



Imagine, l'Institut de recherche sur les maladies génétiques situé au sein de l'hôpital Necker, à Paris. | Corentin Fohlen pour "Le Monde"

Un rectangle planté de fougères où les bambins peuvent gambader en suivant un chemin de caillebotis. Des murs blancs, et la lumière du soleil. De l'espace pour courir et se rencontrer. Nous sommes à l'institut des maladies génétiques Imagine. Situé au cœur de l'hôpital Necker, à Paris, ce bâtiment conçu par les architectes Jean Nouvel et Bernard Valéro a ouvert ses portes en juin 2014. Avec une ambition : réunir dans un même lieu patients, médecins et chercheurs pour mieux comprendre et soigner les maladies génétiques.

Les plus courantes, comme la mucoviscidose, l'hémophilie et la drépanocytose sont connues depuis longtemps. La majorité reste une énigme et n'affecte parfois qu'une poignée de personnes dans le monde. Ces maladies génétiques représentent 80 % des maladies dites « rares » auxquelles est consacrée une Journée internationale, samedi 28 février. Elles touchent environ 3 millions de personnes en France, et se révèlent souvent dès l'enfance.

Longtemps négligées, elles sont depuis une décennie sur le devant de la scène. Les chercheurs se sont aperçus que l'étude de ces maladies rares était une source d'indices précieuse pour comprendre des maladies plus répandues comme l'asthme, le psoriasis ou l'eczéma. Les laboratoires sont aussi de plus en plus présents sur ce créneau. A défaut de pouvoir guérir ces maladies, ils développent des molécules pour en réduire les symptômes. En cas de succès, l'équation est très favorable : ces médicaments, qui représentent parfois le seul espoir pour les patients, ont un prix élevé et doivent être pris à vie.

## « GIGANTESQUE TUBE À ESSAI »

Le généticien Stanislas Lyonnet passe une tête hors de son cabinet de consultation. Ce vendredi matin, il reçoit les petits patients que lui adresse l'hôpital Necker, mais il est aussi l'une des têtes chercheuses de l'institut. Au premier étage, Arnold Munnich arpente d'un pas rapide les coursives, une pile de dossiers sous le bras. Comme son confrère, ce pédiatre et généticien français renommé a un pied dans son labo, l'autre à l'hôpital, auprès de ses petits patients.

« *Ce bâtiment est un gigantesque tube à essai* », plaisante-t-il. « *Avant, nous travaillions à quelques bâtiments de distance, dans l'enceinte de Necker. Au mieux, nous étions indifférents aux autres, au pire cela créait des rivalités et de la méfiance* », souligne cet homme de 66 ans, qui a bien connu l'époque des « mandarins », ces professeurs stars des hôpitaux. En surplomb du jardin, une gigantesque « boîte » blanche abrite les équipements communs aux chercheurs : des appareils de séquençage génétique, des outils d'analyse moléculaire, des microscopes ultra-sophistiqués. Symbole de l'espoir des patients suspendu à la recherche, elle encourage le dialogue entre les 850 scientifiques d'Imagine.

L'alchimie commence à prendre. Exemple, le développement d'une « puce » pour diagnostiquer les déficiences intellectuelles et les syndromes autistiques d'origine génétique. Sur les 20 000 enfants accueillis chaque année par l'institut, 5 000 consultent pour ce motif. Complexes, ces cas sont des casse-têtes pour les médecins et les biologistes, qui ne sont pas toujours en mesure d'en déterminer la cause, au grand désarroi des familles. On connaît pourtant déjà 250 gènes qui permettent d'expliquer ces déficiences trop souvent confondues avec une maladie psychiatrique. Les équipes de l'hôpital Necker et d'Imagine ont donc développé main dans la main une puce baptisée IDFix, qui permettra de les rechercher simplement et à un coût modéré chez tous les petits patients.

Au-delà de leur expérience, les scientifiques ont aussi appris à partager leurs données. Objectif : créer un outil maison rassemblant toutes les informations – examens cliniques, analyses biologiques, séquençage génétique – relatives aux patients et aux cohortes suivies par les différentes équipes. Au sous-sol, une bio-banque a été créée. Elle rassemble plus de 40 000 échantillons biologiques prélevés sur les malades. « *Il y en a des très rares* », indique fièrement Anne Esling, ingénieur biologiste, les mains plongées dans une brume glacée pour extraire d'une cuve d'azote les précieux tubes à essai. « *Nous immortalisons les cellules des patients qui vont mourir pour que les recherches puissent continuer. Certains échantillons ont plus de trente ans* », ajoute-t-elle. Dans la salle voisine s'empilent des montagnes d'archives : les consentements écrits des patients, dont l'identité se cache derrière le code-barres apposé sur chaque tube.

Les sous-sols d'Imagine abritent un autre trésor : une animalerie où vivent 25 000 souris, ainsi que des poissons zèbres et des mouches, la plupart génétiquement modifiés pour permettre aux chercheurs de tester leurs hypothèses. « *Les animaux ne permettent pas toujours de prédire ce qui se passe chez l'homme, mais il est impossible de se passer de ces modèles* », insiste Alain Fischer, le directeur de l'institut, connu pour avoir dirigé l'équipe qui a soigné, en 2000, les premiers « bébés-bulles » – atteints d'un déficit immunitaire grave – grâce à un « gène-médicament » introduit dans leurs cellules défectueuses.

## VALORISER LES DÉCOUVERTES

A l'étape suivante, celle des essais cliniques, la proximité avec les patients permet d'aller beaucoup plus vite dans l'investigation. « *Nous avons des logisticiens chargés d'organiser le suivi des malades dans les différents services de l'hôpital Necker* », précise le scientifique qui a reçu en janvier la plus prestigieuse récompense scientifique nippone, le Japan Prize, pour ses travaux « *considérables sur la thérapie génique* ».

Il souhaite faire d'Imagine un modèle, tant du point de vue scientifique qu'économique. « *Notre but est aussi que cela rapporte de l'argent* », insiste-t-il. Actuellement, les fonds publics représentent l'essentiel de son budget de 60 millions d'euros, mais il compte sur le privé pour financer encore davantage de projets. Si certains de ses chercheurs ont déjà été victimes de pillage, Imagine protège désormais leurs travaux par des brevets. Et compte bien valoriser au maximum ses découvertes. Exemple : dans la maladie des os de verre. « *Nous développons une molécule susceptible d'augmenter la densité des os chez les enfants atteints* », raconte Arnold Munnich. « *Nous avons compris son potentiel après avoir identifié un gène à l'origine d'une maladie rarissime qui se manifeste par des os trop durs.* » En cas de succès des premiers tests, elle pourrait être confiée à un industriel, en échange de royalties sur les ventes.

Imagine a ainsi signé des contrats de recherche avec de grands laboratoires comme Novartis (pour un montant de 400 000 euros) ou Genzyme, une filiale de Sanofi (135 000 euros). Il s'apprête aussi à accueillir le premier centre de recherche européen de la société américaine Alexion. Spécialisée dans les maladies ultra-rares (c'est-à-dire qui touchent moins de 10 personnes par million), cette biotech commercialise depuis 2007 un traitement contre une maladie très rare provoquant la destruction des globules rouges. Son Soliris est l'un des traitements les plus chers au monde, avec un coût d'environ 500 000 euros par an par patient. En s'installant au cœur d'Imagine, les chercheurs d'Alexion espèrent identifier de nouvelles cibles pour leurs médicaments. Et Imagine inaugure avec eux une nouvelle voie pour la recherche, ni tout à fait publique ni tout à fait privée.

**Par Chloé Hecketsweiler**