

L'enfant malade, la mitochondrie et le vieillard japonais

Arnold Münnich

Chef du service de génétique médicale de l'hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris

Je dirai quelques mots brefs, simples surtout, peut-être même naïfs, qui sont ceux d'un praticien travaillant sur le terrain des maladies héréditaires. Le contexte est celui d'affections qui n'épargnent personne, puisque 3 % des naissances sont concernées peu ou prou par les maladies génétiques : sur 800 000 naissances par an en France, il y a 30 000 à 40 000 nouveaux cas de maladies génétiques, qu'elles soient chromosomiques ou dues à l'effet conjugué de plusieurs gènes.

Il s'agit d'un enjeu de santé publique tout à fait important ; si l'on se situe dans l'espace européen, 25 millions de personnes sont concernées par les maladies génétiques aujourd'hui. J'annonçais des propos naïfs, peut-être simplistes, mais ce sont des propos de vérité qu'un praticien doit tenir à ses patients ; on entend beaucoup de rêve, mais lorsque l'on est confronté à ces personnes, on ne peut pas leur vendre de rêve. Il faut donner de l'espoir, mais non de vaines promesses.

La première réflexion qui me vient à l'esprit est que le séquençage du génome est certes une réalité mais qu'il n'a rien réglé. Il est terminé ou presque – il y a encore quelques lacunes –, nous disposons dans nos ordinateurs de la totalité des bases qui constituent notre patrimoine héréditaire et, pour autant, tout reste à faire : l'identification des gènes des maladies ne signifie en rien que le problème soit résolu.

Il n'est pas résolu sur le plan thérapeutique, pour la bonne raison qu'il ne l'est pas sur le plan de la biologie cellulaire ; en effet, le problème du mécanisme des maladies reste entier. Le séquençage du génome peut au mieux aboutir à l'identification de gènes, mais il ne résout pas le mécanisme des maladies et, par conséquent, la question du traitement des maladies génétiques.

J'aime bien dire que nous, généticiens de terrain – le terme de terrain s'applique doublement, puisque des cartographes du génome ont dessiné des cartes, à Gênes et ailleurs –, nous qui avons trouvé les gènes de maladies, sommes un peu comme dans le film *Les dieux sont tombés sur la tête*. Au début du film, un aborigène reçoit sur la tête une bouteille de Coca-Cola, jetée par un aviateur : nous sommes à peu près comme ces aborigènes, nous ne savons absolument pas à quoi sert le

séquençage. Nous pouvons définir les contours du génome, en explorer les formes, mais nous sommes pour autant incapables d'en dire l'utilité.

Ce que l'on appelle le criblage à haut débit, ou *high put screening*, consiste au fond à reconnaître notre ignorance : envoyer des milliers ou des dizaines de milliers de molécules sur une cellule pour voir laquelle va restaurer le phénotype, la fonction normale, signifie bien que nous n'avons rien compris et que nous adoptons une attitude brutale pour essayer de compenser par l'effet de masse notre incapacité à résoudre par l'approche scientifique précise la question du mécanisme des maladies.

Cela ne signifie pas que ce soit une mauvaise idée, mais simplement il faut reconnaître que l'identification des gènes ne suffit pas à élucider le mécanisme des maladies. Par conséquent, il faut revenir à des évidences et continuer à faire de la recherche en biologie traditionnelle sur la compréhension des mécanismes.

Avec l'un de mes collègues, le professeur Sidi, nous avons fait une trouvaille à propos de la maladie de Friedreich. C'est une maladie fréquente, puisqu'elle touchant à la naissance un enfant sur 10 000 en France. Certains enfants commencent à perdre l'usage de la marche vers 8 ou 10 ans, se retrouvent en fauteuil roulant à 15 ans et sont souvent atteints par un problème cardiaque très sévère qui peut les emporter avant l'âge de 25 ou 30 ans. Le gène de cette maladie a été découvert par nos collègues canadiens et français, le groupe de Michel Koenig et Jean-Louis Mandel il y a déjà longtemps ; mais nous n'avons pas compris pour autant le mécanisme de la maladie ; nous connaissons le gène et ses mutations, mais, comme dans *Les dieux sont tombés sur la tête*, nous étions incapables de dire quel était le lien entre le gène et sa maladie. C'est à l'occasion de l'observation d'un enfant chez Daniel Sidi que nous avons compris totalement par hasard – il faut insister sur le rôle du hasard et de la chance – qu'il s'agissait en réalité d'une protéine jouant un rôle dans le fonctionnement des mitochondries.

Par conséquent, ayant compris le mécanisme, nous avons enfin pu trouver, avec Daniel Sidi et des collaborateurs scientifiques, une riposte ; encore fallait-il avoir compris le mécanisme pour trouver la riposte. Lorsque votre voiture est en panne sur le bord de l'autoroute, si vous n'avez pas compris la panne, vous n'allez jamais pouvoir redémarrer ; c'est le même problème avec les maladies : ce n'est pas parce que nous disposons de toutes les pièces répandues sur la chaussée que nous allons pour autant comprendre quelle est celle qui est défectueuse. Ainsi, la découverte des gènes, le séquençage du génome ne nous dispense en rien de travaux de biologie qui ont pour but de comprendre le mécanisme des maladies ; c'est un préalable à l'identification précise des troubles et à l'invention des médicaments adaptés.

Naturellement, cela nécessite un temps considérable, 10 ans, je crois, entre le moment où l'on a une idée et le moment où le médicament sera mis sur le marché ; ce temps est considérable lorsque l'on gère des familles et des maladies qui emportent, qui balayent les enfants en bien moins de dix années. Par conséquent, nous

avons à gérer cette période extrêmement difficile où, tels des chirurgiens qui auraient le ventre ouvert d'un patient sous les yeux, nous sommes incapables de traiter, faute d'instruments ; nous sommes capables de diagnostiquer mais nous sommes incapables de traiter. Ayons l'honnêteté de le reconnaître.

Il faut donc essayer de faire contre mauvaise fortune bon cœur et de trouver ce qui, dans la pharmacopée, peut nous rendre service. Nos collègues fondamentalistes font des criblages à haut débit pour essayer de restituer les fonctions ; je leur fais confiance : ils y parviendront. Cependant, il faut gérer le court terme et, dans cet avenir immédiat, il y a quelques bonnes idées à exploiter, quelques ripostes et, puisque nous nous trouvons ici à l'Institut Servier, autant rappeler aussi la collaboration que nous avons eue avec eux.

Il existe dans les pharmacies un certain nombre de drogues connues pour certains effets biologiques et qui pourraient produire d'autres effets adaptés à d'autres maladies. C'est l'exemple de l'ataxie de Friedreich dont je parlais tout à l'heure, pour laquelle on a pu améliorer grandement l'état cardiaque des enfants, uniquement en prescrivant un médicament existant, réputé traiter les troubles de mémoire des vieillards japonais. Je ne sais pas si ce médicament produisait un tel effet, mais il en a eu un formidable sur l'atteinte cardiaque des enfants atteints de l'ataxie de Friedreich. Cet exemple prouve qu'il existe déjà sur le marché un certain nombre de molécules validées, qui ont déjà passé dix années d'évaluation et de mise sur le marché et qui pourraient connaître d'autres utilisations : encore faut-il que nous ayons l'idée de les tester.

De la même manière, avec l'Institut Servier, nous avons eu la chance de traiter également une autre maladie génétique, le syndrome de Smith-Magenis ; je prends cet exemple pour montrer qu'il est tout à fait possible de traiter un symptôme sans pour autant traiter la cause. Cette maladie est due à une cassure du chromosome 17 : il en manque un morceau. Les enfants atteints présentent des troubles du comportement, passent souvent pour des autistes, se retrouvent dans les hôpitaux de jour pour enfants handicapés ou autistes. En réalité, ce ne sont pas des autistes : ils sont atteints d'une anomalie chromosomique qui, le plus souvent, reste méconnue. Ils présentent donc des troubles du comportement, un retard mental, ils s'automutilent : ils se mangent les doigts, les lèvres, mordent leurs parents, leurs frères et sœurs. Surtout, et c'est ce le symptôme distinctif, ils souffrent de troubles du sommeil très importants. Leur rythme de sommeil, leur cycle nyctéméral, est totalement inversé : tout se passe comme si leur réveil sonnait à 8 h du soir au lieu de 8 h du matin. Il se trouve que par des méthodes tout à fait traditionnelles, qui ne comportent rien de génial, nous avons pu identifier dans cette maladie une anomalie dans le rythme circadien d'une hormone du sommeil, la mélatonine. Or il est possible de bloquer la mélatonine pendant la journée par des bêtabloquants. C'est ce que nous avons fait chez nos enfants – en collaboration avec nos collègues cardiologues –

tout en administrant la mélatonine la nuit, ce qui a permis de restituer un rythme de sommeil normal à ces enfants... et à leurs parents.

Il n'est donc pas nécessaire d'avoir compris ou corrigé la cause pour en traiter les conséquences ; il faut essayer de voir ce que l'on peut faire en matière de traitement des maladies en prenant en compte les symptômes et non pas les causes. On peut faire bien des choses en traitant les symptômes. Il y a longtemps que nos collègues endocrinologues donnent de l'insuline ou de l'hormone de croissance aux personnes qui en manquent ; ils n'ont pas pour autant remplacé le gène de l'insuline ou celui de l'hormone de croissance. Il est parfaitement possible d'utiliser les produits des gènes pour remplacer la fonction déficiente, pour traiter le symptôme, sans nécessairement avoir à traiter le gène, la cause.

Pour finir, je tenais à souligner que nous ne travaillons pas avec des souris ni avec des rats, mais avec des hommes et des femmes, avec des enfants. Par conséquent, nous avons un devoir de probité, un devoir de parler vrai. Beaucoup de campagnes de levée de fonds, privées ou publiques, se sont appuyées sur des promesses de traitement qui n'ont pas été tenues, ce dont nous nous rendons compte maintenant.

Il ne faut pas tromper les enfants : quand un enfant voit à la télévision une ampoule qu'on lui présente comme l'ampoule de la thérapie génique, il vient le lendemain matin dans son fauteuil roulant pour réclamer cette ampoule. C'est une question de déontologie de la communication scientifique : il ne faut pas bercer les gens avec des illusions. Il s'écoulera encore beaucoup de temps avant que l'on puisse tenir toutes les promesses qui ont été faites... Je comprends très bien qu'il faille récolter des fonds pour la recherche, que l'on soit une association ou une fondation : toutes les raisons sont bonnes, mais il faut pour autant parler un langage de vérité. Je crois qu'il s'agit d'une première souffrance d'avoir une maladie génétique et que cela en constituerait une plus grande encore que de voir la promesse du traitement déçue, comme c'est souvent le cas.

Il faut revenir à beaucoup plus d'humanité, à beaucoup plus de réalisme ; il existe des projets à court terme, qui sont les nôtres sur le terrain, des projets à moyen et à long terme, dont je ne doute pas qu'ils vont porter leurs fruits ; mais, pour l'heure, il faut bien reconnaître que nous sommes très démunis et que, dans bien des cas, l'enfant et sa famille doivent se contenter d'un diagnostic.

J'aime dire et répéter que, lorsque l'on ne sait rien d'une maladie, le simple fait de découvrir quelle en est la cause, de mettre un nom, d'identifier un gène en cause, une mutation de celui-ci, est très important : nommer, c'est déjà traiter ; il faut nommer, dire le mal, ce que c'est et, par conséquent, ce que ce n'est pas, à quoi cela ressemble, vers quoi on avance, dans quelle direction on peut aller. Identifier avec précision la cause d'une maladie permet à des parents d'abandonner des scénarios catastrophes auxquels ils avaient été exposés. Nommer, comprendre, diagnostiquer, c'est déjà traiter. Je dirais même que chercher, pour des causes abandonnées, c'est

déjà traiter. Il s'agit d'une dimension thérapeutique de la recherche scientifique, dans le domaine des maladies, qui revêt une extrême importance pour des patients qui ont été bien longtemps laissés pour compte.

Parmi les 30 000 nouveaux cas annuels de maladies génétiques en France, il ne se trouve pas que des personnes atteintes de diabète ou d'obésité. Il existe un très grand nombre de maladies rares – voire très rares – dont je crains fort qu'elles n'intéressent guère l'entreprise et l'industrie privée qui, par leur vocation même, sont soucieuses de rendement. C'est pourquoi je suis personnellement préoccupé du sort fait à ces maladies exceptionnelles. Nous avons affaire non pas à un petit nombre de maladies très fréquentes, mais à un grand nombre de maladies terribles et très rares ; c'est cela, la réalité.