



Groupes de réflexion « 20 ans d'action » Groupe : Scientifiques et médecins 27 mars et 6 avril

Synthèse réalisée par Michel Callon, Professeur
à l'École des mines de Paris

Version : 2 septembre 2006

Participants à la réunion du 27 mars 2006

Annie Barois, Serge Braun, Jean Frézal, Jean-Claude Kaplan, Marc Peschanski, Jacques Salama, Ketty Schwartz, Andoni Urtizbera, Jean Weissenbach.

Participants à la réunion du 6 avril 2006

Daniel Cohen, Denis Duboc, Dominique Duguet, Michel Fardeau, Romain Gherardi, François Leterrier, Judith Melki, Arnold Munnich, J-F Prudhomme.

Entretiens

François Gros, Axel Kahn, Jean-Louis Mandel, Anne d'Andon.

Les réunions ont été organisées de manière à laisser les participants déterminer les sujets qu'ils souhaitaient aborder. Les thèmes autour desquels la synthèse est organisée ont été déterminés par Michel Callon à partir de sa lecture des retranscriptions.

Les passages en caractères gras ont été rédigés par Michel Callon. Ils fournissent des éléments de synthèse dont il est le seul responsable.

Les passages en italiques sont des extraits d'interventions des différents participants. Le style parlé a été conservé. L'anonymat a été respecté.



I. Des avancées majeures

L'AFM est connue dans le monde entier pour le rôle déterminant qu'elle a joué dans le décryptage du génome humain, dans la localisation et l'identification de gènes responsables de différentes maladies. Les résultats vont bien au-delà. Ils concernent la recherche clinique ainsi que les conditions de vie des malades et leur reconnaissance sociale.

1. Grâce à l'AFM, la recherche et la médecine se sont enfin intéressées aux maladies neuromusculaires

Un des résultats les plus évidents et les plus déterminants de l'action de l'AFM a été de sortir les maladies neuromusculaires et, avec elles, les maladies génétiques rares, de l'indifférence, de l'oubli et de l'ignorance. La création de l'association et son soutien aux chercheurs et aux médecins qui ne pouvaient se satisfaire de cette situation ont été déterminantes.

"Le secteur des maladies musculaires était un secteur absolument pauvre, déserté. Il suffit de regarder les traités de neurologie ou les traités de médecine de l'époque pour voir que les maladies musculaires, c'est en général un petit fascicule à la fin, avec des choses absolument traditionnelles qui n'avaient pas changé depuis cinquante ou quatre-vingts ans. C'est vrai que le fait de voir sortir les maladies musculaires de l'oubli, c'est l'AFM et le Téléthon."

"La myopathie de Duchenne était la honte de la médecine, car les médecins, avant les années 80, considéraient cette maladie comme quelque chose dont il ne fallait pas parler parce qu'on n'avait absolument rien à proposer."

"Au total l'AFM a permis à des praticiens, des médecins qui ressentaient la situation antérieure comme une situation injuste et inefficace d'avoir une certaine influence".

Du même coup, le regard porté sur les malades a changé. Ceci a été déterminant pour eux. Ils se sont mis à exister, pour eux-mêmes et



pour les autres, en tant que personnes humaines à part entière, en tant que sujets et non plus seulement en tant qu'objets. Le simple fait qu'on prenne soin d'eux, qu'on les considère, a eu un impact considérable sur la qualité et la longévité de leur vie.

"L'action de l'AFM a changé le regard sur la différence, toutes affections confondues. On regarde ces enfants différemment, et comme on les regarde différemment, on fait des projets de vie différents pour eux. Par conséquent, on les inscrit dans un projet qui n'était pas le leur auparavant. Je me souviens de la façon dont on parlait aux enfants quand j'étais interne. Quand tel grand patron parlait aux familles, c'était absolument épouvantable. La façon dont on exécutait les enfants, et les parents avec, c'était terrible. Il y avait des paroles péremptoires proférées par des mandarins, des paroles définitives, avec absolument aucun projet derrière, même pas de nouveau rendez-vous. Des paroles meurtrières, des coups de fusil à bout portant qu'on a tous entendus. À partir du moment où l'AFM rentre en scène, où les familles se sont groupées en associations et ont défendu leurs enfants, ce discours devient intolérable. C'est la façon de parler aux enfants, aux familles, le rapport malade-médecin, parents-médecin, qui a changé du tout au tout.

Les patients sont devenus des sujets. Et à partir du moment où les parents, les patients, autour de l'AFM, se sont regroupés en groupements d'utilisateurs, ils ont défendu leur dignité, leur droit au secret, au respect, à la vie privée.

Il y a un certain nombre de choses qui se sont déclenchées dans le rapport aux patients, aux familles. Ce changement de regard, cette façon de parler aux gens, ça coïncide aussi avec l'institution d'un projet de vie. À partir du moment où on regarde les enfants de manière différente, où on s'intéresse à eux, où on se bat pour eux, où on les habille comme les autres, où on les nourrit comme les autres, où on leur met des lunettes s'ils sont malvoyants, où on leur met un appareil s'ils sont sourds, où on les redresse s'ils sont tordus, à partir du moment où on se dit : ce sont des mômes, qu'ils soient trisomiques, myopathes ou autistes, à partir de ce moment-là on s'en occupe et on en prend soin. Et ça contribue beaucoup à améliorer la qualité de la vie et la durée de la vie. "

"Nommer la maladie, donner un nom à une maladie inconnue, c'est déjà le premier traitement. La vertu thérapeutique de la nomination, c'est déjà fantastique. Et la deuxième chose, c'est que pour des enfants, savoir que la recherche se poursuit, c'est aussi un traitement. Ce n'est pas un comprimé ni une injection, mais c'est un remède. Et ça aussi, l'AFM y est



étroitement associée."

"Il y a une chose qui se fait presque brutalement, c'est la transformation du regard de la famille et de l'enfant vis-à-vis de sa propre maladie. Ce n'est pas "lève-toi et marche", mais c'est : "aie confiance ". Et ça, ça a été vraiment quelque chose."

2. L'AFM a soutenu le développement de la recherche clinique et a mis en place un réseau de consultations pluridisciplinaires

Ce changement d'attitude vis-à-vis des malades et de leurs familles s'est accompagné du développement d'une recherche clinique, certes moins spectaculaire que la recherche biologique plus fondamentale, mais dont les effets sur les malades ont été considérables à la fois en termes quantitatifs (durée de vie) et en termes qualitatifs (conditions de vie). Et là encore l'action de l'AFM s'est révélée déterminante.

"L'AFM ne s'est pas contentée de soutenir la recherche fondamentale. Elle s'est également beaucoup préoccupée de recherche clinique, plus humble, pour essayer de voir si on ne disposait pas déjà de moyens pour améliorer tout simplement le pronostic de ces affections musculaires, pour en diminuer la mortalité, pour en améliorer la qualité de vie, en espérant que ça permettrait dans un avenir proche de pouvoir faire profiter les patients qui auront eu une durée de vie prolongée, des grandes recherches qui arrivent"

"Vers 1980, il était rare qu'un enfant "Duchenne" arrive à vivre jusqu'à 20 ans (il s'agissait de formes moins graves de la maladie). Actuellement il y a de nombreux malades de plus de 30 ans voire de 40 ans. Ils ne peuvent plus bouger, ils utilisent les muscles de leurs lèvres ou leurs paupières pour faire fonctionner leur ordinateur, mais ils veulent continuer à vivre. D'un point de vue statistique, on ne dispose pas de chiffres pour la France, mais en Angleterre et au Danemark des études montrent un gain de 5 à 10 ans en moyenne dans cette population de patients."

Ce travail progressif et systématique a permis d'améliorer la prise en charge, notamment parce qu'aucune piste n'a été ignorée. La panoplie des modalités d'intervention est maintenant riche et diversifiée.



"L'histoire de la prise en charge qui est meilleure dans ce pays pour les enfants, ça a été du pas à pas. Ça a été de la chirurgie, les traitements des scolioses, les traitements respiratoires, qui ont été presque un accident, quand on connaît l'histoire des premières trachéotomies. Tout ça s'est fait progressivement. C'est donc très important. Une des richesses de l'AFM actuelle, c'est qu'elle a une panoplie de modèles et de stratégies à sa disposition. Je ne connais pas, à l'étranger actuellement, quelque organisme que ce soit qui dispose d'une telle panoplie. En particulier sur toutes les thérapeutiques innovantes, depuis la pharmacologie jusqu'aux greffes cellulaires et aux différents modes de réparation génique."

Dans les stratégies thérapeutiques soutenues par l'AFM, et qui ont permis d'obtenir des résultats sur les conditions de vie des malades, il faut signaler les essais consacrés à des molécules chimiques et notamment à des médicaments existants mais utilisés dans d'autres indications

"La mortalité d'une affection comme la Myopathie de Duchenne a reculé, parce que maintenant on s'occupe des enfants, on en prend soin. Mais c'est aussi parce qu'on a essayé des médicaments qui ont des effets certes limités mais réels. Un médicament qui est utilisé par ailleurs dans d'autres indications, l'insuffisance cardiaque, la prévention de l'athérosclérose, un médicament un peu ubiquitaire, antifibrosant, qui a plein de propriétés, bien connues par ailleurs, a considérablement diminué la mortalité, à l'échéance de 20-22 ans. Une étude comparative a montré la réalité de l'effet produit par ce médicament. On peut progresser pas à pas. La stratégie des petits pas a montré qu'elle était payante"

L'AFM a soutenu des essais thérapeutiques pour tester les effets de certains médicaments. Elle l'a fait avec beaucoup de professionnalisme et de sérieux scientifique.

"L'AFM a bien compris qu'on avait un médicament qui pouvait marcher, on pensait qu'il allait marcher, mais on n'était pas sûr qu'il allait marcher. Il fallait démontrer qu'il marcherait, et la seule façon de le faire, c'était de faire une étude contre placebo"

Ceci a permis d'obtenir un ensemble de résultats qui, additionnés les uns aux autres, ont fini par être significatifs.



"Et je dois dire que l'AFM a accepté de soutenir des essais thérapeutiques de longue haleine, dont on n'espérait pas des résultats spectaculaires, mais tout simplement une amélioration de la quantité et de la qualité de vie. Avec maintenant un recul de plus d'une dizaine d'années, on commence à avoir des résultats intéressants dans ce domaine."

"C'est le cas dans certaines applications : prévention de la mort subite de certaines affections. De même, on traite très tôt, de façon préventive, des enfants atteints de maladie musculaire. Et on préserve leur fonction cardiaque de façon significative, au-delà de la dixième année. C'est un résultat très technique, très ponctuel, mais globalement, on assiste à une amélioration de la quantité de vie grâce à une recherche clinique traditionnelle, soutenue avec des moyens qui ont permis de faire des choses à peu près propres, avec des essais comparatifs."

Il était question de changement de regard. Ceci s'est concrétisé dans des changements de pratiques qui semblent maintenant aller de soi, mais qui ont été difficiles à mettre en place et qui ont considérablement affecté la vie des malades et des familles. L'annonce du diagnostic est un bon exemple d'une telle révolution invisible et silencieuse.

"Je pense qu'on a été les premiers à mettre au point les procédures d'annonce du diagnostic, à étudier et à faire étudier les modalités d'annonce de choses qui sont quand même très lourdes."

Plus largement, un des résultats majeurs de l'action de l'AFM a été la mise en place d'un réseau de consultations pluridisciplinaires.

"L'aide à l'organisation des consultations pluridisciplinaires, y compris pour le secrétariat, y compris pour la formation des personnels comme les kinésithérapeutes, je l'ai ressentie, et les malades l'ont ressentie aussi, comme déterminante. C'est, depuis une vingtaine d'années, un point fort de l'action de l'AFM auprès des malades."

"En termes de réalisations et de résultats, c'est tout simplement le réseau de consultations qui a été mis en place. La toute première était celle du docteur Jean Demos qui se tenait à l'hôpital des Enfants Malades et qui est devenue plus tard la consultation Myogène. Ensuite il y a eu la Salpêtrière qui a été un tournant important, puis le réseau s'est étendu à la



région parisienne et à toute la France. Je n'ai pas été voir partout, mais apparemment, ça a rapproché. Il y a un principe de proximité tellement important dans le handicap qu'il faut toujours le mettre en avant ; les familles ont eu dans leur région, leur département, un endroit où il y avait des gens compétents pour répondre à leur attente et des gens qu'elles connaissaient. Le débouché de tout ça a été la construction de l'Institut à la Salpêtrière avec un rassemblement sur le même site des chercheurs, des cliniciens, des physiologistes et même des psychologues."

A cela il faut ajouter la mise en place et la diffusion des diagnostics prénatals et pré-implantatoires.

"L'AFM a eu un effet déterminant dans ce domaine. Les cartes du génome, et notamment les cartes génétiques de microsatellites développées au Généthon, ont énormément accéléré au plan mondial la découverte de gènes de maladies et les possibilités de diagnostic qui en découlent (diagnostic prénatal et conseil génétique dans les familles touchées). En soutenant les labos français qui avaient des projets de clonage positionnel, l'AFM a aussi aidé ces labos à assurer le transfert vers ces applications, notamment mais pas exclusivement pour les maladies neuromusculaires (à Cochin, Necker, Pitié-Salpêtrière, Marseille Montpellier et Strasbourg). Enfin l'AFM est intervenue fortement auprès du ministère de la santé pour appuyer l'organisation et le financement de réseaux nationaux pour le diagnostic moléculaire. "

"Pour le diagnostic préimplantatoire, l'action de l'AFM a été également très importante, tant initialement par une aide financière directe pour les centres concernés que comme groupe de pression pour appuyer la mise en place de l'encadrement réglementaire et de centres agréés. "

3. L'AFM a joué un rôle décisif dans le domaine de la génétique

C'est dans le domaine de la génétique que l'action de l'AFM a été la plus marquante et la plus déterminante sur le long terme. Tous les chercheurs et médecins consultés soulignent les extraordinaires progrès qui ont été réalisés grâce aux Généthons successifs.

Un témoignage, parmi de nombreux autres, ...



"Pour moi, l'avancée scientifique majeure au plan international, ça a été l'établissement des cartes génétiques, des cartes physiques, la découverte des marqueurs, tout le travail qui a été fait d'abord par Daniel Cohen puis par l'équipe de Jean Weissenbach. Je crois que l'article de Nature – il y en a eu trois, mais je fais référence au dernier (celui de la carte génétique) – est un des articles les plus cités dans le monde. C'est majeur. Ça dépasse tout autre chose."

...auquel fait écho cet autre témoignage, parmi tant d'autres.

"L'AFM a donné un coup d'accélérateur décisif au programme génome. Grâce à elle, il est passé à la vitesse supérieure. Il a aidé à prendre conscience du fait que la recherche académique n'était pas adaptée à ces grands programmes technologiques. La première carte a été un coup de tonnerre dans le ciel de la recherche. Elle a décillé les yeux des collègues américains. Cette percée n'était évidente ni en France, ni ailleurs. Cette rupture épistémologique, cette révolution culturelle, il faut bien le reconnaître, c'est la rencontre entre Bernard Barataud et Daniel Cohen."

Ce travail a permis de localiser et d'identifier de nombreux gènes de maladies génétiques, neuromusculaires ou non neuromusculaires. Il a permis également aux équipes françaises d'être bien placées dans la compétition internationale. Un des résultats les plus marquants est celui de la localisation et de l'identification du gène responsable de l'amyotrophie spinale infantile sur le chromosome 5 par J. Melki, L. Burglen et S. Lefebvre dans le laboratoire d'A. Munnich.

Les autres Généthons dédiés aux biothérapies, avec l'assemblage de savoir-faire en vectorologie, en physiologie et en recherche fondamentale, ont permis des avancées majeures.

"Ils ont permis une avancée récente très importante: le saut d'exon."

"Une autre illustration est le travail d'Alain Fischer à Necker. Son premier essai de thérapie génique a été largement financé au début par l'AFM. Je pense que c'était dans les années 1993-94 à peu près. Je ne suis pas sûre du tout qu'à ce moment-là de l'histoire, cela aurait pu se passer ailleurs, s'il n'y avait pas eu cette vision de l'AFM et ce soutien qui a été apporté à l'équipe de thérapie génique d'Alain Fischer. Les travaux magnifiques qui ont été faits par ce groupe constituent une très grande



avancée scientifique. Et les résultats, en termes d'enfants qui vivent, après 4 ou 5 ans de thérapie, sans avoir de problèmes, sont très importants. Je crois que ça a été une avancée majeure dans le domaine de la médecine et de l'histoire de la médecine."

"Il faut également signaler le premier essai de thérapie génique pour la Myopathie de Duchenne, ainsi que les premiers essais de thérapies régénératrices du tissu cardiaque humain : tout cela a été rendu possible grâce à l'implication de l'AFM."

"On a mentionné le fait que d'avoir identifié tout un tas de gènes de maladies neuromusculaires a permis d'avoir une image beaucoup plus précise et beaucoup plus complète de ce qu'était le réseau de toutes ces protéines, des liens entre toutes ces protéines dans la plaque neuromusculaire. Et je crois que c'est quelque chose qui est aujourd'hui très important."

L'AFM, même si elle ne l'affichait pas de manière explicite, a été associée de longue date à la thérapie cellulaire. Ce soutien a été vraiment déterminant, dès le début des travaux conduits dans ce domaine. En 2000 le soutien de l'AFM apparaît au grand jour avec une série de résultats marquants.

"L'année 2000 a été une année de prestige pour la recherche française en biothérapies. Il y a eu quatre grands événements à ce moment-là. Évidemment, ça a commencé au mois de mars par la publication d'Alain Fischer et de Marina Cavazzana-Calvo sur la thérapie cellulaire et génique, le déficit immunitaire lié à l'X. Il y a eu ensuite Patrick Aubourg avec les greffes de moelle chez les malades souffrant d'adrenoleucodystrophie et la collaboration avec Shapiro. Puis la publication de Philippe Ménasché et de Ketty Schwartz présentant les résultats d'un essai extrêmement pionnier au moment où il a été fait et qui a été repris par d'autres par la suite : il a été salué comme le premier essai de thérapie régénératrice du tissu cardiaque humain. Et début décembre, il y a eu la publication sur les greffes neuronales de Marc Pechanski dans le Lancet. L'AFM a soutenu très tôt toutes ces équipes, et elle les a soutenues sans réserve."

4. La recherche génétique jointe à la recherche clinique a modifié les conceptions des maladies neuromusculaires.



Les interventions de l'AFM, à la fois dans le domaine de la génétique et dans celui de la recherche clinique, ont contribué à produire un certain nombre d'effets sur la manière dont on définit les maladies ...

"La découverte des gènes dans le domaine neuromusculaire a amené au démembrement de la nosologie des pathologies neuromusculaires. Dans le cas exemplaire des dystrophies des ceintures, on a pu montrer qu'elles étaient dues à un ensemble de gènes différents. Autrement dit, une même pathologie était due à des mutations dans plusieurs gènes. Et inversement, ce qui a été une autre retombée, c'est qu'un même gène pouvait être à l'origine de plusieurs pathologies extrêmement différentes. Autre exemple: on a montré, toujours avec l'aide du Généthon, que le même gène pouvait être à l'origine de la progeria, c'est-à-dire ces enfants qui sont atteints de vieillissement précoce, et des maladies neuromusculaires. Et ça, c'est quelque chose qui n'était pas perçu. À tel point que s'est posée et se pose (et pour le moment on n'a pas de réponse) la question de la classification. Est-ce qu'il faut « reclassifier » en fonction des gènes ? Je ne sais pas. Ça me paraît difficile. Mais sont apparus de nouveaux termes pour désigner des ensembles de pathologies qui cette fois-ci ne se réfèrent plus à des symptômes cliniques, mais à des origines génétiques. Et je pense que dans tous ces résultats la France a joué et continue à jouer un rôle important."

"Si on parle des dystrophies musculaires, congénitales ou autres, la description de ces maladies en peu de temps a changé énormément. Grâce à des cliniciens quelquefois très jeunes qui ont examiné leurs malades et qui ont trouvé des symptômes sur le bout du doigt, sur la langue, et qui ont permis de voir des cas différents. Ces cas différents ont permis de trouver les anomalies génétiques correspondantes. Il ne faut donc pas sous-estimer le rôle des cliniciens qui, dans ce cas, ont été à l'origine de ces différenciations."

...et par conséquent dont on pourra agir sur elles.

"Par exemple, dans certaines laminopathies, on a eu le sentiment qu'une évolution assez stéréotypée était liée à cette mutation. Ceci nous a permis d'établir des registres préventifs (en implantant des défibrillateurs rétablissant automatiquement le rythme cardiaque grâce à un choc électrique). Et on a pu suivre des patients implantés pendant maintenant



près de sept ans. On s'est aperçu que la moitié de ces patients ont été "choqués" de façon appropriée. Si on veut faire simple, on peut dire qu'on a évité dix morts, grâce aux gènes. On est certain que dix personnes qui devaient mourir ne sont pas mortes. L'AFM a joué un rôle absolument crucial. Déjà pour la découverte du gène et ensuite parce qu'elle nous a aidés à établir des registres de gens présentant cette défaillance génétique et à qui on a décidé de mettre des défibrillateurs de façon préventive. Cette intuition clinique associée à une connaissance génétique nous a permis de faire mieux que « l'evidence based medicine »."



II. Mise en réseaux et dynamique de production des connaissances

1. L'AFM a contribué à effacer les frontières entre cliniciens et chercheurs ainsi que les frontières entre disciplines.

Dès ses origines, l'AFM se rapproche du monde de la recherche fondamentale. Elle établit avec les biologistes des relations qui vont marquer de manière durable à la fois les scientifiques et les malades.

“Avant même la découverte de la dystrophine, la mise en évidence systématique des gènes de maladies neuromusculaires ou non, les opérations de séquençage des génomes, les premiers essais de thérapie génique et de thérapie cellulaire, puis le retour à une nouvelle conception en matière de stratégie pharmacologique, l'AFM a opéré un rapprochement avec la recherche biologique d'alors ! Cette recherche là se réclamait encore de la biochimie classique (protéines, acides nucléiques, enzymologies, métabolisme) ou de la biologie moléculaire "première manière", ainsi d'ailleurs que de la biologie du développement (différenciation du muscle). Les technologies princeps étaient la cytologie ultrastructurale, l'électrophorèse des protéines, l'immunochimie, les cultures de cellules et l'utilisation des c-DNA's !

Cette période a été essentielle. Elle a scellé le début des rapprochements entre les représentants du mouvement associatif et les chercheurs "en laboratoire" ! Je pense ici à des hommes comme René Couteaux, J. Kruh, J.C. Dreyfus et bien sûr, Michel Fardeau, J.C. Kaplan... Pour ma part, c'est à cette période de transition que j'ai commencé à être en contact avec ce qui allait devenir l'AFM et cela a changé ma vie scientifique comme ce fut le cas pour beaucoup d'autres.”

L'action de l'AFM a contribué à effacer les frontières, d'abord entre cliniciens et chercheurs qui, en France peut-être plus que dans d'autres pays, vivent dans des mondes qui ont du mal à communiquer. L'AFM est un endroit où il peut y avoir des échanges entre cliniciens et chercheurs; les gens s'écoutent et essaient de se comprendre. Ces liens et échanges ont permis de progresser et d'obtenir les résultats mentionnés dans la section précédente.



"L'AFM a fortement contribué à réaliser une symbiose entre ces deux mondes : celui des cliniciens et celui des chercheurs fondamentaux. Naturellement certains médecins peuvent être considérés comme scientifiques et certains scientifiques ont tout de même une formation médicale. Mais on ne peut nier que cette division existait, et existe encore, et qu'elle polluait l'action. L'AFM a eu la volonté très évidente de réunir autour de la table tous les gens, quelles que soient leur appartenance et leur origine."

"La première fois que je suis venue à l'AFM, je suis venue pour parler de la respiration, dans un groupe où il n'y avait que des scientifiques. Je me suis dit : je ne vois pas tellement en quoi ça va les intéresser. Ce jour-là, grâce à l'AFM, j'ai compris deux choses : premièrement qu'on pouvait s'intéresser aux travaux des autres et deuxièmement que c'est précisément en s'intéressant à ce que font les autres qu'on progresse. Les chercheurs s'intéressaient à la clinique, les cliniciens s'occupaient des chercheurs, et de ce fait, on avait une certaine unité. A l'Inserm ou ailleurs, les gens tendent à s'occuper de leurs problèmes, mais pas tellement de ceux des autres."

La volonté de faciliter les échanges ne s'est pas limitée à la mise en relation de la recherche fondamentale et de la clinique. L'AFM a joué très tôt, et de manière systématique, la carte de l'interdisciplinarité.

"C'est pour ça que je suis allé à l'unité 153, où j'ai fait mes premières armes en voyant, un peu contraint et forcé, mais avec beaucoup d'intérêt, le muscle de l'intérieur, et en me familiarisant avec un vocabulaire qui est tout à fait inconnu des cardiologues et des médecins en général. Et en le matérialisant. Ce qui m'a donné une petite force par rapport à d'autres collègues pour m'intéresser, dans le domaine de la recherche clinique, aux problèmes spécifiques que pose l'atteinte cardiaque des maladies musculaires."

Cela a conduit l'AFM à imaginer, dès les premières années du Téléthon, la constitution d'une nouvelle discipline ou spécialité: la myologie. Cette volonté s'est traduite matériellement dans la création de l'Institut de Myologie. Même s'il n'est pas certain que la myologie ait un avenir en tant que discipline, il reste qu'autour de la myologie, conçue comme l'organisation de rencontres, d'échanges et de convergences entre disciplines et spécialités, toutes impliquées dans



la recherche sur les myopathies, se sont développées des activités de formation et de dissémination des connaissances. Celles-ci contribuent, avec les consultations pluridisciplinaires, à considérablement améliorer la prise en charge.

"Je crois qu'il y a, à l'évidence, des formations, des enseignements ciblés. On n'est pas encore au stade de créer une spécialité médicale ou même universitaire en tant que telle. Je ne sais même pas si c'est possible ou souhaitable. Là-dessus, je suis très ouvert. Ce qui importe, c'est le résultat. Savoir qu'en France, les gens qui vont s'occuper de ce type de malades ont reçu le bon enseignement. En l'occurrence, c'est le cas, au travers des réseaux..."

On a en plus une école d'été de myologie qui a vocation à balayer beaucoup plus large et à entretenir les réseaux de collaboration scientifique."

2. Grâce à l'AFM les malades sont devenus des acteurs à part entière de la recherche.

L'AFM ne s'est pas contentée d'effacer les frontières entre recherche clinique et recherche fondamentale, et de faciliter les échanges entre spécialités ou disciplines. Elle est allée plus loin, en faisant des malades et de leurs familles des acteurs à part entière de la recherche et de la pratique médicale.

"Deuxième chose importante, c'était de rapprocher les malades et de rapprocher la communauté médicale. Faire entrer les familles et les malades dans la sphère de réflexion et d'élaboration, en particulier des structures, des consultations, etc. Le regard traditionnel des médecins hospitalo-universitaires sur le monde des patients était quelque chose que je ne supportais pas et qui n'était pas supporté par les malades. Et l'AFM a mis tout son poids dans l'organisation des consultations pour qu'il y ait enfin une reconnaissance réciproque des efforts des uns et des autres."

"La collaboration avec les associations de malades est très utile. Ça permet de réunir les familles pour faire de la recherche. C'est important pour voir si on n'est pas loin des problèmes cliniques. Ça permet d'avoir le patient avec nous; j'ai des dossiers de malades dans mon labo et ça me conduit également à prendre contact avec les collègues cliniciens, ça stimule les échanges d'informations. Ça permet aussi de découvrir des



choses que les parents ou les malades décrivent et qui ne faisaient pas partie des descriptions princeps.”

“La participation de certains patients à la solution de leurs problèmes a été extraordinaire. J’en ai quelques-uns autour de moi, avec qui je suis toujours resté ami, qui ont joué un rôle considérable, pour la prospection, pour la propagande de l’action que l’on menait. Certains, dont je pourrais citer les noms, ont été des médiateurs extraordinaires. C’est une merveille.”

“Les rapports que j’avais avec le monde médical sont complètement différents de ce qu’on a quand on est hospitalier. Le moteur qu’ont représenté les patients est invraisemblable. Si on veut faire une analyse génétique, c’est la famille qui va mobiliser le reste de sa famille. Alors que dans le temps, on prélevait le patient quand il arrivait, éventuellement la mère si elle était là.”

“Dans le cas de l’amyotrophie spinale infantile (ASI), la contribution des familles a été déterminante pour accélérer l’identification du gène.”

L’AFM intervient également dans le recrutement des malades pour les essais et même dans certains cas participe à la conception des essais.

“Le rôle de l’AFM est assez récent. Avant il n’y avait pas de participations des patients à la conception des essais. Dans le cas du riluzole, le protocole a été rebâti avec les patients.”

Cet engagement des chercheurs est allé plus loin qu’une simple collaboration, qu’un simple partenariat, ce qui n’est pourtant déjà pas mince. Un phénomène, sur les conséquences duquel on revient dans une autre section, s’est produit qui a conduit les malades et leurs familles à se considérer comme de véritables "actionnaires" de la recherche scientifique.

“Je me souviens des journées portes ouvertes de notre laboratoire. Un père a dit à un de nos chercheurs : je suis actionnaire dans votre laboratoire, vous me devez des comptes. Ça m’a énormément frappé, cette formulation. Mais c’est intéressant parce que le type devenait vraiment acteur de son problème. Tant mieux!”



3. La dynamique scientifique et humaine qui a été créée par l'AFM est génératrice d'espoir.

Ainsi placée au cœur de réseaux interdisciplinaires et d'un dispositif dans lequel le malade est un acteur et un actionnaire de la recherche, l'AFM a été en mesure de jouer un rôle clé dans la diffusion des savoirs, des pratiques, des techniques.

"Du fait qu'il n'y avait pas la réclame faite par l'AFM, ça ne passait pas. Je pense que le rôle de l'AFM a été dans la transmission des possibilités de prise en charge respiratoire, de prise en charge digestive, de toutes les prises en charge qui existaient en fait, mais qui n'étaient pas transmises. Et n'étant pas transmises, elles n'étaient pas utiles au malade."

La position de l'AFM et la stratégie d'échanges, d'ouverture et d'exploration qui la caractérise ont amené de nombreux chercheurs à lui proposer des thématiques de recherche ou des pistes qu'ils jugeaient prometteuses. Elle a suscité une effervescence scientifique.

"Après avoir entendu un exposé à l'Institut de Myologie, ça a fait un déclic dans ma tête. J'ai pensé que ça pouvait être intéressant d'utiliser les cellules-souches pour tester des thérapies. J'ai téléphoné à l'AFM et l'affaire a été enclenchée".

Cette dynamique est génératrice d'espoir. On est loin de ce que certains appellent l'économie des promesses. Il ne s'agit pas de publicité mensongère, mais bien de la création d'un état d'esprit ouvert à l'espérance, si ce n'est pour soi-même, au moins pour les autres. Comme le dit de manière frappante un scientifique: "les gènes ce sont aussi des gens". L'AFM en s'occupant des gènes s'est aussi occupée des gens qui reprenaient espoir.

"Avant, comme il n'y avait pas d'espoir, on ne faisait rien. Et à partir du moment où il y a eu l'idée qu'on pourrait peut-être faire quelque chose, ils se sont dit : si on ne fait rien, au moment où on aura trouvé quelque chose, ce sera l'horreur. Du coup, ça a stimulé les gens pour s'occuper des malades. Ça a fait avancer la prise en charge.

Il y a eu beaucoup de campagnes de l'AFM pour dire aux gens : on a trouvé le gène, on n'a pas encore trouvé le médicament, mais si vous ne vous soignez pas, quand le médicament arrivera, vous ne serez plus en



état d'être soignés. Du coup, il y a une prise en charge qui s'est faite; et honnêtement, je crois que c'est l'AFM qui est responsable de cet état de chose."

Au total c'est une aventure humaine qui a été lancée par l'AFM, au sens fort du terme, puisqu'il s'est agi de permettre à des malades de retrouver leur humanité perdue; une humanité qui est synonyme de projet, d'espoir, d'intégration dans des réseaux qui les considèrent comme des acteurs à part entière. On voit combien ce résultat est lié à une transformation assez révolutionnaire de l'organisation même de la recherche et de ses rapports avec les usagers.

"J'ai assisté à une spectaculaire évolution entre les prélèvements de Dourdan auxquels j'ai participé en 1986 et la situation actuelle, vingt ans après. Cette semaine, partout en France des familles vont se réunir sur le thème des essais cliniques et thérapeutiques dans le domaine des maladies neuromusculaires. Par exemple, dans la ville où j'exerce, quatre-vingts familles sont attendues. On a parcouru un énorme chemin. Et dans le petit hôpital où je suis maintenant, il faut voir l'intérêt suscité par ces questions-là. Ça, c'est vraiment au crédit de l'association, d'avoir donné une stratégie, un axe dans lequel tout le monde s'est retrouvé. Lors d'une interview que j'avais donnée à une journaliste à l'occasion d'un Téléthon, celle-ci m'avait dit : vous n'avez pas l'impression de participer à une aventure humaine ? Moi, très modeste, j'avais répondu : peut-être. Maintenant j'ai conscience qu'elle avait trouvé la formule juste."



III. Infrastructures

1. L'AFM a fourni à la recherche les infrastructures dont elle avait besoin.

La recherche est évidemment affaire d'inspiration, parfois de coups de génie, souvent de travail obstiné et méticuleux. Elle est également affaire d'infrastructures, d'outils, de matériaux et de substances convenablement préparés ainsi que de métrologie : par certains côtés, elle a des aspects quasi-industriels. Sans ces infrastructures, les chercheurs sont condamnés à se spécialiser dans des travaux très en amont, sans pouvoir assurer les développements qui conduisent à des applications ou qui ouvrent des pistes thérapeutiques. Ou bien alors, dans d'autres cas, ils sont réduits à l'artisanat et bientôt à la lassitude. Une telle situation prévalait dans les années 80.

"On était dans une situation où l'on pressentait que de la cartographie, c'est-à-dire de la localisation des gènes sur un chromosome donné, dépendait l'avenir de la génétique. Mais à cette époque, si l'on disposait des méthodes pour étudier les liaisons génétiques, c'est-à-dire la position de deux gènes l'un par rapport à l'autre, on manquait cruellement des familles et des marqueurs nécessaires à leur établissement. A la suite des travaux de Georges Barski, de Boris Ephrussi, puis de ceux de Marie-Geneviève Mattei, plusieurs équipes à travers le monde, dont celle de Jean Frezal à Paris, se lancèrent dans la localisation de gènes : au début des années 80, au moins six cents gènes avaient été ainsi localisés. Cependant les chercheurs engagés dans ces travaux ressentaient une certaine lassitude. La cartographie restait un exercice gratuit car les rapports entre les gènes localisés et les maladies n'étaient pas pris en compte, sauf dans certains cas exceptionnels. Et puis, après 1980, la situation changea progressivement jusqu'à ce qu'on dispose d'un nombre élevé de marqueurs polymorphiques, les microsatellites. Dès lors, la cartographie pouvait changer de stratégie et revenir aux études de liaisons génétiques dans les familles de malades."

"A l'époque, même aux US, on divisait le génome par chromosomes et par laboratoires."



Etant donné les coûts des infrastructures, le fait qu'elles ne conduisent pas immédiatement à des résultats visibles et qu'elles supposent généralement une prise de risque, il n'est pas étonnant qu'elles soient négligées. Tout au long des vingt dernières années, l'AFM a joué un rôle exceptionnel dans la mise en place d'infrastructures nécessaires au développement de la recherche génétique et au développement de ses applications thérapeutiques. L'AFM s'est donné pour politique explicite de fournir à la communauté scientifique et médicale les outils dont elle avait besoin.

"Je crois que le séquençage du génome, d'une certaine façon, le développement de la biologie à grande échelle, je crois que son origine profonde est là, dans ce qui a été fait au Généthon. L'idée de prendre le risque de faire ce laboratoire : Généthon, qui aurait un pouvoir industriel, qui avait développé les outils industriels pour pouvoir aller vite."

La constitution des banques d'ADN relève de la même stratégie.

"Une avancée majeure, c'est les collectes de patients et les banques d'ADN. Ce qu'a fait l'AFM représente les racines des très grandes banques d'ADN qui ont été constituées ensuite en Islande ou dans d'autres pays. Maintenant, il y a de très grandes collections. Mais l'idée de faire des collections, avec l'aide des familles, je trouve qu'il y avait un aspect pionnier dans ce domaine. Et les familles ont largement participé à ces collections. Au début des années 90, l'idée c'était d'avoir ce laboratoire, le Généthon, pour la découverte de l'origine des maladies, avec tout ce que cela comportait d'outils qui étaient nécessaires pour ça."

Mais également les bases de données médicales, les données génétiques, cytologiques par maladie.

"Tout cela ce n'est pas nécessairement des idées de l'AFM, mais l'AFM a permis de passer à un niveau supérieur. Aujourd'hui toutes ces bases servent d'outils pour la recherche clinique, le génotypage précis des malades et ce que l'on peut appeler une thérapie à la carte, qui dépend des mutations. Le répertoire des mutations et les données cliniques associées, c'est très précieux. L'AFM a également mis en place seize observatoires différents localisés dans les services hospitaliers multicentriques. C'est très français, et c'est très important de l'avoir dans notre pays."



Puis ensuite, toujours en suivant la même démarche, l'AFM s'est lancée dans la conception et la production de vecteurs.

"Il y a eu la mise en place d'un réseau de vectorologie, de production de vecteurs mis à la disposition de la communauté scientifique et médicale. L'idée était tout à fait simple. Les équipes ne savaient pas produire. L'AFM a décidé la création de plates-formes pour produire des vecteurs non seulement à Généthon (Evry) mais également à Nantes où une grande plate-forme a été créée avec Philippe Moullier. Ces plates-formes ont distribué beaucoup de vecteurs à de très nombreuses équipes, en leur permettant de commencer à pouvoir faire des études très en amont pour le développement des biothérapies ou des thérapies géniques."

"L'AFM a mis en place des outils en pré-cliniques, notamment avec la création de centres de production de vecteurs. Les autres structures n'avaient pas ce genre d'outils, car non seulement ça ne correspond pas à des projets mais en plus on ne voit pas clairement à l'avance à quoi ça va servir. Sans l'AFM, ça n'aurait pas existé. L'AFM a pallié les défaillances du système."

Les Généthons suivants, en conservant la même inspiration, ont franchi une étape supplémentaire. Il ne s'agissait plus seulement de robotiser, d'automatiser, de marier informatique et biologie moléculaire.

"Une nouvelle forme d'industrialisation a été imaginée, qui a permis des assemblages de savoir-faire, de technologies (par exemple en imagerie), de compétences, de spécialités, de données (par exemple des données sur les mutations). Ces assemblages ont été rendus possibles grâce à l'AFM, et c'est encore une grande originalité. C'est le rassemblement de ressources pluridisciplinaires avec des chercheurs de talent qui ont su faire le lien avec d'autres choses qui avaient été découvertes par ailleurs. Ils ont su assembler tout ça. C'est un assemblage... C'est le lien, une cristallisation. C'est ça qui a permis d'aboutir au saut d'exons."

On retrouve ce souci des outils, des infrastructures et des moyens sans lesquels la recherche ne peut passer la vitesse supérieure, dans l'attention donnée aux modèles.

"Cette association de parents a compris qu'on pouvait utiliser les



modèles cellulaires et animaux dans l'intérêt des patients. Des modèles animaux, soit spontanés comme les chiens GRMD, par exemple pour la Duchenne, soit des modèles artificiellement construits. L'AFM a compris cela. L'AFM a compris que c'était l'intérêt des malades."

Il faut également mentionner les animaleries pour lesquelles le soutien de l'AFM a été capital, et qui sont indispensables à la recherche thérapeutique.

"L'AFM a beaucoup soutenu la construction d'animaleries. On a pu ainsi produire des modèles, par exemple de souris, pour les labos académiques. Ca a vraiment permis de passer un cran au-dessus."

Certaines de ces animaleries sont situées dans des écoles vétérinaires, ce qui a permis d'impulser des travaux d'expérimentation animale à orientation humaine.

"Ces centres, notamment ceux de Nantes et de Maison Alfort, sont uniques. Il y a certes d'autres centres de ce type dans le privé, mais ils sont orientés vers la toxicologie. Le fait de les avoir situés dans des Ecoles Vétérinaires est un atout considérable, car les écoles sont bien équipées, maîtrisent les méthodes et les connaissances."

Parallèlement, l'engagement de l'Association permet une concentration de cohortes de malades atteints de maladies rares.

"Il faut souligner cette volonté de concentrer en un endroit des cohortes de patients atteints de maladies rares. Ça n'a l'air de rien, mais c'était un élément probablement tout à fait important pour progresser dans cette période historique qui était celle où il fallait un phénotypage très précis des maladies, donc un nombre de patients suffisants, expertisés par des cliniciens de haut niveau, pour pouvoir permettre le génotypage dans un deuxième temps."

2 En voyant grand, l'AFM a permis d'aller plus vite et de mobiliser toutes les énergies.

Cette politique a permis une formidable accélération qui s'est traduite par une position en pointe dans la compétition internationale. La concentration de ressources, la présence de cohortes de malades, les



infrastructures et leur quasi-industrialisation, tout cela a permis d'aller vite. Les témoignages suivants sur la localisation et l'identification du gène de l'ASI mettent en évidence à la fois l'accélération des recherches et ce qui l'a rendue possible.

“On a eu une collaboration fantastique de l'AFM et des parents. Il y a eu des réunions, à Dourdan notamment, des réunions pour la prise de sang. Nous avons vingt-cinq familles ... et nous disposions d'un avantage sur nos concurrents qui en avaient beaucoup moins. Nous avons foncé immédiatement. C'est grâce à l'AFM que nous avons pu faire une campagne de prélèvements sanguins. Et c'est grâce à l'AFM que nous avons eu des subventions, les crédits pour faire le travail. Les familles étaient mobilisées véritablement pour donner leur sang. Ceci nous a permis d'être dans la course pour la localisation du gène, et de publier dans Nature, même si les anglo-saxons nous ont devancés d'un mois.”

“J'ai participé à cette aventure de l'identification du gène SMA. C'était l'époque où nous commençons à faire le travail de cartographie génétique. Nous alimentons l'équipe en marqueurs sur une base extrêmement régulière, de l'ordre de tous les mois, tous les deux mois, on lui donnait des marqueurs ; c'était en 1991-92 qu'on faisait ça. L'équipe a bénéficié du soutien du laboratoire Généthon à ce moment-là. en plus du soutien direct de l'AFM . Et puis il ne faut pas oublier que ce qui a été déterminant ça a été de pouvoir collecter un nombre de familles de plus en plus important. La contribution des familles a été essentielle pour arriver à rétrécir l'intervalle et arriver à identifier le gène.”

Une manière de caractériser cette aventure, cette fois autant technologique qu'humaine, c'est de souligner combien elle était liée à une vision, à l'idée qu'il faut voir grand.

“L'AFM nous a appris quelque chose qui était tout à fait nouveau pour nous qui étions étriqués, c'est qu'elle nous a appris à oser, à voir grand. Il y a ici autour de la table des gens qui ont su voir grand et c'est ça qu'il fallait faire. Il fallait à un moment voir grand et pas chichi, minable. Ce n'était pas évident. On était dans des combles minables. On pouvait rêver d'un avenir différent, aussi bien pour les enfants que pour nous, les chercheurs et leurs recherches. Voir grand pour les enfants, voir grand pour les chercheurs aussi.”



"L'AFM nous a dit : vous avez réfléchi au robot qu'il nous fallait, on va construire vingt prototypes d'un coup. On va les mettre dans une grande salle de 500 m². Et ça, il fallait avoir le courage à cette époque-là. Il y avait plein d'oppositions. On nous disait: on n'a pas besoin d'automatiser. On était très récalcitrant à « l'ingéniérisation » de la biologie à l'époque. Maintenant, on ne parle que de ça."

"Ce que ça a apporté, c'est d'avoir la possibilité de penser plus grand, ne pas penser avec un budget de 10 000 euros, mais avec un budget d'un million d'euros. Ce qui était à l'époque... vous ne pouvez pas imaginer ! C'était une révolution. Ça a marqué les esprits de façon extraordinaire. Et ça a changé la géométrie du programme génome humain dans le monde. Il n'y a pas un institut de génomique dans le monde, y compris ceux qui ont participé à beaucoup plus grande échelle que nous, qui ne soit pas venu au Généthon s'inspirer, copier et reproduire. Ils le disent encore aujourd'hui."

L'AFM, a puissamment contribué à ouvrir la voie à ce qu'on peut appeler la « big science » en biologie.

"A un moment donné, ils ont amené la biologie à se rapprocher de la physique et des grands équipements. Et ensuite, le monde n'était plus exactement comme avant. C'est une évidence. D'ailleurs, le Généthon n'a jamais été aussi bon que lorsqu'il se tenait sur ce domaine de "big science" en biologie. Lorsqu'il a dérivé vers une activité plus proche de celle des laboratoires académiques, il n'y a pas eu d'avantages supplémentaires dans le fait d'être à Généthon."

Et sans ces réalisations de l'AFM, ni le Centre National de Séquençage ni le Centre National de Génotypage n'auraient vu le jour. L'AFM a préparé la voie, se retirant au moment où d'autres, ayant compris à la fois la nécessité et le réalisme de telles orientations, étaient prêts à jeter leurs forces dans la bataille.

"Généthon 1, avec la robotisation, ça a été un galop d'essai pour l'établissement du CNS".



IV. L'AFM: une organisation réactive et soucieuse de l'intérêt général

1. L'AFM prend des décisions stratégiques en s'appuyant sur les avis des spécialistes.

L'AFM se caractérise par une forte capacité à prendre des décisions stratégiques au bon moment. Dans ses prises de décision, l'association s'entoure de conseils et d'avis scientifiques, mais sans nécessairement rechercher l'unanimité. En effet les décisions stratégiques suscitent toujours des controverses. Il faut savoir entendre les différents points de vue et trancher.

"En fait, quand il faut prendre de grandes décisions, souvent, il faut les prendre de façon non démocratique. Et je crois que c'était la force de Barataud, par exemple dans le cas de Généthon, d'imposer un choix non démocratique à son association et à son conseil scientifique. Je dois dire que néanmoins, il y avait au sein de ce conseil scientifique des gens qui étaient résolument pour ce programme parce qu'ils savaient très bien ce qu'impliquait de se lancer dans un programme comme celui de la cartographie du génome humain."

De plus l'association, une fois la décision prise, dispose de structures qui lui permettent d'agir très rapidement

"Quand quelque chose n'allait pas, qu'il fallait un ou deux millions de francs de plus, on pouvait avoir un ou deux millions de francs de plus parce qu'on avait oublié d'acheter quelques machines, ceci ou cela. Et à la fois, le fait de pouvoir gérer ce laboratoire de façon complètement privée et aussi le fait de pouvoir recruter du personnel à ce moment-là, des gens qui n'avaient pas du tout l'histoire des personnels de nos chères EPST, je crois que ça a été aussi un facteur de succès. Je pense qu'on n'aurait jamais réussi ni Généthon, ni ensuite le centre de séquençage, si nous avions dépendu de personnels de statut public."

Ceci se reproduit tout au long de la vie de l'AFM.



"Le programme actuel n'aurait pas été possible sans la décision stratégique, à un moment donné, de l'AFM, de prendre en main l'utilisation des cellules souches à des fins thérapeutiques dans les maladies génétiques. Et on en était tellement persuadé avec le Directeur de l'INSERM qu'on n'a pas bougé tant que l'AFM ne nous a pas donné son aide. En tout cas, entrouvert la porte, puisque ensuite, ça a été un parcours. On est passé devant tous les conseils nécessaires, le conseil scientifique, le conseil d'administration, etc. Et on a monté cette opération à Généthon. Je ne crois pas qu'elle ait été possible ailleurs. Et d'ailleurs, on peut le voir. Aujourd'hui, sur les cellules-souches embryonnaires, tout le monde a démarré au même moment en France. La loi nous a permis de demander des autorisations l'année dernière et on a donc tous lancé nos programmes. Sans avoir fait un audit très précis de la chose, je suis totalement persuadé, pour avoir vu quelques collègues qui auraient pu être sur la même ligne, qu'on est aujourd'hui extraordinairement en avance à Evry par rapport à tout ce qui se fait dans les autres laboratoires français".

Cette capacité de prendre des décisions stratégiques et de les mettre en œuvre rapidement, fait de l'AFM une organisation très flexible, qui a su plusieurs fois changer d'activités, s'engager puis se désengager, mais sans perdre de vue la ligne stratégique: la guérison.

"L'AFM a su développer des stratégies successives, qui se sont traduites par des collaborations différentes et des types de résultats différents. Il y a eu d'abord Généthon et les cartes; ensuite la recherche des mutations des gènes de maladie, puis la thérapie génique et la mise à disposition de vecteurs pour toutes les équipes, puis les thérapies appliquées (essais précliniques et transferts à la clinique), et les cellules-souches avec les potentiels complémentaires qu'elles représentent."

Cette flexibilité permet à l'AFM de se concentrer sur ce qui est novateur, en laissant le soin aux autres de continuer l'exploration des pistes qu'elle a contribué à ouvrir.

"On s'est dit qu'il valait mieux réfléchir à comment on allait utiliser les résultats obtenus en terme de techniques de cartographie plutôt que de continuer à dépenser de l'argent que les Américains allaient de toutes façons dépenser. Et le résultat, c'est que je pense qu'en matière de maladie orpheline, ce qu'on va mettre en place en France, en particulier sur l'utilisation de nouvelles thérapeutiques, a plus d'impact. Cette nouvelle



impulsion ne viendra pas de ceux qui ont séquencé le génome humain. Ceux-là sont pris dans la routine. Donc, il valait mieux faire ça. Il y a des gens qui pendant ce temps-là ont réfléchi et vont produire des choses extraordinaires sur les maladies orphelines."

L'AFM sait prendre des risques, ce qui la distingue des organismes publics de recherche et même des entreprises industrielles.

"L'AFM est là pour aider les gens à prendre des risques"

On aurait tort de penser que ces décisions, qui ne font pas toujours l'unanimité, sont prises dans un climat de défiance. C'est tout le contraire qui est vrai. Du fait des structures que l'AFM a mises en place, ce qui caractérise ses relations avec les scientifiques c'est un climat qui est décrit comme un climat de confiance.

"L'AFM s'est dotée dès le début d'un conseil scientifique très structuré, composé de scientifiques de haut niveau. Le conseil a su éviter les relations incestueuses et le clientélisme; il a organisé l'évaluation par les pairs qui a conduit à une véritable implication de la communauté internationale."

"Ce climat de confiance est fondé sur le rôle très important du conseil scientifique, de la confiance qu'accorde l'association aux scientifiques qui le composent, dans l'évaluation, le regard qu'ils ont sur les projets de recherche, et le fait que c'est un peu un aller-retour ; on peut discuter, on peut très bien expliquer les raisons, sachant que fondamentalement, le but des scientifiques qui accompagnent l'AFM, qui travaillent avec les fonds de l'AFM rejoint le but des malades et de l'association.

Ensuite, bien évidemment, l'association et son conseil d'administration décident des politiques et de ce qu'ils veulent faire. Mais en même temps, les membres du conseil scientifique essaient, c'est tout à fait clair, d'aller au-delà d'une simple évaluation, comme il le ferait pour un organisme de recherche, en se disant : peut-être qu'il y a un intérêt, quelque chose qui pourrait être développé, on pourrait peut-être aider à développer, faire des suggestions. Et ceci est d'autant plus facile que l'AFM, Bernard Barataud à l'époque, a fait appel à des très grands scientifiques, François Gros, Jean Frezal, Michel Fardeau, Jean-Claude Kaplan, Jean-Pierre Changeux, Jacques Demaille, Jean Rosa... Au-delà de leurs intérêts, l'AFM a su insuffler aux scientifiques cet esprit de



confiance et de coopération. Et je crois que c'est assez unique."

"Le fait de dire : c'est fini, là, on bute sur quelque chose et je ne vois pas comment continuer... C'est quelque chose qui n'est pas rédhibitoire avec l'AFM, à partir du moment où ils ont confiance dans les scientifiques qui sont en face d'eux et où la discussion se fait dans un échange confiant, parfait entre eux et nous. Avec l'idée qu'on va être écouté. On peut vraiment faire entendre des arguments, on n'est ni instrumentalisés ni simplement "obéis""

2. Pour réussir, l'AFM a su mobiliser une recherche publique de qualité

L'AFM est arrivée à un moment où devenaient envisageables et possibles les programmes qu'elle a lancés et développés avec succès. Mais sans elle la France serait restée à la traîne.

"L'AFM est inscrite dans l'histoire parce qu'elle est arrivée au bon moment. Elle a su mobiliser des forces et des ressources qui étaient disponibles pour les engager dans la bonne direction. Si Bernard Barataud était né cent ans avant ou cent ans après, si la découverte, l'accès des gènes ne s'étaient pas produits exactement à ce moment-là, on n'aurait pas eu ce que l'on a vu. L'AFM a fleuri sur un terreau extraordinairement propice puisque c'était ce qu'on peut appeler les vingt glorieuses, deux décennies qui ont vu, d'une part, la conquête des gènes de maladies, et dans la foulée, la conquête du génome lui-même. Donc, là-dedans, l'AFM a joué un rôle absolument décisif, et je crois, pour ceux qui n'en sont pas convaincus, qu'il suffirait simplement d'essayer d'imaginer le contexte, le paysage en France sans l'AFM. Il ne se serait pas passé grand-chose, car la France avait, au début des années 80, un retard énorme dans le domaine, par rapport aux Anglo-saxons qui ont été très rapidement sur le terrain de la génétique cellulaire. L'AFM a joué un rôle énorme pour sensibiliser les chercheurs, les familles, les pouvoirs publics et la société, on l'a vu par le Téléthon. Et on peut dire que sur ces quatre domaines, l'AFM a joué un rôle véritablement historique. Donc, éclaireur, accélérateur, catalyseur, lubrifiant, incitatif, lobbying au sens noble du terme, l'AFM a fait tout ça."

Pour développer ses actions, l'AFM a pu, et a su, mobiliser les ressources existantes. Nombreux sont les scientifiques qui insistent



sur ce point. L'AFM oriente, structure, dynamise, accélère, coordonne. Mais les résultats qu'elle a obtenus auraient été impossibles sans les organismes publics de recherche (OPR) et les Universités, en un mot sans le système public de recherche. Cette mobilisation du potentiel public de recherche a fait grincer des dents et de nombreuses oppositions se sont manifestées au moment où le Téléthon permettait d'apporter des financements importants et par conséquent de peser sur les orientations des laboratoires. Mais cette opposition a cédé devant l'instauration progressive d'une véritable coopération.

"On a beaucoup parlé de l'aide, du support de l'AFM qui a été déterminant dans un certain nombre de domaines. Mais il ne faut pas oublier ou passer sous silence l'aide apporté par l'Etat. Tout ceci a été réalisé dans des laboratoires de l'Etat, avec des personnels qui ont été financés par l'Etat: Inserm, Cnrs, Inra, CEA ou universités bien évidemment. Il faut beaucoup insister sur la symbiose entre tous ces organismes et équipes. Ça n'a pas été facile à obtenir. Mais maintenant, c'est obtenu, c'est la coopération complète entre l'aide que peut apporter une association de malades qui a une politique scientifique, une stratégie scientifique, et les laboratoires de l'Etat, la coopération complète. Parce qu'au début, ça a été très difficile. Il y a eu des affrontements de plein fouet, publics quelquefois, dans des instances tout à fait officielles, entre 80 et 90, et on a entendu des reproches, de manière certes plus épisodique, jusqu'à la fin des années 90. Cette évolution des mentalités, en France, je crois que c'est largement à mettre au crédit de l'AFM. Et le développement actuel de la réflexion qui existe par exemple entre l'Inserm et les associations de malades, le groupe de réflexion avec les associations de malades, je pense que l'origine profonde, c'est l'exemple qui a été donné par l'AFM et la réussite en terme d'excellence scientifique."

3. L'AFM n'a pas limité son action aux seules maladies neuromusculaires ; elle a soutenu la recherche sur les maladies rares.

L'AFM a beaucoup fait pour atténuer la contradiction qui aurait pu apparaître entre la défense d'intérêts particuliers et la mobilisation de compétences et de ressources publiques. L'AFM a eu, et continue à avoir, un rôle central dans les recherches biologiques et cliniques consacrées aux maladies rares.



"Bien entendu l'AFM a considérablement stimulé les travaux sur les maladies neuromusculaires. Mais moi je ne travaille pas sur ces maladies et je peux vous dire que l'AFM a été un acteur majeur dans le domaine des autres maladies. Elle a soutenu beaucoup de labos, elle a produit beaucoup d'externalités."

"Et ce qu'a permis l'AFM, c'est de déborder le champ des maladies neuromusculaires. Ce n'est pas ce qu'elle a permis, c'est ce qu'elle a voulu. C'est-à-dire que cette découverte des cartes génétiques a permis les découvertes des gènes, non seulement des maladies neuromusculaires, mais des maladies génétiques en général. Et ça aussi, ça a été une étape majeure dans le domaine de la biologie, de la biologie moléculaire et de la compréhension des mécanismes des maladies. Les exemples sont nombreux, il suffit de citer entre autres: les maladies osseuses ou les maladies ophtalmologiques. Le cas des maladies cardio-vasculaires est typique. Dans les années 90 on parlait très peu de composantes génétiques de ces maladies. Grâce au Généthon et aux marqueurs, et grâce au choix par Généthon des maladies cardiologiques (les cardio myopathies) comme modèles, on a pu montrer l'existence de cette composante génétique. Dans le domaine de la compréhension des maladies du système cardio-vasculaire, l'idée que de très nombreuses pathologies étaient dues à des mutations dans des gènes a été quelque chose de très nouveau dans la compréhension de la physiopathologie de ces maladies."

"Le saut d'exon ouvre des possibilités qui par certains côtés font penser aux cartes génétiques: c'est applicable à d'autres pathologies que les pathologies neuromusculaires."

"La grande intelligence de l'AFM a été de ne pas se limiter aux maladies neuromusculaires. L'AFM a fait le choix de l'intérêt général, et ça a été pour moi quelque chose que je n'oublierai jamais."

"L'AFM a amené de nombreuses équipes à travailler sur les maladies rares, neuromusculaires ou non. Le domaine serait resté orphelin sans l'AFM."

"Je crois que c'est vraiment l'AFM qui a stimulé, qui a servi de moteur et qui a incité les pouvoirs publics à un meilleur financement, une meilleure reconnaissance des maladies rares. Le financement de la recherche sur les



maladies rares à l'heure actuelle, il est moitié-moitié, AFM et Agence nationale pour la recherche pour les maladies rares. C'est un partenariat vraiment « gagnant-gagnant », comme on dit."

On observe la même prise en compte des maladies non neuromusculaires dans le domaine de la clinique.

"Toujours pour la partie clinique, je crois que la mise en place de ces consultations pluridisciplinaires a eu aussi un effet bénéfique pour les maladies rares en général. "

"Une consultation pluridisciplinaire qui fonctionne, comme celle de Créteil, ça bénéficie aux autres maladies rares. Ca bénéficie aussi à des segments de spécialités médicales qui sont, pour certaines d'entre elles, en relativement mauvais état comme la médecine physique, rééducation."



V. Téléthon

Le Téléthon ne laisse pas les scientifiques indifférents. Selon eux il a eu pour effet de changer le regard de la société sur les malades: en osant montrer ceux que certains considéraient comme des monstres qu'il ne fallait pas montrer, il a fait de ces enfants des personnes humaines comme les autres.

"L'émission a fait l'objet de critiques dans les milieux intellectuels: promotion de la douleur, voyeurisme, effets supposés destructeurs sur les malades. On a raison de se poser ces questions. Mais tous ces dangers ont été surmontés. D'abord parce que les malades et leurs familles savent que tout cela ce n'est pas tant pour eux, mais pour les autres: ils donnent sens à leur malheur en participant à une action qui les dépasse et qui exprime une solidarité collective, la leur comme la nôtre, vis-à-vis de ceux qui ne sont pas encore nés. Ceux qui sont au centre de l'émission, ce ne sont pas eux, mais les malades à venir, qui sont invisibles. Ces enfants sont des Archanges Gabriel. Et puis tout le monde considère le Téléthon comme un impôt festif en faveur de la recherche."

"Le Téléthon a osé montrer des enfants. Pour les enfants, c'était le jour de fête, et ça a changé le regard des copains de classe et de tout le monde. Ça a été un mouvement de solidarité qui a changé le projet médical. Je crois que s'ils vivent mieux, qu'ils soient atteints de mucoviscidose, de myopathie ou d'autre chose, de trisomie 21, c'est avant tout parce qu'on s'en occupe, parce qu'on les regarde comme des personnes à part entière, alors que ce n'était pas le cas avant."

"La démonstration de la nature génétique de la maladie et les explications sur les phénomènes biologiques qui la provoquent ont contribué à déculpabiliser les parents. Ils ne se sont plus sentis porteurs d'une tare héréditaire. Cette prise de conscience a facilité la prise en charge du handicap en France."

Le Téléthon a contribué à instaurer de nouveaux rapports entre la recherche et la société française. La population n'est plus dans la position de l'élève que l'on instruit en vue de l'éduquer. Elle se sent prise dans une aventure collective qui est celle de la science en



marche, avec ses incertitudes, ses hésitations et ses voies sans issue ; mais également avec l'espérance qu'elle génère, notamment en matière de soin et de guérison.

"La première fois que j'ai été confronté au Téléthon, comme tout le monde, en 1987, j'étais dirigeant syndical. A l'époque, la communauté des chercheurs avait des réticences vis-à-vis du Téléthon, de l'AFM en général. Et dans mon syndicat, ça se traduisait très particulièrement. Il y avait une levée de boucliers contre le fait que le Téléthon, c'était faire appel à la charité publique pour soutenir une recherche qui devait être prise en charge par l'Etat. L'argument n'était pas faux. Je continue à penser qu'il est vrai qu'avec un gouvernement qui depuis trop longtemps se désintéresse, au moins en partie, de ce qui se passe dans les laboratoires, nous n'avancions pas au rythme auquel nous devrions avancer. Mais il m'était arrivé quelque chose qui faisait que dès le départ, je n'étais pas d'accord avec le refus pur et simple du Téléthon et de l'AFM. La chose en question – ça va vous surprendre, mais à l'époque, j'avais encore des cheveux –, c'est que deux jours après le Téléthon, je m'étais retrouvé chez le coiffeur. Et le coiffeur m'avait demandé, comme tous les coiffeurs : qu'est-ce que vous faites ? Il avait entamé la discussion et je lui avais dit : je suis chercheur scientifique. Ce qui en général éveillait un intérêt poli, mais relatif, de la part de mes coiffeurs. Ma réponse a déclenché un discours sur le Téléthon, l'importance de la recherche en France avec tous ses succès, ces choses magnifiques, les enfants qu'on allait pouvoir traiter. D'un coiffeur qui lui-même – je l'ai vérifié puisqu'il est resté mon coiffeur longtemps, jusqu'à ce que je n'en ai plus l'usage... – n'avait pas de relations particulières avec les maladies génétiques et n'était pas particulièrement un fervent supporter de la recherche scientifique jusque-là. Qu'est-ce qui se passait ? On le sait très bien maintenant parce que tout le monde s'est rallié à cette idée : le Téléthon a changé la vision de beaucoup de gens dans la population vis-à-vis de la recherche scientifique et des chercheurs. C'est quand même à l'approche de l'hiver, à un moment où d'habitude on ne sort que pour faire les courses, une grande fête qui se fait autour de la recherche scientifique et des chercheurs. On est monté au pinacle pendant deux jours. C'est quelque chose de très important. Je ne suis absolument pas sûr que le soutien qu'on a eu il y a deux ans au mouvement "Sauvons la recherche" dans le pays, qui a été quasi unanime face au gouvernement, aurait été le même si on n'avait pas eu ce lien permanent, chaque année, avec la population. En général, maintenant, mes camarades du syndicat pour la



plupart ne sont pas financés par l'AFM, mais pour la plupart aussi, il sont convaincus que ça n'est pas le Téléthon qui pose problème."



VI. Défis

1. Trouver un équilibre difficile entre les recherches consacrées aux biothérapies et le criblage des molécules existantes.

Jusqu'ici il a été question des résultats que l'AFM a permis d'obtenir ainsi que de certaines des conditions qui expliquent ces succès. Mais l'action de l'AFM n'a jamais laissé indifférent. On l'a vu dans le passé, notamment avec les critiques suscitées par la décision d'investir dans le Généthon. Le virage plus récent pris par l'association, avec l'engagement dans la thérapie génique et les biothérapies, soulève également des réserves ou des doutes. Ce qui inquiète c'est moins le choix fait de soutenir la ou les thérapies géniques (TG), que le possible déséquilibre, notamment en termes de moyens, entre celles-ci et d'autres stratégies thérapeutiques.

"Il faut avoir le courage de dire que la TG a eu des résultats modestes. On ne pourra pas cacher cela aux familles. Ceci suppose une réflexion sur les axes à promouvoir pour l'avenir. Etant donné la complexité des problèmes, il faut prendre un peu de recul: retourner à des questions fondamentales, en biologie moléculaire, et prendre un peu de distance par rapport aux attentes des familles. Ne pas baisser les bras, mais faire preuve de sérénité."

"On est tous déçus par la fragilité et la minceur des résultats obtenus par TG pure et dure (transfert de gènes). Il ne faut plus vendre cette stratégie comme une stratégie gagnante. Faire accepter que ça va prendre du temps. L'AFM a mangé son pain blanc."

La seule chose qui me préoccupe maintenant, c'est l'avenir. Nous avons fait une chasse effrénée aux gènes de maladies, nous avons eu les gènes de maladies. Nous avons fait une chasse à la séquence du génome humain, nous avons eu le génome humain. Nous avons mobilisé les malades, nous leur avons dit : tout ça, c'est pour votre bien, pour le diagnostic et surtout, c'est pour vous guérir. Et maintenant, nous arrivons à un point où nous nous apercevons que chasser un gène, c'est beaucoup plus facile que de trouver sa fonction et trouver les thérapeutiques qui en découlent. Donc, là, nous aurons à nous battre contre le facteur temps."



"Certes il faut faire des choix, établir des hiérarchies. Et on peut donc comprendre la priorité donnée à la thérapie génique. Mais je trouve que l'AFM est allée trop loin. Quand j'étais jeune interne, je ne voyais que des enfants leucémiques. Je signalais trois ou quatre décès par semaine. 95 % des enfants atteints de leucémie mourraient. Aujourd'hui, c'est inversé, 95 % survivent. Ça s'est fait petit à petit, par une accumulation d'épsilons, tous les ans un peu mieux, tous les ans un peu mieux...Il y a quelque chose à faire sur la réutilisation des médicaments, il y a du savoir-faire énorme dans les laboratoires académiques et industriels. L'industrie entière est en train de consacrer, depuis 20 ans, toutes ses forces sur la réutilisation des médicaments. Non plus de trouver des nouveaux médicaments. Réutiliser ceux qui existent dans d'autres indications. Ça s'appelle le « drug repositioning ». Il y a un travail énorme à faire, des milliards de stratégies possibles, des milliards de façons de le faire. Je pense que c'est dommage de ne pas le faire. Je vous donne un exemple très simple : ne pourrait-on pas comparer les myopathes ayant une atteinte cardiaque avec ceux qui n'en ont pas, afin d'identifier quels médicaments existants pourraient les protéger de cette atteinte cardiaque, souvent responsable d'un décès précoce ?"

La stratégie "alternative", celle du criblage (screening) des molécules existantes, celle des petits pas, n'est pas nécessairement aisée dans le cas des maladies neuromusculaires.

"Il y a pas mal de molécules pour lesquelles ces pré-requis sont déjà faits, mais qui n'intéressent pas l'industriel parce que ce sont des molécules qui sont dans le domaine public, qu'ils ne pourront pas les valoriser. Dans ce cas-là, l'AFM peut intervenir comme moteur financier, tout en utilisant le savoir-faire de l'industriel pour le « monitoring » de l'essai.

Mais je vois tout de suite un problème qui va se poser. Soit on est dans des maladies d'évolution extrêmement rapide, comme les leucémies, et effectivement, on pourra faire des essais avec des nouvelles molécules et évoluer « step by step ». Mais quand on est dans des maladies à évolution lente, dramatique mais lente comme le Duchenne, ça va être difficile à mesurer avec un temps court et ça va être difficile de cribler énormément de molécules. Et il y aura des choix qui vont être à faire chez des enfants qui n'ont pas encore exprimé complètement la maladie. Chacun aura son idée, parce qu'il n'y a pas des dizaines de milliers d'enfants. Il faudra les suivre pendant cinq à dix ans. Et c'est une difficulté qu'il n'y avait pas dans la leucémie. Mais je pense et je reste convaincu que probablement, ça



reste l'approche pour les dix à quinze prochaines années."

2. Concentrer une partie des efforts sur les maladies modèles et sur quelques techniques d'intérêt commun?

L'AFM ne s'est jamais limitée aux seules maladies neuromusculaires. Pour certains cet équilibre est cependant menacé.

"Tel que l'appel d'offre est aujourd'hui libellé, l'association soutient les thérapies géniques, toutes affections confondues, les thérapies cellulaires, toutes affections confondues, mais les recherches médicamenteuses me semblent assez limitées aux maladies neuromusculaires. Or quand on voit le nombre de succès remportés jour après jour, pas fracassants, modestes, on s'aperçoit que, probablement, il faudrait élargir le champ des recherches subventionnées par l'AFM également aux affections non neuromusculaires, dès lors qu'une approche médicamenteuse intelligente est pressentie. "

Pour d'autres, le recentrage de l'AFM est parfaitement compréhensible, car les coûts de développement de médicaments sont considérables, et l'association n'a pas les moyens de couvrir toutes les pathologies.

"C'est plus un problème stratégique qu'un problème scientifique parce que le but de l'AFM, c'est de diagnostiquer et soigner les maladies neuromusculaires. Et au moment de la grande aventure de la génomique, les maladies neuromusculaires ont bénéficié de cette aventure-là autant que toutes les autres maladies rares. A partir du moment où le recentrage s'est fait essentiellement sur les thérapeutiques, à ce moment-là, il y a eu une première étape où, là non plus, il n'y a pas eu du tout de limitation quand il s'est agi de thérapies de types cellulaires ou de types géniques. Mais à partir du moment où il s'agit des thérapeutiques médicamenteuses, même si c'est en avançant par petites étapes, le nombre de maladies qui seraient concernées par une telle démarche dépasserait les moyens financiers de l'AFM. C'est pour ça qu'il y a cette limitation. Le challenge c'est qu'il n'y a que cent millions d'Euros chaque année. Il faut choisir."

"Je pense qu'en termes d'essais thérapeutiques, c'est tellement coûteux, c'est tellement risqué que l'association ne peut que privilégier les maladies qui correspondent à ses missions."



La question, posée par certains, des rapports entre maladies neuromusculaires et maladies non neuromusculaires, n'est pas uniquement une question de justice sociale (pourquoi accorder plus de crédit à tel groupe de maladie plutôt qu'à tel autre) ou de fidélité aux engagements pris au cours du Téléthon (les maladies génétiques rares sont très présentes lors des émissions). Elle est avant tout une question scientifique: est-il possible, est-il efficace, en même temps que financièrement viable, d'engager des recherches et des développements, thérapeutiques, qui puissent directement ou indirectement profiter à la fois aux maladies neuromusculaires et aux autres maladies génétiques rares?

C'est à ce point de la discussion qu'intervient une notion, élaborée depuis plusieurs années par l'AFM, celle de maladie modèle.

"Une alternative, c'est de prendre des maladies, pas nécessairement neuromusculaires, qui soient en quelque sorte des maladies modèles et permettent de faire des avancées conceptuelles qui seront transposables à d'autres maladies. Pour choisir ces dix maladies modèles, pour lesquelles les connaissances fondamentales sur la maladie sont les plus avancées, il suffit de mettre autour d'une table dix médecins et dix industriels, et au bout de dix heures de discussion dans une chambre, ils te disent: voilà."

"L'appel d'offres 2006 indique très précisément le champ des maladies ciblées; il y est évidemment question de maladies neuromusculaires et un certain nombre d'entre elles sont listées. Mais plus fondamentalement, nous faisons porter nos efforts sur ce que nous appelons des "maladies modèles," en ce sens qu'elles nous apportent des preuves de concepts et qu'elles permettent de réaliser des avancées qui serviront, entre autres, aux maladies neuromusculaires. L'exemple de l'immunodéficience (essai Alain Fischer) en est une parfaite illustration: son travail, bien que ne portant pas sur une maladie neuromusculaire, présente une valeur générale. De même, nous subventionnons des essais sur l'épidermolyse bulleuse, maladie de la peau, la leucodystrophie (système nerveux), la drépanocytose (maladie sanguine) et des études précliniques sur la maladie de Hurler (cerveau). Ceci ne fait que poursuivre et amplifier la politique de l'AFM qui a aidé à ce jour plus de 300 maladies rares."

La stratégie qui consiste à aller jusqu'à la guérison pour un petit



nombre de maladies génétiques modèle a l'avantage de montrer que c'est possible, de valider des concepts qui servent d'autres maladies

"Si tu nous demandes quels sont les objectifs pour l'association, je crois que quelle que soit la pathologie, il faut amener une maladie à la guérison, n'importe laquelle, celle pour laquelle on est le mieux placé. Il faut jouer gagnant, tordre le cou à une maladie génétique. Il y a une candidate qui semble bien avancée, c'est la drépanocytose. Et l'AFM contribue au financement. Et c'est pourtant une maladie très éloignée des maladies neuromusculaires. Ce serait un succès considérable. De plus ce n'est pas une maladie si rare que ça, car elle concerne énormément de gens. De tels résultats, sur le terrain, ça nous rendra la vie plus facile. Il ne faut pas laisser s'installer la déception générée par les promesses de thérapie qui durent depuis de années."

À côté des maladies modèles, l'AFM devrait poursuivre le soutien à la mise au point de techniques utiles à tous, comme le criblage des molécules.

"Ce qui a très bien marché à Généthon dans les années 90, c'est la concentration des gènes, des technologies et des moyens. Je pense que plutôt que de sélectionner dix maladies, il faudrait sélectionner des stratégies technologiques, ouvrir des portes technologiques. On pourrait imaginer, sur le plan thérapeutique, les criblages de molécules. Sur le plan diagnostic, on pourrait imaginer la stratégie puce : est-ce qu'un jour les puces ADN ne vont pas remplacer les caryotypes ? Ceci est à portée des moyens d'une association et de la recherche académique... Prenons l'exemple du criblage de molécules. Peut-être que Gideon Dreyfuss a réussi à négocier avec Merck le criblage d'un million de molécules pour l'amyotrophie spinale, c'est très bien. Mais peut-être que pour d'autres maladies, un tel partenariat idéal n'a pas pu être établi. Et à ce moment-là, tester des molécules, qui bénéficient déjà d'une autorisation de mise sur le marché, sur des bons modèles cellulaires et faire un criblage, je pense que ça vaut peut-être la peine, que c'est à la portée de la recherche académique. Je pense que c'est une première étape."

Parallèlement, la stratégie de concentration ne devrait pas s'interrompre. Concentration des moyens de recherche, des équipes, des malades. La situation actuelle se caractérise par une trop grande dispersion, qui va parfois jusqu'à l'éparpillement et à l'isolement.



"Je pense qu'on est, au 20^e anniversaire du Téléthon, en train de changer d'époque. J'aimerais insister sur un point qui me paraît capital. Il me semble que quelque chose avait très bien marché, c'était la concentration des malades en un seul lieu, l'Institut de Myologie, qui avait été indiscutablement un plus, à un moment donné de l'histoire de la médecine sur ce segment de pathologie. Il me semble qu'il manque une opération de concentration des moyens de la recherche, de gens qui travaillent sur des sujets connexes. Des gens qui devraient normalement manger à la cafétéria tous les midis ensemble ne se voient plus que tous les cinq ou dix ans. Je pense que là, il y a un vrai problème de stratégie globale de groupe à penser actuellement. Rien qu'en Ile-de-France, il y a vingt-cinq groupes qui sont éparpillés dans vingt-cinq centres différents. Et il me semble que la France, avec la chance d'avoir l'AFM, pourrait, au moins en Ile-de-France, concentrer un outil de recherche de très haut niveau sur le segment des maladies neuromusculaires."

Ce sentiment, partagé par de nombreux participants, englobe les structures mises en place à Evry.

"Généthon et Génopole à Evry: ce n'est pas un site pour la science"

3. Vers de nouvelles formes d'organisation ?

Face à ces défis, l'organisation de l'association devient une question ouverte. Ses rapports avec le milieu industriel mais également avec la recherche académique ne peuvent qu'évoluer, au moment où la question du développement coûteux des médicaments est posée.

"On a énormément d'essais cliniques à gérer; on est engagé dans de nombreuses pistes, plus nombreuses que celle suivies par une grosse société pharmaceutique. Les coûts très élevés de mise au point des médicaments posent un problème à l'AFM. Généthon pourrait devenir une Biotech à but non lucratif. Il faut se rapprocher des industriels, fonctionner en réseau, jouer la carte de l'Europe, comme l'Association l'a fait en participant au réseau d'excellence européen: Accélération du passage des nouvelles thérapies vers la clinique (registres de patients, imagerie, réseaux de cliniciens, etc....)."



L'idée d'entreprise à but non lucratif a été évoquée.

"Aux US, les associations caritatives sont une nouvelle forme d'entreprises. Cette nouvelle forme d'entreprise aide la recherche, aide les chercheurs, finance. Donc, c'est un partenaire, un nouveau type de partenariat. Ce sont des entreprises qui ne sont pas du tout à but lucratif. Elles sont « non profit ». Et je trouve que c'est intéressant parce que dans le monde de la recherche, l'AFM est un partenaire pour les maladies neuromusculaires. C'est un partenaire incontournable, un partenaire précieux, différent des organismes publics de recherche, y compris dans des revendications de valorisation.

Ces associations s'adressent à des firmes privées qui vont faire leur criblage de molécules. Je parle des Etats-Unis, mais on n'en est pas très loin. Ils financent des compagnies privées pour telle ou telle activité. Ils externalisent. De la même façon, pour la recherche, ils demandent à des chercheurs une prestation de recherche : vous faites ceci, nous payons pour cela, vous nous faites des comptes rendus d'activité.

Je trouve que la relation est en train de changer du tout au tout, parce que les financements sont très importants, qu'ils proviennent de la générosité du public, des fondations privées et des fonds de réinvestissement ou de l'abondement des financements par les pouvoirs publics. Donc, c'est un tournant."

Depuis longtemps, et sans avoir abandonné la forme associative, l'AFM a développé des actions en coopération avec l'industrie.

"L'AFM n'a pas attendu l'exemple américain pour subventionner des entreprises privées en partenariat. Non seulement l'AFM a financé Gideon Dreyfuss pour mettre au point des tests de criblages pharmacologiques, mais de plus l'AFM subventionne une start-up marseillaise, la société Trophos, qui réalise un essai préclinique sur une molécule originale testée sur un modèle animal créé par l'AFM.

Un autre exemple est celui de Transgène à Strasbourg. Dès 1993 un contrat a été signé ayant pour but la thérapie génique de la maladie de Duchenne. Cela s'est concrétisé en 2001 dans le premier essai chez l'homme de transfert du gène de la dystrophine (sous forme d'un plasmide) dans un petit volume de muscle chez neuf malades volontaires. Il n'y a eu aucun effet secondaire négatif. La dystrophine est apparue chez les malades ayant reçu la dose la plus élevée de plasmide. Le volume traité



était insuffisant pour qu'une amélioration fonctionnelle soit observable. Le projet continue".

Le fait d'être une entreprise, c'est-à-dire d'entreprendre, de développer des projets et des programmes avec des objectifs précis et des critères pour évaluer les résultats, ne suppose pas nécessairement une logique de profits destinés à rémunérer des investisseurs et des actionnaires. Comme cela a été dit précédemment, les actionnaires de ces entreprises à but non lucratif sont les malades. Ceux-ci n'attendent pas que leurs investissements soient rentables; ce qu'ils attendent ce sont des traitements qui améliorent leurs conditions d'existence. Cela n'empêche pas ces entreprises d'un type nouveau d'avoir une logique de contrôle des coûts, de s'engager dans des relations marchandes, notamment dans le cadre de sous-traitances, en un mot de faire preuve d'efficacité mais aussi, comme le disent les anglo-saxons, d'efficience. L'horizon de leur action est cependant différent de celui des entreprises qui cherchent à maximiser le retour sur investissement ou la création de valeur pour l'actionnaire. En somme ce qui est en jeu c'est le passage d'une économie du « shareholder » (du porteur d'actions) à une économie du « stakeholder » (du porteur d'enjeux).

Cette éventualité a fait l'objet d'une discussion passionnée. Certains pensent que c'est vraiment une occasion à saisir, surtout si on la couple à une stratégie de concentration sur des maladies modèles et à une politique de « criblage » des médicaments existants. D'autres estiment qu'il faut que chacun exerce son métier et que les grands laboratoires pharmaceutiques ont des moyens qui ne pourront jamais être égaux, notamment en matière de recherche et d'essais.

Quoi qu'il en soit, et quels que soient les choix qui seront faits, ce que l'AFM doit préserver c'est sa mobilité, sa capacité stratégique de faire des choix, de prendre des risques en n'ayant comme seul horizon que celui de la guérison.

"Maintenant, il ne faut pas s'endormir non plus et faire attention à une maladie génétique qui guette toutes les entreprises qui prospèrent, c'est le gigantisme et la sclérose. Autrement dit, ce n'est pas la peine de faire un Inserm bis ou un Cnrs bis. Je ne veux pas du tout critiquer l'Inserm ou le



Cnrs, chacun a sa spécificité, mais il faut que l'AFM conserve une mentalité de pionnier et d'éclaireur."