



Intervention de Bernard Barataud, Président de Généthon

**Le mercredi 16 avril 2008 dans le cadre
du Colloque organisé par Jean-Louis Mandel,
Professeur de la [Chaire de Génétique Humaine](#) du Collège de France :**

**« Actualités dans le domaine des maladies monogéniques :
mécanismes physiopathologiques, approches thérapeutiques »**

Mardi 15 et mercredi 16 avril 2008

Collège de France
Amphithéâtre Guillaume Budé
11, place Marcelin Berthelot
75005 Paris

Mesdames, Messieurs

Avant de dire le texte qui va suivre, ma pensée va vers ceux qui nous ont quittés ces temps ci : Yolaine de Kepper, notre fondatrice, Robert Manaranche, exceptionnel directeur scientifique, compagnon de toutes nos décisions, Jean Frezal le structurant, le stratège et l'ami, et enfin Ketty Schwartz : 26 années de combats commun, de profond respect et d'affection avec cette femme hors du commun, grande scientifique et grande dirigeante. On n'oublie rien et on ne s'habitue pas.

C'est la première et la dernière fois que je vais avoir l'honneur et le plaisir de m'exprimer au sein du Collège de France devant un public de biologistes et de généticiens. En effet, je quitterai mes fonctions à la fin de cette année et en vous écoutant je mesure le chemin accompli et j'évalue celui qui reste à parcourir.

Comme tous mes compagnons, je n'ai pas choisi ma vie. C'est la nature qui a décidé pour moi en attribuant à ma famille la Myopathie de Duchenne de Boulogne. En 1973, un grand patron parisien a donné le ton : « laissez cet enfant se fatiguer, faire du vélo, peu importe..... Pour ce que sera sa vie..... et faites-en un autre ! ».

Plus tard, le Président Edgar Faure me dira : « vous êtes trop peu nombreux pour engager l'Etat » La toile de fond était en place.

Hier comme aujourd'hui, la mort programmée d'un enfant, précédée d'une longue déchéance physique, est insupportable pour nos familles.

Nous exigeons que la science vienne à notre secours et que la médecine nous aide à résister, à moins souffrir, à vivre tout simplement.

L'AFM est née en 1958 et les 25 premières années furent celles de la présidence de Yolaine de Kepper, mère de 4 garçons myopathes et d'une fille hétérozygote.

Ce furent 25 années consacrées à l'aide aux familles et la mise en place des réseaux ; 25 années ponctuées par la mort de ses quatre garçons sans que fléchisse sa détermination.

Depuis samedi dernier, cela fait 50 ans que l'association a été créée et que se succèdent les familles de malades qui ont permis la sensibilisation, la mobilisation autour des maladies orphelines et le financement d'une quantité considérable de travaux.

Très peu de maladies évoquées au cours de ces journées n'auront pas bénéficié au cours de ces dernières années des financements de notre organisation

Notre mouvement associatif est un descendant des « Sel Help groups » américains qui dans les années 30, ont contesté l'attitude du corps médical face à l'alcoolisme. Il ne s'agit pas, bien évidemment de gérer les abus de boisson de mes collègues.

Il faut entendre par là que nous avons pris une part de responsabilité dans le développement de la connaissance et des thérapeutiques, particulièrement pour ce qui devrait se faire et ne se fait pas, ou pas assez vite, pour exister face aux systèmes de santé et de recherche, et surtout dans notre cas pour réduire l'indigence politique et budgétaire de la collectivité et de l'industrie qui était de mise en matière de maladies rares et de maladies orphelines.

La bonne volonté et la sincérité de certains hommes politiques ne suffisent pas pour faire progresser le sort de nos minorités, pour réduire les discriminations, les injustices et les inégalités républicaines.

Il nous faut agir. Nous appuyer sur des faits, des réalisations. Il nous faut gagner du temps, car notre horloge n'égrène pas les mêmes heures que les vôtres.

Ceci implique que nous définissions et appliquions une stratégie : le chemin du médicament.

Nous ne sommes pas des distributeurs de billets de banque. Nos financements sont orientés ; ils visent à organiser la percée, étape par étape jusqu'au « produit disponible » pour ceux qui attendent, et pas seulement pour des panels expérimentaux, objets de publications prestigieuses. Les temps changent. De l'autre côté de l'atlantique, au NIH, le constat est clair : on perd trop de temps entre la recherche et les applications par défaut de formation et d'organisation.

Les choses sont dites clairement n'est ce pas ?

Je reviendrai sur l'action du NIH en fin d'exposé

La position que nous occupons est respectueuse de vos savoirs et de vos identités. Mais nous sommes sourcilieux lorsqu'il s'agit de nos prérogatives, car il faut bien dire que les trois dernières décennies n'ont pas fait apparaître de stratégie publique émouvante pour la génomique et ses conséquences en santé publique.

Après la création d'un conseil scientifique en 1981, placé sous la présidence de Michel Fardeau, une période de saupoudrage nous a permis d'identifier les sujets, les voies et les équipes. Vos maîtres et vos collègues avec qui nous avons vécu l'aventure pendant les 23 ans de ma présidence doivent être remerciés. Leurs visages sont à l'écran.

En 1976, dans le laboratoire de pathologie moléculaire de Georges Shapira le docteur Jean Demos, pionnier de la myopathie, avait dit : « c'est la génétique qui guérira vos enfants ».

Ce grand honnête homme n'était pas généticien et ces mots condamnaient sa tentative personnelle, car en dépit de toute une vie d'efforts, il ne pouvait proposer que des bains chauds à 39°, de la kinésithérapie et un vasodilatateur qui a essentiellement dilaté la bourse des pharmaciens.

Il nous a cependant légué un principe : ne jamais abandonner, et cela porte un nom : l'espoir.

Notre monde était en évolution. Après les apports de la microscopie électronique des années 50, les connaissances en biologie suivaient une courbe ascendante. Jean Demos ne tarda pas à

avoir raison : la génétique médicale gagnait le devant de la scène, sérieusement aidée par les 8 milliards de francs de 20 Téléthons.

Nous les parents, pendant ce temps, nous apprenions à ne pas faire confiance au système de soins, nous devons utiliser les gestes de kinésithérapie pour lutter contre les rétractions musculo-tendineuse, nous apprenions le clapping et l'aspiration trachéale pour les accidents respiratoires et nous devons acquérir les moyens de la sécurité, du traitement quotidien et de l'urgence. C'est ainsi que de fil en aiguille, face à une médecine impuissante et souvent peu motivée, nous avons décidé de passer à la suite le plus vite possible, c'est à dire aux connaissances fondamentales, à l'origine des maladies, puis aux traitements disposant d'un rationnel.

Les traitements symptomatiques reculaient à peine l'échéance vitale de nos gosses.

En 1987 nous visitons le Centre d'Etude des Polymorphismes Humains de Jean Dausset. La génomique est entrée brutalement ce jour là dans notre champ d'action avec la rencontre de Daniel Cohen. Nous voulions utiliser la génétique inverse d'Antony Monaco et de Lou Kunkel pour de nombreuses maladies génétiques. C'était trop tôt, la plupart des consultations ne s'intéressaient pas à la collecte de l'ADN et le combat cessa faute de combattants.

En 1989 Daniel Cohen nous proposait un projet de cartographie physique du génome humain. Il était rapidement rejoint par Jean Weissenbach dont la carte génétique fut un succès planétaire (publication la plus citée pendant plus de dix ans). Puis Charles Auffray apportait le projet des cDNA et créait les conditions de la carte intégrée.

Cela entraînait la création immédiate du laboratoire Génethon à Evry, de ses robots, de cette science « bio-médicale » qui a suscité tant de méfiance pour ne pas dire de réprobation à l'époque dans les organismes. En moins de deux ans, et grâce à un investissement massif et rapide, (plusieurs centaines de millions de francs) nous savions que la cartographie du génome allait être disponible.

Le premier chromosome, le 21, fut publié en 1992, la cartographie achevée en 1993. La question se posait de rentrer dans la phase de grand séquençage. Nous avions le budget, les locaux, les hommes ainsi que 17 séquenceurs en ligne et une informatique extrêmement puissante pour l'époque.

Ce fut l'époque d'un déchirement, d'un choix douloureux et du renoncement. Pas tout à fait cependant, et en 1996 nous déposons auprès du Président de la République le projet Génopole. Pourquoi ?

On nous répétait depuis des années qu'il ne fallait rien attendre de l'industrie pharmaceutique et de ses investissements. Elle était résolument molécules et très peu, mais vraiment très peu génétique. Elle riait à gorge déployée de la thérapie génique. Ca lui passera.

Une étude et des visites effectuées aux Etats-Unis montraient un décalage effarant entre l'Europe continentale et le monde anglo-saxon. A peine 100 entreprises de biotechnologies de ce côté ci de l'Atlantique, contre 1500 dans le seul état du Massachussets. Ainsi donc, le décryptage du génome, les gènes et leurs protéines allaient tomber entre les mains de pays amis, certes, mais industriellement et économiquement dangereusement rivaux. En d'autres termes, l'argent de l'AFM et de son Téléthon allait servir à découvrir des gènes, à former des chercheurs qui, n'ayant pas de perspectives, partaient aux USA afin d'y créer des emplois, des activités commerciales, et qui allaient fabriquer des médicaments que nous acheterions plus tard en dollars pour soigner des chômeurs français.

Extrême démotivation de tous les intervenants.

La création de Génopole permettait le séquençage, l'exploitation de ses retombées et le développement d'économies de niches pour des entreprises de haute technologie, de petite taille, vivant modestement sur des financements à hauts risques. Cette zone industrielle et scientifique, regroupant les collectivités publiques, les organismes de recherche, l'Hôpital, l'Université, constitue un des outils hautement stratégiques et efficaces à moyen et long termes pour les maladies rares. La mise au point de concepts originaux en fait un vivier pour l'évolution de l'industrie pharmaceutique qui devra intégrer tôt ou tard un nouveau volet de la pharmacopée : les biothérapies.

Aujourd'hui, 64 entreprises de biotechnologie, 25 unités de recherche, l'AFM et le Généthon ont créé 2000 emplois directs, 5000 indirects. Génopole aura 10 ans cette année et le premier produit issu d'une entreprise Génomolitaine vient d'être mis sur le marché : Novagali et son Cationorm.

A l'AFM dès 1992 nous engageons des crédits importants avec Transgène afin d'engager l'industrie pharmaceutique sur notre chemin... Anticipation.

Ce sont des conversations avec celui qu'on appelait « le Docteur », Charles Mérieux, qui ont conduit une des plus anciennes entreprises de biotechnologie françaises au nom évocateur à entreprendre un parcours qui aura demandé plus de 20 années d'investissements avant que les premiers résultats industriels et financiers n'existent. C'est avec Transgène que se prépara le premier essais de thérapie génique sur la myopathie de Duchenne qui nous permit de comprendre la suite.

Il est évident, les avancées étant diluées dans le temps, un temps interminable pour ceux qui attendent que l'anticipation est maîtresse de nos stratégies. Sitôt l'époque de la cartographie terminée, l'utilisation de ces gènes qui commençaient d'être publiés un peu plus nombreux chaque mois, devait nous conduire à engager l'avenir. La direction de Généthon fut confiée en 1999 au Docteur Michel Canavaggio. Puis ce fut un pharmacien, Alix Cloarec et aujourd'hui le Docteur Anne-Marie Masquelier tous trois ayant été choisis en raison de leur expérience dans le monde du médicament.

Leur mission : faire muter le laboratoire, vers la structure biotech, devenir capable de produire des thérapies géniques BPF en vue de mettre sur le marché des produits de haute technologie pour maladies rares, réputées non rentables.

Tandis que l'AFM finançait 8000 programmes dans vos laboratoires et soutenait 3000 boursiers, sur des programmes qui ont concerné plus de 300 maladies génétiques différentes, tandis que se collectaient dans une quinzaine de banques les panels sous forme d'ADN d'un millier de maladies génétiques, la culture pharmaceutique faisait son entrée à Généthon.

Passer de la recherche académique à la R&D puis à la production est une trajectoire incontournable, une évidence et une nécessité.

C'est ici que les choses se compliquent. En effet, le consensus historique est devenu incertain dans certains cas. De quoi s'agit-il ?

Le chercheur est le personnage central. Il obtient des contrats, utilise la science, la connaissance, les collaborations. Son métier est de formuler des hypothèses puis de les valider. C'est un scientifique qui dispose d'une grande liberté, limitée par ses financements. La relation passionnelle qu'il entretient avec son activité fait que dans bien des cas, il lui est pénible, insupportable parfois de devoir accepter l'intervention d'autres scientifiques mieux dotés, moins libres : les affaires réglementaires et les procédures, l'assurance qualité, le contrôle qualité, la traçabilité, les différents comités et agences réglementaires imposent des directives qu'il faut exécuter, des procédures qu'il faut suivre.

Il est difficile parfois de concilier l'intérêt du chercheur et l'intérêt du malade. C'est le critère temps qui n'est pas apprécié de la même façon par celui qui cherche et par celui qui s'enfonce dans la maladie évolutive. Et je ne parle pas de l'évaluation du risque. La chose s'aggrave sérieusement quand le chercheur n'a aucune expérience d'un essai clinique jusqu'à la mise au

point d'un produit fini. Au fur et à mesure qu'avancent les essais, on constate parfois un déficit dramatique et coûteux en matière de collecte des données au cours des recherches, ce qui oblige à refaire des travaux conformes aux exigences des agences, et à perdre du temps : dans un cas récent plus d'un an et demi et beaucoup d'argent, ce qui devient difficilement acceptable.

C'est pourquoi dès la phase préclinique et à plus forte raison pour la suite, le contact avec les agences et les affaires réglementaires est essentiel. Les efforts faits par les organismes de Recherche publique pour mettre à la disposition de leurs unités les moyens de cette évolution, ce type de culture et de prestations sont insuffisants. Et l'on retrouve cette carence au niveau de la valorisation. Je fais référence au rapport de la Cour des Comptes.

C'est particulièrement sensible pour les maladies orphelines, celles pour qui les big pharmas se tiennent la plupart du temps à distance.

7000 pathologies et 25 millions de personnes en Europe et des coûts de santé comparables à ceux du cancer ou des maladies cardiovasculaires.

Il n'y a pas qu'à l'AFM que le temps paraît trop long. L'administration américaine semble développer une stratégie novatrice.

J'attire votre attention sur le programme CTSA qui est géré par Barbara Alving du NIH.

Le Clinical and Translational Science Awards est destiné à accélérer les découvertes et leur translation dans la pratique, et pour cela :

- Intégrer les évolutions de la génétique
- Améliorer l'éducation en recherche clinique
- Partager les ressources
- Créer un réseau de centre CTSA et passer de 24 à 60 ce qui comparativement donnerait 80 en Europe dont 12 en France
- Faciliter les relations avec l'industrie en intégrant industriels et agences dans le board.

Je dois me rendre prochainement aux Etats Unis pour approfondir ce sujet. L'évaluation de l'efficacité, de la toxicité et le développement des biomarqueurs sont dans cette mouvance.

Pour terminer, aujourd'hui, Généthon achève sa mutation et devient une entreprise de biotechnologie à but non lucratif, membre du LEEM.

- 4 projets ont reçu la désignation « médicament orphelin » délivrée par l'EMA.
- 1 projet est actuellement en phase 1.
- 5 autres projets devraient en faire autant dans les cinq années qui viennent.

Il reste à ouvrir le projet « Gamma production », notre centre de production pré industriel des biothérapies qui ouvrira début 2010 et offrira 16 salles blanches soit 4 suites dans un ensemble de 8000 mètres carrés

Il reste à préparer la phase industrielle et commerciale.

Qui fera quoi ?

Comment et où ?

Pour Généthon, demain commence aujourd'hui.

L'organisation que je représente vous remercie d'avoir décroché l'écriteau incurable qu'une société impuissante avait accroché dans notre dos. Faisons comme par le passé la route de concert, et concrétisons le plus vite possible l'espoir de tous ceux qui nous ont précédés.

Je vous remercie.

Bernard Barataud, Président