



## FLASH - INFOS

Association Claude Bernard

N° spécial – décembre 2023



**A**vec 186 membres à jour de leur cotisation, l'année se termine avec un record du nombre d'adhérents depuis sa création et je tiens à les remercier chaleureusement pour leur soutien moral et financier sans lesquels rien ne serait possible.

L'ACB se porte bien et l'optimisme s'impose au vu des rapports moral, financier et d'activité que les adhérents, à jour de leur cotisation, recevront sous peu. Nous avons maintenant la capacité d'ouvrir de nouveaux chantiers (ouverture aux jeunes, création d'un volet recherche sur les travaux de Claude Bernard...). N'hésitez pas à nous faire des suggestions.

J'espère vous retrouver nombreux, en ce début d'année, aux conférences passionnantes comme celles détaillées ci-après, que donneront deux Professeurs au Collège de France, académiciens, que l'on invite à Villefranche samedi 20 janvier à 15h à l'occasion de notre 6<sup>ème</sup> Journée Sciences et Médecine pour tous.

Je vous souhaite de belles fêtes de fin d'année ainsi qu'une très bonne et heureuse année 2024



René Habert, Président de l'ACB

*PS* Notre AG qui va se tenir en "distanciel" au tout début 2024 renouvellera partiellement notre conseil d'administration (CA); une réunion de ce nouveau CA se tiendra le samedi 20 janvier à 9h 15 à 11h 15 au lycée Claude Bernard à Villefranche (une convocation sera adressée aux membres du nouveau CA à l'issue des résultats du scrutin) .

# La modification du génome humain

6<sup>ème</sup> Journée médicale et scientifique pour tous (JSMPT)

Samedi 20 janvier 2024 15h - 18h

Lycée Claude Bernard - Villefranche sur Saône

Rémi Kohler.

**1<sup>ère</sup> conférence – Pr Alain Fischer (Modérateur : Jacques Samarut)**

**Ses applications thérapeutiques dans le champ des maladies héréditaires, de certains cancers, de la fabrication de vaccins .**

Les progrès de la biologie moléculaire au cours des 60 dernières années rendent aujourd'hui possible d'utiliser l'ADN et l'ARN comme agents thérapeutiques.

La thérapie génique, consistant à véhiculer un gène (ADN) d'intérêt thérapeutique essentiellement à l'aide de virus employé comme "cheval de Troie" pour pénétrer jusqu'au noyau des cellules, a démontré son efficacité pour corriger ou améliorer de façon durable plusieurs maladies génétiques : déficits immunitaires, cécité héréditaire, amyotrophie spinale, maladies de surcharge, hémophilies... La thérapie génique permet aussi de mieux combattre les cancers des lymphocytes B (leucémies, lymphomes) en augmentant la capacité du système immunitaire du patient. Il s'agit de la méthodologie des "CAR-T cells". Ces avancées ont conduit à la commercialisation à ce jour de 11 médicaments. Une nouvelle génération de modalité de thérapie génique fondée sur les "ciseaux moléculaires de l'ADN" (CRISPR-Cas) est en train de voir le jour et est susceptible d'élargir le champ des applications de cette ingénierie génomique.



L'ARN messager transporté dans des nanogouttelettes lipidiques a connu le succès pour vacciner contre le Covid, il pourrait encore servir de vaccins contre d'autres maladies infectieuses mais aussi contre certains cancers. Il pourrait également servir à convoier les ARN messagers codant les protéines requises à l'ingénierie génomique évoquée plus haut. Enfin, d'autres types d'ARN au contraire peuvent être utilisés pour inhiber la synthèse de protéines responsables de maladies. Des premiers résultats ont été obtenus par exemple dans le traitement d'une forme rare d'amylose.

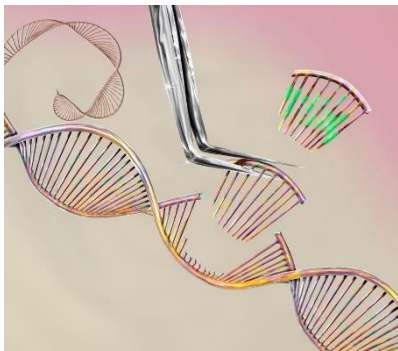
Globalement, la capacité de synthétiser et de modifier aisément des molécules d'ARN et d'ADN ouvre des perspectives d'innovation médicale vers lesquelles se sont engouffrés de nombreux laboratoires académiques et industriels.

## 2<sup>ème</sup> conférence – Pr Pierre Corvol (Modérateur : René Habert)

### Questions sociétales et éthiques posées par ces applications chez l'homme

La génétique humaine a fait faire un spectaculaire bond en avant au diagnostic, au pronostic et au traitement des maladies. Comme lors de tout progrès conceptuel et technologique, de nombreuses questions sociétales, éthiques, et juridiques se posent sur l'application de ces découvertes. La médecine génomique a une exigence d'information loyale et précise du public et le devoir d'appliquer une éthique rigoureuse afin de respecter le principe de dignité et d'autonomie des personnes.

Le séquençage du génome, achevé il y a près de 20 ans, permet d'établir le diagnostic d'une maladie héréditaire chez un patient. Il peut être utilisé chez un individu ou dans une population pour éviter la transmission d'une maladie héréditaire grâce à un test diagnostic avant la conception. À un moment où les tests commerciaux sont diffusés largement, l'accès aux tests pré-conceptionnels doit être encadré et faire l'objet de recommandations de bonnes pratiques pour prévenir toute dérive eugénique.



L'homme dispose techniquement d'une capacité inouïe de modifier son ADN, en ajoutant, supprimant ou modifiant une séquence nucléotidique. L'édition du génome par les ciseaux moléculaires se développe spectaculairement du fait de sa simplicité, de sa précision et de sa fiabilité. La thérapie génique somatique par cette technologie permet de grands progrès et ne soulève pas *a priori* d'objection éthique. En revanche, l'application de cette technologie au génome germinale se heurte frontalement à l'interdiction de toute

manipulation du génome humain ayant pour but de modifier la descendance de la personne. Toutefois, le débat est ouvert sur la possible utilisation de ces techniques pour mieux comprendre les mécanismes fondamentaux de la gamétogenèse et du développement embryonnaire précoce.

#### Présentation des 2 conférenciers Alain Fischer et Pierre Corvol

Ces deux « **médecins et chercheurs** », dont nous résumons ci-après la riche carrière, ont eu des parcours assez similaires ; ils ont aussi tous les deux alerté sur l'état préoccupant de la recherche médicale en France, occasion de présenter l'état des lieux qu'ils en dressent.

Nous serons heureux et honorés de les accueillir le **20 janvier dans le cadre de la JSMT** pour animer cette journée, rappelant qu'ils sont tous les deux **membres d'honneur de l'Association Claude Bernard !**

## Qui est Alain FISCHER ?



Alain Fischer est **pédiatre et professeur émérite d'immunologie** à l'université Paris Descartes. Ancien directeur d'une **unité INSERM "Développement normal et pathologique du système immunitaire** » et chef de l'unité d'Immunologie et hématologie pédiatriques à l'**hôpital Necker (AP-HP)** de 1996 à 2012, il a été élu en 2002 membre de l'**Académie des sciences**, qu'il préside depuis Janvier 2023, puis en 2011 membre de l'**Académie de médecine**.

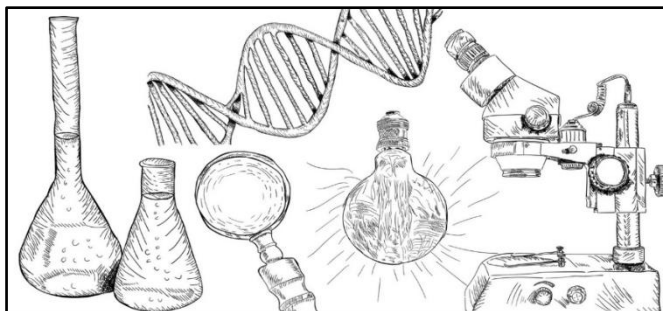
Il a été membre du **Comité consultatif national d'éthique** de 2003 à 2009 et directeur fondateur de l'**Institut des maladies génétiques « Imagine »** (2007-2016). Il est aussi membre de

l'Académie nationale de médecine des États-Unis (2017) et de l'Académie des sciences des États-Unis (2019).

Il a été élu à la **chaire de médecine expérimentale au Collège de France** de 2014 à 2020 et dans sa **conférence inaugurale** il rend hommage à deux de ses illustres prédécesseurs dans cette chaire : Claude Bernard, il y a 150 ans, et Pierre Corvol juste avant lui <https://www.youtube.com/watch?v=ie8RikywkYU>

Il a par ailleurs présidé en 2016 le comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination des nourrissons et le **conseil d'orientation de la stratégie vaccinale anti-Covid** de décembre 2020 à juillet 2022.

**Ses travaux ont été consacrés à l'étude du système immunitaire humain** par la caractérisation de nombreux défauts génétiques et la compréhension de leur physiopathologie. Il a pu ainsi développer avec succès les **premiers essais de thérapie génique**. Son travail a été reconnu par de nombreux prix, dont le Prix Jeantet (2001), le Grand Prix INSERM (2008) et le Prix du Japon (2015).



Dans un « **Rapport sur la recherche médicale en France : bilan et propositions** » de janvier 2023 pour le *think-tank terranova* » (accessible en ligne)

<https://tnova.fr/societe/sante/recherche-medicale-en-france-bilan-et-propositions/> il dresse un constat préoccupant de la recherche, dans la lignée du discours de P. Corvol à l'Académie des sciences 3 ans auparavant (voir plus bas).

Nous présentons ci-dessous le propos liminaire de ce rapport avec son constat et les mesures correctives qu'il propose.

*La recherche scientifique est un moteur de l'activité humaine et un élément de la souveraineté nationale. Les avancées scientifiques dans de nombreux domaines, des mathématiques et de l'informatique à travers la révolution numérique jusqu'aux sciences humaines et sociales, y ouvrent de nombreuses opportunités. Spécifiquement, **la recherche biomédicale et en santé**, à laquelle le présent rapport est consacré, est le vecteur des progrès en santé.*

*Malheureusement, malgré de brillantes exceptions, force est de constater que la recherche scientifique en France, et en particulier dans **le domaine biomédical, est en recul**, comme l'attestent de nombreux*

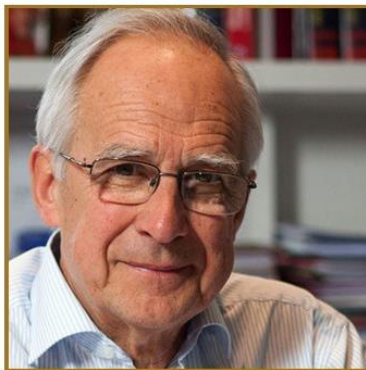
indicateurs. **Les causes en sont connues : insuffisance de moyens, organisation complexe, administration lourde, stratégie peu lisible, monde hospitalo-universitaire en difficulté...**

*L'application de la loi pluriannuelle sur la recherche et le plan Santé 2030 constituent des tentatives de réponses mais qui ne paraissent à la hauteur des enjeux, ni sur le plan financier, ni sur les plans organisationnel et stratégique.*

*Si l'on admet que la recherche scientifique doit être prioritaire compte tenu des multiples enjeux sociétaux auxquels elle peut contribuer à apporter des réponses, il faut alors envisager un **plan d'action** qui marque fortement tant la communauté scientifique que nos concitoyens, notamment les plus jeunes qu'il faut pouvoir mieux attirer vers ses métiers. Ce plan devrait comporter **une revalorisation progressive du financement de la recherche** en s'inspirant de l'effort accompli par l'Allemagne au cours de ces vingt dernières années et ce, en gardant à l'esprit le caractère primordial de la recherche fondamentale. En parallèle, une série de mesures à visée de simplification telles qu'évoquées dans ce texte pourraient être mises en oeuvre pour accroître l'efficacité de notre système de recherche. Une réorganisation de la gouvernance des centres hospitalo-universitaires, associant réellement les partenaires universitaires et de recherche au partenaire hospitalier, devrait faire l'objet d'une réflexion attentive, en s'inspirant du succès du modèle développé aux Pays-Bas.*

*Enfin, comme Robert Debré l'avait constaté dès 1970, un effort particulier devrait être consacré au développement de la recherche en santé publique dont la masse critique est aujourd'hui insuffisante. Une initiative forte et durable en faveur de la recherche scientifique aurait aussi le mérite de porter l'attention vers la science et, de ce fait, de contribuer à améliorer la culture scientifique et la capacité de jugement fondé sur la rationalité de nos concitoyens.*

## Qui est Pierre CORVOL ?



Interne en médecine des hôpitaux de Paris en 1964, son domaine fut au début celui de l'endocrinologie ; il reconnaît d'emblée l'intérêt d'associer clinique et recherche, et à l'instigation de son patron, Paul Milliez, il partit un an aux Etats-Unis au *National Institutes of Health* (Bethesda). Docteur en médecine (1971) puis professeur des Universités (1976), il s'oriente alors vers l'endocrinologie rénale et travaille sur le « système rénine- angiotensine- aldosterone » qui contrôle la pression artérielle. Il dirige l'**unité Inserm 36** « Pathologie vasculaire et endocrinologie rénale » où sa recherche va se concentrer sur la biologie moléculaire du système rénine et la génétique de l'hypertension artérielle humaine, parallèlement à ses

activités de chef du **service d'hypertension artérielle de l'hôpital Broussais**.

Sans doute en raison de cette étroite synergie entre clinique et recherche, il fut élu en 1989 **Professeur au Collège de France sur la chaire de médecine expérimentale** jusqu'en 2012 (et administrateur de celui-ci de 2006 à 2012) succédant à son illustre prédécesseur, Claude Bernard, qui écrivait déjà : « *la médecine ne finit pas à l'hôpital, elle ne fait qu'y commencer* ».

Ci-dessous le lien vers sa [Leçon inaugurale](#), prononcée en 1990

[https://salamandre.college-de-france.fr/archives-en-ligne/mfp/ark:/72507/r28672zx5bfwwk/vhs\\_li\\_corv\\_1990\\_diff\\_1m.mp4?context=ead2::corvol-pierre\\_armadi\\_405](https://salamandre.college-de-france.fr/archives-en-ligne/mfp/ark:/72507/r28672zx5bfwwk/vhs_li_corv_1990_diff_1m.mp4?context=ead2::corvol-pierre_armadi_405)

Il est également membre de l'**Académie des Sciences** (depuis 1995) – et élu à sa Présidence en janvier 2019 - et membre de l'**Académie de Médecine** depuis 2008.

Plus récemment, il a beaucoup œuvré pour la promotion de l'**intégrité scientifique**, auteur en 2016 d'un rapport qui fait date sur ce sujet, à l'origine de la création de l'OFIS (*office français de l'intégrité scientifique*). Selon Pierre Corvol « *l'intégrité scientifique n'est pas seulement une affaire de règles, de rigueurs et de valeurs au sein de la communauté scientifique, elle est aussi au cœur de la relation entre*

sciences et société, indispensable à la confiance que les citoyens portent envers les chercheurs, un pare-feu au scepticisme ». Il a par ailleurs obtenu, outre de très nombreuses hautes distinctions et décorations, le Grand prix C. Bernard de la ville de Paris, et a dirigé un ouvrage sur les élèves de C. Bernard (2012).

En janvier 2019, élu pour 2 ans à la **présidence de l'Académie des Sciences, il y a prononcé son discours d'intronisation et a livré à cette occasion ses réflexions sur la recherche et le rôle que doit avoir l'Académie**. Il a accepté qu'en soient publiés des extraits. La pandémie Covid 19 survenue début 2020, juste un an après son intronisation, n'y est donc pas mentionnée mais cette période fut pour lui très active et fertile car l'Académie des Sciences a produit, en étroite collaboration avec l'Académie de Médecine, des recommandations de grands poids auprès des autorités et du Conseil scientifique ; il a d'ailleurs tenu pendant le 1<sup>er</sup> confinement (mars- juin 2020) un passionnant journal de bord sur cette période, en tout point « exceptionnelle ». Son analyse des méconduites de certains « grands médecins » et du complotisme observé dans les réseaux sociaux, amplifiant ces dérives, venait alors en écho direct à ce qu'il énonçait un an plus tôt dans son discours...

### **Discours d'intronisation aux fonctions de Président de l'Académie des Sciences, janvier 2019**



..... « La science est une valeur, elle constitue une source de connaissances et de progrès technologiques dont nous ne réalisons pas toujours l'importance dans notre vie quotidienne.... Les défis auxquels l'humanité est confrontée aujourd'hui sont considérables : le réchauffement climatique et l'extinction accélérée des espèces nous alertent sur l'urgence d'agir pour éviter une catastrophe annoncée dans les prochaines décennies. Une réduction globale de notre dépendance aux énergies fossiles carbonées, la maîtrise de l'édition des génomes sont des objectifs essentiels, parmi beaucoup d'autres. Ils ne sont atteignables qu'au prix d'avancées scientifiques importantes et d'une volonté politique de les prendre en compte. Nous traversons aujourd'hui un moment de tension qui touche et qui malmène la crédibilité de la science, qui remet en cause son universalité, sa valeur culturelle avec comme prolongement une défiance croissante vis-à-vis des progrès technologiques.... J'ai le sentiment d'être à un tournant de la vie des sciences, si bien que tous ces tournants risquent de nous faire tourner en rond, mais je m'enhardis à vous faire part de mes réflexions en huit points.

**1/ La science ne se promet plus, ne se diffuse plus, ne s'enseigne plus, ne s'évalue plus comme avant.** La science que nous faisons a considérablement évolué au cours de ces dernières années. Elle est renouvelée constamment par de nouvelles découvertes et les innovations qui en découlent. Les avancées concernent tous les domaines scientifiques, avec deux particularités : l'importance croissante de la pluridisciplinarité et le rôle des sciences numériques. L'Académie est un espace privilégié de lien entre les différentes disciplines scientifiques, un lieu de réflexion sur les politiques de recherche menées par les opérateurs de recherche.

Le numérique et l'intelligence artificielle irriguent la science et sont des moteurs essentiels de ses progrès. Toutefois, ce domaine est remodelé par les recherches menées par les cinq grandes firmes qui dominent le marché du numérique, les GAFAM (Google, Amazon, Facebook, Apple et Microsoft). L'autonomie du chercheur, garantie de la démarche scientifique, est de toutes parts remise en question : par les intérêts économiques parfois, par les pressions de la société souvent, par des injonctions normatives également, qui pour être nécessaires, peuvent s'avérer liberticides pour la recherche dans certains contextes.

**2/ Les questions éthiques d'aujourd'hui sont d'une importance considérable, à la mesure de l'extraordinaire élargissement du champ des possibles chez l'homme.**

Le GPS utilise des connaissances fondamentales en électromagnétisme, en électronique et en physique quantique, il exploite les théories de la relativité restreinte et de la relativité générale. Comment

*l'utilisateur du GPS pourrait-il avoir connaissance de ces données et des algorithmes à la base de la géolocalisation ? En utilisant le GPS, nous ne nous posons pas de question sur la validité des lois qui ont permis ce progrès ni sur l'éthique de son utilisation. Pourtant, le même GPS permet la localisation et la neutralisation d'un ennemi, posant la question des recherches duales, de la traçabilité et de la protection des données de la vie privée. Nous savons que le numérique et les systèmes d'intelligence artificielle auront une répercussion croissante sur la vie de tous les jours. Nos concitoyens sont pris de court devant une telle accélération des connaissances et de leurs applications.....*

### **3/ La perception de la science et des scientifiques par la société évolue.**

*Il est loin l'âge des lumières, le règne sans partage des sciences. Nous vivons une époque où certes nos concitoyens pour bon nombre d'entre eux font confiance à la science mais mettent en doute ceux qui la pratiquent. Défiance vis à vis des scientifiques et de leur parole (suspicion de conflits d'intérêts et de méconduites scientifiques largement relayées dans les médias). Défiance vis-à-vis des chercheurs à dire la vérité sur des sujets sensibles, le réchauffement climatique, les OGM, le nucléaire...La récurrence d'accidents, crises ou scandales imputés plus ou moins directement à l'utilisation, la manipulation ou l'instrumentalisation des sciences et des techniques –nucléaire, vaccins, OGM, climat, médicament, etc. – alimente, dans tout un courant d'opinion, une méfiance sur le rôle et le discours des scientifiques. Nous sommes entrés dans l'âge du soupçon. La défiance, voire l'hostilité envers les sciences nécessite d'exiger transparence, indépendance et désintéressement de la part des chercheurs...*

**4/ La communication de la science et sa diffusion, entre scientifiques d'une part, entre scientifiques et grand public d'autre part, sont bouleversées par la révolution numérique. Cette dernière transforme la relation au public mais elle est source aussi d'un accroissement de contenus hétérogènes dont le niveau de validation est inégal. L'utilisation des outils de communication permet aux acteurs scientifiques d'atteindre un public large. ....**

### **5/ L'ouverture des résultats de la recherche**

*L'ouverture des données et des résultats d'une recherche financée par des fonds publics n'est pas une option, c'est une demande de la commission européenne. Elle s'inscrit dans le cadre de la Loi de 2016 pour une République Numérique. Il est loin le temps des plis cachetés ...C'est ainsi que nous contribuerons à restaurer la confiance, à combattre les croyances et les préjugés « qui éloignent plus de la vérité que l'ignorance » pour reprendre la formule de Diderot....*

### **6/ Les grandes questions scientifiques doivent être traitées de façon globale**

*De nouvelles questions et des progrès notables (intelligence artificielle, changement climatique, énergie, biodiversité, santé) intéressent les scientifiques de tous les pays ; une action nationale, isolée, est vouée à l'échec. Les réunions annuelles intergouvernementales du G7 et du G20 offrent l'occasion aux académies des pays concernés de partager leurs points de vue et d'émettre des recommandations destinées aux dirigeants sur les questions scientifiques qui touchent la planète dans sa globalité...*

### **7/ Conseiller le politique. Expertise et rôle de la science et des scientifiques dans la décision publique.**

*L'usage des sciences dans la décision publique vient de loin. Dès la création de l'Académie en 1666, Colbert choisit des savants mathématiciens, physiciens, anatomistes, chimistes, botanistes et zoologistes qui puissent conseiller le roi en ces domaines. Plus que jamais, l'Académie devrait être une source d'informations et de conseil pour le politique. Il faut se réapproprier cette mission. .... Une politique fondée sur des arguments rationnels – une science/evidence based-policy – est évidemment souhaitable. Il n'y a pas de science fondamentale et appliquée qui ne soit dénuée de conséquences à court ou long terme sur la société dans les très nombreux domaines que j'ai déjà mentionnés (informatique et société, transition climatique, ressources énergétiques, modification des génomes dans toutes les espèces...).*

*C'est un sine qua non pour combattre le cancer invasif des prétendues vérités alternatives et des informations fausses ou erronées. Sur cet enjeu des « fake news », ou « infox », il apparaît indispensable que l'Académie se saisisse de ce problème. Une étude récente a montré qu'en 2007 parmi les « fake*

*news » les plus virales, celles ayant trait à la remise en question d'évidences scientifiques, étaient parmi les plus nombreuses...La démarche scientifique, faite de doutes, de maturation, d'hypothèses, nécessite d'être mieux expliquée, c'est un préalable indispensable à la bonne appropriation par le décideur de nos expertises. Dans la relation du savant aux politiques le premier doit entendre les questions du second, et le second doit s'acculturer aux contraintes du premier....*

#### **8/ La quasi-absence de consultation de l'Académie par les pouvoirs publics**

*Il faut repositionner l'Académie comme un acteur essentiel de la stratégie de recherche. s. .... J'ai relevé cette citation de Jacques Monod qui appelait à « la prise de décisions radicales et courageuses, rompant avec des traditions respectables mais dépassées, permettant à l'Académie des Sciences de retrouver sa place dans la nation ». Beaucoup a été fait depuis mais plus encore reste à faire....*

*L'Académie rassemble de façon unique des compétences variées et bénéficie de réseaux relationnels divers grâce auxquels s'établit une complémentarité entre disciplines de différents horizons. Je souhaite qu'il y ait en quelque sorte une fluidité, une communication aisée entre l'Académie et chacune d'entre elles. Nous en sortirons tous grandis. « Les hommes et les femmes peuvent se retrouver une tête au-dessus d'eux-mêmes » disait le psychologue Lev Vygotski.*