapour), et toute une série de scientifiques qui ont ensuite essaimé dans le monde de la médecine : Marie-Paule Kiény (aujourd'hui sous-directrice de l'Organisation mondiale de la santé), Jean-Pierre Lecocq (disparu tragiquement dans le crash du mont Sainte-Odile), Richard Lathe, Majid Mehtali disparu trop tôt, et bien des scientifiques de talent souvent géniaux et qui ont imprimé à cette société de biotechnologie un esprit empreint de créativité, de technicité, d'innovation et de convivialité. Ce génie créatif prend parfois des formes inattendues, comme cet article scientifique visionnaire sur la vie sur Mars, que je ne peux m'empêcher de vous relater dans l'appendice – 2 de cet ouvrage.

Quant au restaurant *La Colonne*, Napoléon doit se retourner dans son tombeau de quartzite rouge : l'établissement n'existe plus, sacrifié sur l'autel de l'aménagement urbain et transpercé par une ligne de tramway. J'en profite pour adresser une pensée amicale à un camarade de promotion de la faculté de pharmacie, toxicologue reconnu et expert auprès des tribunaux. C'est lui qui a analysé les cheveux de Napoléon pour la présence d'arsenic. Je l'envie. Le toxicologue, pas Napoléon.

La mort aux trousses

●●● « *L'injustice est muette, et la justice crie.* »

Jean de Rotrou, *La sœur*, T. Quinet, 1647

Les mots sonnent comme le titre d'un film. Mais ils sont si dramatiquement vrais à l'AFM.

Le conseil d'administration de l'AFM est composé de gens concernés par la maladie (malades ou parents de malades). Sa fondatrice, Yolaine de Kepper, a eu quatre garçons atteints de myopathie de Duchenne. Ils n'ont pas dépassé le stade de l'adolescence. C'était une époque où la prise en charge médicale était quasi nulle et où le conseil génétique n'existait pas (on ne savait même pas encore qu'il s'agissait d'une maladie génétique). Aujourd'hui encore, alors que le gène est identifié et le conseil génétique disponible pour faire en sorte, si on le souhaite, d'éviter la naissance dans la famille d'autres enfants atteints, il arrive que le diagnostic soit établi trop tard pour d'autres frères et sœurs. La maladie peut frapper pour la première fois une famille jusque-là indemne. Bien des maladies génétiques sont chroniques et progressives. La myopathie de Duchenne par exemple n'est pas cliniquement décelable avant l'âge de 2 ou 3 ans, ce qui laisse le temps aux parents de concevoir un autre enfant sans savoir que la maladie est là puisqu'elle ne s'est pas encore déclarée chez leur aîné. Le sort peut se révéler sinistrement facétieux. Brutal aussi : combien de familles se voient éconduites par des médecins impuissants et peu formés à la maladie rare et à une prise en charge psychologique et humaine ? « *Rentrez chez vous, il n'y a rien à faire ; faites un autre enfant.* »

Extrait de la conférence donnée par M^{me} de Kepper à l'université AFM, avril 2002

Lorsque débuta cette grande aventure en février 1958, la recherche sur les myopathies se résumait à un service parisien de biochimie médicale fondé, au lendemain de la guerre, par le P^r Robert Debré. Avant de connaître cette équipe de chercheurs, nous avons erré pendant des années en quête d'informations sur la maladie de notre enfant. Neuf parents de malades sont réunis, ce jour-là, au secrétariat du laboratoire : ils seront les premiers administrateurs de l'association et me demandent d'accepter la lourde responsabilité de la fonction de présidente. L'association aura pour sigle les trois lettres AFM : Association française contre la myopathie. Nous allons nous battre... et nous allons gagner ! Tel est notre état d'esprit. Nous n'avons pas l'intention d'attendre que la recherche nous apporte une solution définitive. Le corps médical doit impérativement prendre conscience des problèmes concrets qu'affrontent, jour après jour, les myopathes, particulièrement les enfants dont l'évolution est rapide. Il y a certainement des moyens pour freiner cette évolution, lutter plus efficacement contre les terribles déformations du squelette, les complications respiratoires et cardiaques... En un mot, permettre une vie meilleure et gagner du temps sur la maladie.

Les malades et leur famille sont des experts de la maladie. Sa présidente actuelle, Laurence Tiennot-Herment, le répète à l'envi : *« Ce sont des gens ordinaires qui font parfois des choses extraordinaires, car beaucoup d'entre eux ont la mort aux trousses – une telle situation nous conduit parfois à sortir de notre personnalité et à réaliser des choses très atypiques. »* Ces personnes sont entourées d'un conseil scientifique composé d'experts indépendants et bénévoles, dont le rôle est déterminé par le conseil d'administration composé uniquement de malades ou parents de malades. Elles ont ainsi contribué à des progrès majeurs dans la connaissance et dans les biotechnologies, à une véritable redistribution des cartes et des pouvoirs, et elles constituent un lien entre les différents acteurs publics et privés. Je reviendrai longuement sur ce point.

Mégane

Tous les symboles de l'association sont réunis dans l'histoire de Mégane, jeune adolescente de 14 ans à la mine malicieuse. Ses yeux sont très grands et vous transpercent dès qu'ils accrochent votre regard. Le mien ne l'a croisée qu'une fois, lors du Téléthon 2003 (elle en était un porte-parole mémorable), mais cette image accompagnée d'un sourire timide et sincère ne me quitte plus. Ses yeux sont grands car son visage est petit,

tout comme son corps qui a oublié de grandir. Sa peau si fine, si claire et si fragile porte les rides d'un temps qui s'est accéléré pour elle 7 fois plus vite que pour nous. Les traits de son visage sont un singulier mélange de ceux d'un enfant de 5 ans et d'une personne de 90 ans. La peau anormalement fine laisse entrevoir par transparence l'entrelacement des vaisseaux sanguins. Les cheveux ne peuvent masquer ce crâne décharné ; il n'y en a presque plus. Alors Mégane se coiffe d'un fichu qui lui donne une allure rebelle. Mégane EST rebelle ; elle défie la maladie qui la ronge et le regard fuyant des passants qui ne peuvent soutenir l'image qu'elle leur renvoie. Ils sont d'autant moins préparés à cette vision que des malades comme Mégane ne sont pas légion. On compte 2 cas en France, 25 en Europe. Une maladie rare parmi les maladies rares. Mégane, une petite perle rare.

Les cellules de son corps s'asphyxient progressivement, rongées par un mal étrange. Un vieillissement accéléré. Mégane avait appris, le jour du Téléthon où elle était venue témoigner, que le gène responsable de sa maladie venait d'être identifié. L'équipe de Nicolas Lévy (un médecin qui a basculé dans la recherche sur les maladies orphelines avec une efficacité et un talent rares) venait de publier le fruit d'années de travail soutenues par les fonds de l'AFM. Il avait été plus rapide que ses concurrents américains et avançait déjà sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques. Mégane en avait pleuré sur le plateau. Elle pensait que le plus dur était fait. Maintenant que le coupable était démasqué, on allait pouvoir trouver un traitement. Déjà Mégane nous éblouissait par la maturité dont son jeune âge ne laissait pas préjuger. Souvent les enfants que nous côtoyons sont d'une remarquable sagesse, la mort qui rôde si près les y oblige. Mégane sentait surtout que la thérapeutique, mettant encore des années à se dessiner, n'arriverait pas à temps pour elle. Elle était heureuse tout de même pour les malades plus jeunes qu'elle et ceux qui viendraient après mais elle se préparait à l'inéluctable issue que sa maladie lui laissait entrevoir. Je la vois encore, petit corps frêle porté sur un bras par Yannick Noah, parrain du Téléthon cette année-là, l'emmenant dans sa loge d'artiste vers un concert privé dont il a le secret, juste pour elle.

Pendant ce temps-là, l'équipe marseillaise s'active, Nicolas Lévy à sa tête. Un physique de jeune premier allié à une intelligence et une empathie qui ont très vite contribué à tisser des liens particuliers avec Mégane. L'un est peut-être devenu le carburant de l'autre dans cette course effrénée contre la montre, contre la mort. Les chercheurs de l'unité Inserm/UMRS910 (faculté de médecine La Timone – Université de la Méditerranée) menés

par le tandem des très complémentaires Nicolas Lévy et Pierre Cau (un professeur de biologie cellulaire qui a apporté à la biologie moléculaire ce qui lui manquait, c'est-à-dire la vision de la subtile mécanique cellulaire gouvernée par les gènes) sont allés de découvertes en innovations. Parmi leurs nombreuses thématiques de recherche figure donc la progeria, cette maladie du vieillissement accéléré dont est affectée Mégane. Le gène qu'ils ont identifié code une protéine appelée lamine A. Cette protéine joue un rôle très important dans la cellule. Elle tapisse le noyau dans lequel se trouve l'ADN, ce long filament porteur de notre patrimoine génétique.

Les protéines des cellules de mammifères sont assemblées dans le cytoplasme dans lequel baigne le noyau. Elles suivent un processus de maturation plus ou moins complexe au cours duquel les chapelets d'acides aminés se voient greffer des groupements chimiques très divers. La lamine maturée est alors convoyée à l'intérieur du noyau juste sous la membrane nucléaire. Dans beaucoup de maladies héréditaires, le code génétique défectueux ne permet souvent pas la synthèse de la protéine parce que les instructions d'assemblage des acides aminés sont absentes ou aberrantes. Dans le cas de la progeria, l'assemblage des acides aminés a bien lieu mais une mutation ponctuelle dans l'un de ces acides aminés fausse un site de reconnaissance de l'enzyme responsable de la dissociation de certains groupements chimiques appelés «farnésyles», qui doit intervenir en fin du processus de maturation de la lamine. Les enzymes de la défarnésylation ne reconnaissent plus leur cible sur la protéine, laquelle restera pourvue des motifs farnésyles. La lamine farnésylée (que les chercheurs ont appelé «progérine») est bien transportée au noyau mais cette anomalie de farnésylation provoque un phénomène anormal d'agrégation de la progérine sous la membrane nucléaire. La progérine agrégée perturbe alors profondément le fonctionnement du noyau. Or, c'est dans le noyau que les gènes «s'expriment». C'est dans le noyau qu'ils sont décodés en molécules d'ARN (les copies individuelles de chaque gène) qui sont ensuite exportées dans le cytoplasme pour être «traduites» en protéines, c'est-à-dire permettre l'enchaînement des acides aminés. Ainsi l'agrégation de progérine génère un dérèglement massif du fonctionnement de la cellule.

Il a fallu près de 3 ans à l'équipe Lévy/Cau pour décrypter ce mécanisme si subtil. Sophistiqué mais redoutable. La machinerie cellulaire dérégulée par la progérine conduit à des conséquences cliniques catastrophiques. Toutes les cellules de l'organisme (enfin, presque toutes) finissent par se désagréger. Quelques mois après la naissance, l'aspect des enfants commence

à les distinguer des autres bébés. Très vite, leur courbe de croissance est altérée. Ils ne dépasseront pas la taille de 110 cm pour 15 kg, perdront leurs cheveux en quelques années, seront privés de puberté hormonale, leurs os se décalcifient progressivement (c'est l'ostéoporose). La maladie cardiovasculaire les guette : hypercholestérolémie, hémorragies cérébrales, insuffisance cardiaque. Bref, tous les signes du vieillissement. Et c'est de vieillissement, avant l'âge de 15 ans, que ces enfants finiront par décéder. Si la nature est bien faite, lorsqu'elle balbutie, elle peut être implacablement cruelle.

Très rapidement après en avoir élucidé les mécanismes intimes, les chercheurs se sont intéressés à la cascade des enzymes qui interviennent dans la farnésylation des protéines. Leur projet : puisqu'on ne peut plus défarnésyler la lamine, un concept thérapeutique pourrait viser plus tôt dans son processus de maturation. On connaît depuis longtemps les enzymes qui ajoutent aux protéines les groupements chimiques farnésyles. Il existe probablement dans la pharmacopée des médicaments capables d'inhiber ces enzymes. En effet, des inhibiteurs de farnésyltransférase sont déjà sur les étagères des pharmacies. Pendant que les Américains se précipitent sur ces inhibiteurs pour les tester le plus rapidement possible chez des enfants, Pierre Cau prend la précaution d'examiner en détail cette voie enzymatique. Il existe une voie enzymatique parallèle qui prend le relais des farnésyl-transférases si celles-ci sont inopérantes. Pour vraiment limiter la farnésylation, il faut donc agir encore plus en amont de cette cascade pour bloquer les deux voies enzymatiques parallèles. Pour ce faire, on doit combiner deux médicaments : la pravastatine et le zolédronate. Ils sont non seulement capables de bloquer les enzymes voulus mais leurs effets thérapeutiques connus sont parfaitement adaptés à la progeria. La pravastatine est un hypocholestérolémiant et le zolédronate est prescrit contre l'ostéoporose. Les expériences scientifiques menées à la suite de cette intuition géniale confirment l'hypothèse. Les cultures de cellules de peau prélevées chez des enfants progeria sont littéralement corrigées par un traitement *in vitro* avec la combinaison pravastatine/zolédronate. L'équipe collabore alors avec un chercheur espagnol qui venait de mettre un point un modèle murin (un modèle de souris) de la maladie. Une souris progeria mutée dans la lamine et reproduisant de nombreux signes de la maladie. La suite coule comme de l'eau de source : les souris traitées voient leur ostéoporose régresser, leur survie augmenter et bien d'autres signes de la maladie se normaliser. Sur la base de ces résultats spectaculaires, on

convient de tenter l'application chez les enfants. Les deux médicaments sont prescrits depuis longtemps pour les adultes, on en connaît les bénéfices et leurs effets indésirables. Les appliquer aux enfants peut théoriquement poser des risques accrus d'effets secondaires mais, face à l'horreur de la maladie, ils sont acceptables. Encore faut-il convaincre les autorités de santé du bien-fondé de ce concept thérapeutique, concevoir un essai clinique judicieux, monter un dossier de demande d'autorisation d'essais cliniques reposant sur des données expérimentales et une argumentation solide, et défendre ce dossier, le 21 décembre 2007, devant les commissions de l'Agence nationale de sécurité du médicament (l'ANSM, AFSSAPS à l'époque). Les experts de l'AFSSAPS savaient bien qu'en autorisant cet essai il ne serait pas possible d'inclure d'autres patients dans d'autres essais en Europe s'il devait y en avoir d'autres. Le feu vert a finalement été donné pour un essai européen, basé aux hôpitaux publics de Marseille. Plusieurs mois ont encore été nécessaires pour affiner les préparatifs de l'essai lui-même. L'organisation pour un essai clinique est toujours conséquente. Même lorsqu'il est conduit dans un seul centre clinique, l'essai mobilise des dizaines de personnes, médecins, infirmières, kinés, laboratoires d'analyse, administratifs. Lorsque des enfants aussi fragiles sont inclus, un luxe de précautions et des mesures spécifiques doivent être pris, et l'encadrement adapté. La réunion finale de préparation s'est tenue dans les locaux de l'hôpital de la Timone autour de Nicolas Lévy. Des années de travail, des mois de préparation pour en arriver à cet essai. Certes il ne s'agit que d'un essai clinique. On ne peut qu'évoquer un traitement candidat. On n'en connaît pas encore le degré d'efficacité chez les malades. Mais cinq ans seulement se sont écoulés depuis la découverte du gène. Pour la première fois, un traitement est proposé pour ralentir les effets de la maladie. Tous les détails ont été finalisés ; le 8 septembre 2008, la réunion s'achève avec la prise de décision de débiter l'essai. Une grande fierté, le grand soulagement de pouvoir enfin commencer mais aussi une grande fébrilité à la mesure du poids des responsabilités qui pèse sur leurs épaules, animent les acteurs de cette aventure médicale. Quelques jours plus tard, alors que l'équipe s'apprêtait à donner les premiers traitements, retentit la sonnerie du téléphone portable de Nicolas Lévy. Le grand sourire qui illuminait son visage s'éteint subitement et un voile humide emplit ses yeux. C'est la maman de Mégane : sa fille vient de s'éteindre, de vieillir, à l'âge de 15 ans. Le frêle petit ange rattrapé par la mort aux trousses.

L'essai clinique est terminé. Douze enfants sont suivis depuis plus de 5 ans. Si des signes de repousse des cheveux et d'amélioration des fonctions cardio-vasculaires sont encourageants et valident le concept thérapeutique, ils ne sont pas moins fragiles. Déjà l'équipe marseillaise prépare une attaque encore plus ciblée contre la progérine, avec une nouvelle molécule encore plus efficace et une stratégie nouvelle appelée « antisens ». Le combat de Mégane est mené par d'autres petits soldats. Mais il offre aussi des développements inattendus. Pierre Cau s'est intéressé plus largement au phénomène de vieillissement accéléré, cette fois dans un contexte d'atteintes non génétiques. L'équipe a ainsi observé que les cellules de patients exposés aux chimiothérapies anticancéreuses ou aux trithérapies anti-Sida présentaient les mêmes agrégats de progérine que les enfants progeria. Un vieillissement accéléré s'opère, consécutif non pas à une mutation génétique comme dans la progeria mais aux effets secondaires de substances toxiques comme les anticancéreux ou les antiviraux. L'équipe a constaté également que les cellules de personnes saines se gorgent de progérine au fur et à mesure du temps. Plus les personnes sont âgées, plus les cellules renferment de progérine. Ainsi le mécanisme de vieillissement de la progeria se retrouve-t-il également impliqué de manière accélérée dans les cas d'agression chimique de certains traitements. Quant à notre propre vieillissement, il passe lui aussi par l'accumulation progressive de progérine. Dès lors, le cerveau des chercheurs s'enflamme : on pourrait appliquer le traitement de la progeria aux malades sous chimiothérapie ou trithérapie afin de les aider à mieux supporter leur traitement, voire pour leur permettre de supporter des doses plus fortes et donc plus efficaces pour combattre leur maladie. On pourrait même envisager de bloquer la progérine pour ralentir notre vieillissement ou tout au moins vieillir mieux.

Dans la progeria, toutes les cellules sont malades. Il y a cependant un type cellulaire qui ne semble pas touché par ce vieillissement accéléré : les neurones. Les enfants progeria conservent toutes leurs capacités intellectuelles, ce qui a amené les chercheurs à s'interroger sur les raisons de cette protection apparente du cerveau. En collaboration avec I-Stem le laboratoire dirigé par Marc Peschanski (un autre compagnon de longue date de l'AFM, spécialiste des maladies neurologiques et pionnier français de la recherche sur les cellules-souches), Nicolas Lévy a entrepris de comprendre ce phénomène de protection des neurones progeria. Il est impossible d'analyser biologiquement les neurones sans les prélever chez les malades, ce qui est évidemment inacceptable et techniquement quasi

infaillible. Les chercheurs se sont donc tournés vers les cellules-souches induites à la pluripotence (ou iPS). Ces cellules sont des cellules adultes (en l'occurrence des cellules issues de la peau de malades) revenues artificiellement à l'état de cellules-souches par quelques recettes de cuisine génétique concoctées par les spécialistes des cellules-souches. Ces cellules iPS sont accessibles à la culture cellulaire et peuvent être ensuite dérivées en toutes sortes de types cellulaires y compris les neurones. Il est ainsi possible de modéliser la progeria *in vitro* et comparer le comportement des divers types cellulaires. C'est ainsi que l'on a vérifié qu'effectivement les neurones progeria n'accumulent pas la progérine contrairement aux autres cellules. Cette propriété leur est conférée par un mécanisme très particulier. Les neurones produisent un petit ARN inhibiteur (un micro-ARN, voir chapitre 5 et appendice – 1) capable de se lier à l'ARN de la lamine et d'empêcher sa traduction. La lamine n'est ainsi pas produite et donc la progérine ne peut être générée au sein des neurones. L'élucidation de ce mécanisme ouvre une nouvelle piste thérapeutique car on sait produire ou faire produire par la cellule des micro-ARN à façon. Peut-être sera-t-il possible de mettre au point ce nouveau principe d'intervention hyperciblée dans un futur proche.

Cette histoire est si riche qu'elle mériterait qu'on lui consacre un ouvrage entier. Elle illustre l'urgence de la maladie, cette mort aux trousses qui anime une association comme l'AFM, les chercheurs qui s'activent pour comprendre et soigner, et surtout les malades qui sont, eux, en première ligne. Elle permet aussi de décortiquer le processus de recherche et d'innovation sous différents angles. L'importance de comprendre les mécanismes intimes de la cellule et comment la maladie les impacte, pour ensuite imaginer des interventions thérapeutiques. Elle montre aussi avec éclat que des recherches qui *a priori* ne concernent qu'une poignée de malades peuvent déboucher sur des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes biologiques fondamentaux et sur des applications cliniques insoupçonnées qui nous concernent tous. Ce thème des maladies rares modèles de maladies fréquentes sera abordé plus en détail plus loin.

Mégane en avait eu l'intuition. Elle savait qu'elle n'aurait pas le temps de bénéficier d'une thérapie qui prolongerait sa vie. Mais elle était convaincue que d'autres après elle pourraient être sauvés. Son combat perdure au-delà de sa disparition, pour le bien de tous.

Édith

Sur une route d'Alsace, une voix s'est perdue dans un écho dont la résonance ne m'était parvenue que 8 mois plus tard. Un tragique accident de voiture comme il en existe malheureusement si souvent. Comment ai-je pu l'apprendre si tard ? Cette interrogation teintée de culpabilité me met très mal à l'aise et me rend d'autant plus amer et triste.

Édith était l'épouse de Bernard Castillo, longtemps délégué du Bas-Rhin pour l'AFM. Tous deux bénévoles de l'association au service des familles du département. Des amis que la communauté des malades m'a donné le privilège de connaître. Édith est partie rejoindre son fils Laurent dont la myopathie de Duchenne avait réclamé le dû. Il était alors âgé d'à peine 20 ans. La myopathie de Duchenne prend les fibres musculaires les unes après les autres. Les muscles s'affaiblissent progressivement au point qu'ils deviennent incapables d'assurer le moindre mouvement. Même respirer devient impossible sans l'assistance d'une machine. Laurent ne dormait plus, pas une heure, pas une minute. Je me suis souvent demandé si cela avait à voir avec la conscience de mourir prématurément ou avec un signe clinique rare mais pas si isolé que ça. Mais pas un médecin ne prendra le risque de prescrire un somnifère susceptible de précipiter la détresse respiratoire chez un malade si sévèrement compromis. Le rêve de Laurent était de découvrir l'Australie et caresser les koalas. Le voyage soigneusement préparé a eu lieu en 2006 et permis à Laurent de réaliser son rêve ; il a pu toucher un de ces nounours du bout du monde. Mais son cœur était fatigué (la cardiomyopathie est une cause majeure de décès chez ces malades) et Laurent nous a quittés, là-bas, en Australie.

Je me souviens de ce jour de pluie dans le village d'Hegeney, debout aux côtés du grand généticien Jean-Louis Mandel, sur le perron de cette église, trop petite pour accueillir la foule des amis et des anonymes qui venaient s'associer à l'immense peine des époux Castillo, et accompagner Laurent dans sa dernière demeure, débarrassé du fauteuil qui le portait depuis plusieurs années. Je me souviens, lorsqu'enfin le flot continu, silencieux et digne, ponctué parfois du gémissement de ceux que l'émotion submergeait, m'a amené jusqu'à Bernard au cœur de cette église, nos mains tremblantes s'agrippant à nos épaules pour nous rejoindre quelques secondes dans la solidarité de la douleur. Je me souviens du seul mot qu'il réussit à m'adresser, mélange de déchirement et de pugnacité : « *Continue !* » Puis dans les bras d'Édith, je me rappelle son regard clair plongeant dans mes

yeux jusqu'en plein cœur, ses sourcils froncés et sa voix calme, soudain emprunte d'une force si sereine, m'intimant cet ordre net : « *Trouve !* »

Cette injonction ne me quitte plus. Elle m'a porté jusqu'à Évry. Il y a constamment devant mes yeux les visages et les sourires de cette armée des ombres de nos petits soldats de l'AFM, et il y a la voix d'Édith devenue comme leur porte-parole. Le destin d'Édith a basculé ce mois de décembre 2010 entre le Téléthon et Noël. La faucheuse est repassée une deuxième fois. Bernard son mari, qui avait mis 2 ans à ressortir la tête de l'eau après la mort de son fils et renouer avec sa propre famille, ne s'en est cette fois pas remis. Je ne sais pas ce qu'il est devenu et je n'ose prendre de ses nouvelles. La phrase qu'il me répétait malicieusement à chaque fois qu'on se voyait (« *Qu'est-ce que tu fais là ? Tu devrais être derrière tes pipettes !* ») me manque. « *Bienvenue chez les fous* », ai-je coutume de dire en guise d'accueil aux nouvelles recrues de l'AFM. Parfois, les fous sont immensément tristes.

Un livre ne suffirait pas à décrire toutes ces tragédies. Les maladies rares sont nombreuses ; la moitié d'entre elles sont mortelles. 50 % touchent dès l'enfance et parfois même encore plus tôt. Trois millions de personnes en France sont concernées par les maladies rares (soit près d'une famille sur cinq). Les maladies neuromusculaires (certainement plus de 300) représentent à elles seules près de 100 000 personnes. 80 % des maladies rares sont génétiques, elles se transmettent donc de génération en génération. Mais 30 % des nouveaux cas surviennent dans des familles sans antécédents de maladie génétique. La nature commet des erreurs. Dès la rencontre entre le spermatozoïde et l'ovule, au moment de la première division cellulaire, l'ADN qui doit être recopié à l'identique dans les deux cellules filles peut subir des erreurs graves, des fautes d'orthographe responsables de maladies invalidantes et mortelles qui, puisqu'elles touchent les cellules germinales, se transmettront ensuite dans la descendance. Ne vous croyez pas à l'abri. Nous sommes tous porteurs d'anomalies génétiques susceptibles de provoquer une pathologie. Ce sont les hasards de la génétique qui font qu'elles s'expriment ou pas. Mais lorsque les conditions sont réunies, la maladie frappe inmanquablement. Bien des spectateurs du Téléthon, plus ou moins concernés par la cause qui y était défendue, qui n'imaginaient pas être rattrapés par la nature, se sont retrouvés un jour de l'autre côté de la barrière, touchés eux-mêmes par la maladie ou au travers de leur enfant ou de leur conjoint. Tout le monde est concerné. Alors, lorsqu'un salarié de l'AFM, venu exercer son métier au sein de l'asso-