



ROYAUME DU MAROC
Académie Hassan II des Sciences et Techniques

Les avancées de la recherche médicale : jusqu'où et comment ?

Alain FISCHER
Président de l'Académie des sciences - France

Conférence donnée le 22 avril 2024
à Rabat

Académie Hassan II des Sciences et Techniques
Km 4, Avenue Mohammed VI (ex Route des Zaers)
Rabat, Royaume du Maroc

© Hassan II Academy Press

Réalisation : **AGRI-BYS S.A.R.L.**

Achevé d'imprimer : février 2025



**Sa Majesté le Roi Mohammed VI, que Dieu Le garde,
Protecteur de l'Académie Hassan II
des Sciences et Techniques**

Mot du Secrétaire perpétuel de l'Académie du Royaume du Maroc

Professeur Abdeljalil LAHJOMRI

Monsieur le Président de l'Académie des Sciences de France

Monsieur le Secrétaire perpétuel de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques

Honorable assistance

C'est un grand plaisir et un honneur pour moi d'ouvrir cette conférence à laquelle les deux académies ont invité le professeur Alain Fischer, immunologiste, pédiatre, grand chercheur dans le domaine de la génétique et de l'immunologie, pour nous présenter aujourd'hui une conférence sur « les avancées en recherche médicale : jusqu'où et comment ? ». Et avant de donner la parole à notre conférencier, je donne la parole au Secrétaire perpétuel pour nous faire une présentation de notre invité.

Mot du secrétaire perpétuel de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques

Professeur Omar FASSI-FEHRI

Monsieur le Président de l'Académie des Sciences de l'Institut de

France, Mesdames et Messieurs les académiciens

Honorable assistance

Au nom de l'Académie du Royaume du Maroc et de son secrétaire perpétuel, mon ami le Professeur Abdeljalil LAHJOMRI et au nom de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, je remercie le professeur Alain FISCHER d'avoir bien voulu répondre à notre invitation pour donner une conférence publique sur « les avancées de la recherche médicale jusqu'où et comment ? »

Monsieur le Président, cher Professeur

Dans quelques instants, nous allons vous écouter parler des avancées de la recherche médicale et essayer de répondre d'abord à la question : jusqu'où peut-on aller dans ces avancées ? Ensuite, à l'autre question qui vient immédiatement après, comment y aller ? Ces questions, et surtout les réponses à ces questions s'il y en a, intéressent tout le monde, aussi bien les gens en bonne santé que les gens en moins bonne santé, et puis surtout, le sujet de cette conférence intéresse au plus haut point nos collègues membres de la profession médicale.

Mesdames, messieurs,

A tous ceux qui nous honorent par leur présence, nous souhaitons la bienvenue dans la grande salle de conférences de l'Académie du Royaume du Maroc.

Avec votre permission, quelques données sur la carrière du Professeur Alain FISCHER.

Le Professeur Alain FISCHER est professeur de pédiatrie et de génétique médicale de l'Université Paris Cité. Il s'est vite orienté vers l'immunologie au contact du Professeur Claude Griscelli, que je salue, qui est membre associé de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques et que nous remercions vivement pour avoir, depuis déjà quelques temps, pris l'initiative d'organiser cet événement en invitant le professeur Alain FISCHER dans le cadre du programme des conférences publiques organisées par nos deux Académies. Faut-il aussi rappeler que le Professeur Griscelli est l'initiateur de la discipline d'immunologie pédiatrique au début des années 80.

Le Professeur Alain FISCHER a été élu Membre de l'Académie des Sciences de France en 2002, puis élu 20 ans plus tard, vice-président de cette Académie dans la section biologie humaine et sciences médicales ; aujourd'hui il en est le président.

Médecin, professeur d'immunologie pédiatrique, ancien directeur et cofondateur de l'Institut des maladies génétiques IMAGINE à l'hôpital Necker des enfants malades, le Professeur Alain FISCHER est également Professeur Emérite au Collège de France, titulaire de la Chaire de médecine expérimentale et membre de l'Académie nationale des sciences et de médecine des États-Unis d'Amérique.

Les travaux d'Alain FISCHER ont permis une meilleure compréhension du développement et des fonctions du système immunitaire ainsi que la mise au point de nouvelles thérapeutiques de pathologies héréditaires de ce système, dont la thérapie génique.

En décembre 2020, Professeur Alain FISCHER a été nommé par le gouvernement français président du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale contre la pandémie du Covid-19 en France.

Quelques distinctions dans la carrière du Professeur Alain FISCHER :

- Prix Novartis d'immunologie clinique, donné par le gouvernement suédois,
- Grand Prix de l'INSERM en 2008,
- Prix Sanofi Pasteur en 2013,
- Prix du Japon en 2015,
- Grand Prix Claude Bernard de la ville de Paris,
- Prix Robert Koch à Berlin
- Docteur Honoris Causa de plusieurs universités dont l'Université de Zurich, d'Athènes, de Buenos Aires, de Hulme, et bien d'autres encore.

Honorable assistance, merci pour votre présence, et si vous le voulez bien, monsieur le Président, cher professeur, vous avez la parole.

Les avancées de la recherche médicale : jusqu'où et comment ?^{1,2}

Alain FISCHER

Président de l'Académie des sciences- France

Merci monsieur le Secrétaire perpétuel. Mesdames, messieurs les académiciens, mesdames, messieurs, c'est avec un grand plaisir et un honneur que je m'adresse à vous cet après-midi. Je vous remercie tout particulièrement de cette invitation, de l'accueil très chaleureux et des rencontres très intéressantes que je fais ces jours. Je remercie aussi Claude Griscelli : comme cela a été mentionné, il a joué un rôle très important dans cette invitation.

Donc, ce que je souhaiterai faire ce soir, c'est parcourir avec vous le chemin de la recherche médicale. Je vais faire un tout petit peu d'histoire ; je sais que dans l'assistance, il y a des historiens donc j'espère qu'ils me pardonneront d'empiéter sur leur territoire et d'évoquer dans la seconde partie les questions qui se posent de natures éthiques et économiques et autres à propos des avancées de la recherche médicale.

Alors, si je peux avoir la première diapositive s'il vous plaît, ..Voilà! C'est juste le titre, un rappel de titre. On peut se fonder pour apprécier les progrès de la recherche médicale sur un paramètre évident, même si de loin ce n'est pas le seul mais je vais simplifier, qui est l'évolution de l'espérance de vie.

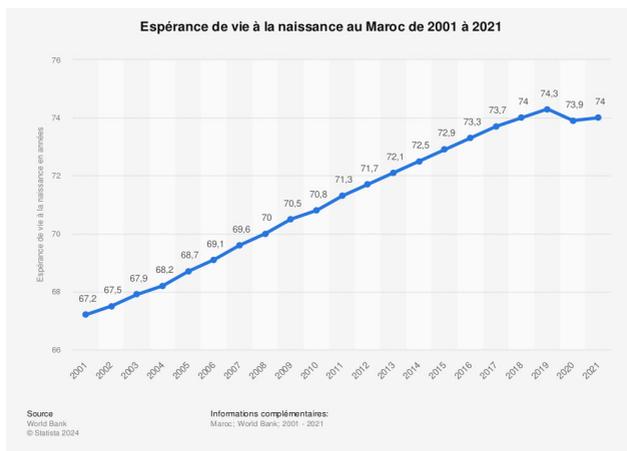


Figure 1 : Evolution de l'espérance de vie

- 1 Conférence donnée le 22 avril 2024 sur invitation de l'Académie du Royaume du Maroc et de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques
- 2 Texte retranscrit à partir de l'enregistrement vidéo de la conférence

Au Maroc, comme en France, jusqu'aux premières années du 19^{ème} siècle, l'espérance de vie était très limitée : de moins de 30 ans comme vous pouvez le voir (**figure 1**), essentiellement en raison d'une mortalité périnatale et des jeunes enfants majeurs, mais aussi d'une espérance de vie pour beaucoup limitée dans le temps, en particulier par les maladies infectieuses. Et puis, au cours du 19^{ème} siècle, progressivement, les conditions de vie se sont améliorées. L'alimentation s'est nettement enrichie, l'hygiène des conditions de vie -j'y reviendrai dans un instant- s'est bien améliorée dans beaucoup d'endroits et puis la médecine a fait son apparition, disons telle qu'on la conçoit aujourd'hui, de façon moderne et rationnelle, avec l'utilisation des vaccins, avec les antibiotiques ; si bien qu'aujourd'hui, l'espérance de vie au Maroc atteint 76 ans ; en France, elle est un tout petit peu au-dessus mais on est dans les mêmes ordres de grandeur. Il peut y avoir des accidents : la pandémie de Covid a entraîné une perte d'espérance de vie de plusieurs mois qui a été rattrapée à partir de 2020. Donc, voilà cette situation, et j'ai mis en parallèle les 2 courbes : la courbe précédente était censé représenter ce qui se passe en France mais j'ai été chercher la courbe concernant l'évolution de l'espérance de vie au Maroc au cours de ces dernières années. On voit les progrès très nets avec le petit infléchissement lié au Covid et une espérance de vie aujourd'hui qui atteint 76 ans, ce qui est un très bon résultat.

Alors, flashback. retour en arrière pour dire que la médecine en fait est consubstantielle de l'histoire de l'homme et on peut retrouver des traces d'activités médicales il y a très longtemps. Par exemple, cette photographie (**figure 2**) montre une intervention d'amputation qui a été faite il y a 30 000 ans -on peut dater comme vous savez un certain nombre d'événements à partir de matériel disponible - chez un enfant, une amputation de la partie inférieure de la jambe pour une raison qu'on ne connaît pas mais on sait que cet enfant a encore vécu plus de 20 ans après cette amputation.

Donc, il y a 30 000 ans, il faut imaginer dans quelles conditions des chirurgiens ont su faire une amputation et sauver la vie d'un enfant. C'est juste pour illustrer le fait que la médecine suit l'histoire de l'homme avec des évolutions scientifiques que l'on va connaître.

Figure 2 : Une amputation chirurgicale réussie il y a 30 000 ans dans l'île de Borneo.



Donc, évidemment, la médecine s'est développée initialement par l'observation et l'empirisme

... et je voudrais illustrer ce point par deux grandes avancées du 19^{ème} siècle mais totalement du domaine de l'empirisme ; c'est-à-dire que les médecins, les chercheurs qui les ont développés ne comprenaient pas les mécanismes sous-jacents à ce que je vais évoquer dans un instant. Les deux exemples sont **la vaccination** et **le combat contre la fièvre puerpérale**, c'est-à-dire les septicémies qui emportaient les femmes aux détours des accouchements, qui correspondent au début de l'hygiène.



Observation de maladies cutanées
il y a > 2000 ans au Mexique

Figure Covered in Sores
Mexico, Nayarit, 200 BCE–400 CE
Slip-painted ceramic

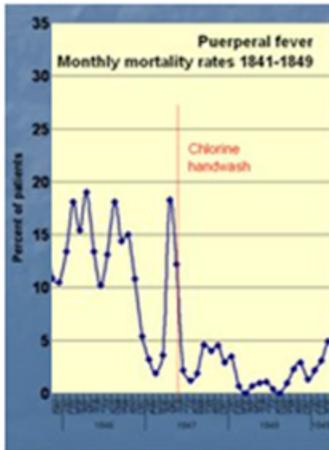
La **vaccination**, elle, date essentiellement de l'ère moderne, de la toute fin du 19^{ème} siècle, avec **Edward Jenner** (Grande-Bretagne) qui vaccine contre la variole à partir d'un virus proche mais, évidemment, Jenner ne sait pas que la variole est provoquée par un virus ; il ne connaît strictement rien au système immunitaire mais d'observations empiriques chez des personnes protégées contre la variole, il déduit qu'en inoculant des lésions de vaccines de vache, on peut protéger contre la variole. Dès cette époque-là, en 1796, vous voyez cette gravure (**figure 3**) : des personnes opposées à la vaccination -j'aurai l'occasion d'y revenir tout à l'heure- se manifestaient et publiaient ce genre de caricature où on voit **Jenner** qui fait boire un breuvage à des personnes sur la gauche ; et les personnes après la vaccination à droite voient des cornes pousser, etc. Enfin, des tas d'horreurs qui sont liés au fait que ce sont des produits issus de vaches qui sont utilisés.



Figure 3 : La vaccination
(Edward Jenner, 1749-1823)

Mais cette avancée est absolument spectaculaire puisqu'entre 1796 et 1980 (185 ans environ), la vaccination a permis d'éradiquer comme vous le savez cette maladie du globe. C'est la première maladie infectieuse qui a été complètement éradiquée et on connaît les progrès de la vaccination ensuite avec **Pasteur** contre la rage en 1880, encore dans une situation où l'immunologie n'est pas connue. Pasteur n'a pas de concept d'immunité mais les progrès ensuite viendront. J'y reviendrai.

Le deuxième exemple d'empirisme concerne la **fièvre puerpérale**, donc ces décès qui survenaient de façons extrêmement fréquentes aux détours d'accouchement. Un médecin austro-hongrois, **Semmelweis**, (dont la statue est à Budapest : à droite sur la **figure 4**), s'est aperçu que -sans connaître encore les bactéries, nous sommes en 1840 à peu près avant Pasteur- si on demandait aux obstétriciens, aux sages-femmes, à l'ensemble des personnes autour des femmes qui accouchaient, de se laver les mains avec une solution chlorée -donc cette observation empirique- il y a une diminution drastique des décès (ce que montre le graphique de gauche sur la (**figure 4**))



Maternité à Vienne

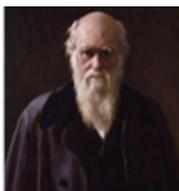


Ignace Philippe Semmelweis (1818-1865)

Figure 4 : Succès de l'empirisme

Pendant 20 ans, les gens ont été sceptiques, n'ont pas cru à ce que disait **Semmelweis** ; pourtant, bien évidemment, il avait raison, il évitait la contamination bactérienne. Encore une fois, il ne connaissait pas les bactéries et il a eu une action majeure de progrès médical.

Donc, si on fait une espèce d'histoire de la médecine extrêmement simplifiée et rapide, de l'observation et de l'empirisme a prévalu de l'aire paléolithique, jusqu'au 19^{ème} siècle en gros. Et à partir de la moitié du 19^{ème} siècle va être fondée -évidemment, je schématise un tout petit peu- disons l'ère moderne de la médecine, notamment à travers l'expérimentation et les bases principales qui ont été développées par un certain nombre de très grands chercheurs que j'évoque très brièvement (**figure 5**) :



Charles Darwin
1809-1882
Théorie de l'évolution



Claude Bernard
1813-1878
Physiologie et expérimentation



Louis Pasteur
1822-1895
Théorie microbienne



Gregor Mendel
1822-1884
Théorie de l'hérédité



Rudolf Virchow
1821-1902
"Omnis cellula e cellula"



Robert Koch
1843-1910
Théorie microbienne

Figure 5 : La naissance des sciences du vivant au 19^{ème} siècle

- **Darwin**, que vous connaissez tous avec la théorie de l'évolution ;
- en dessous de lui, **Gregor Mendel** et la découverte de la génétique, la transmission des caractères des petits poids et cetera. oublié pendant longtemps et redécouvert au début du 20^{ème} siècle ;
- à droite, **Pasteur** et **Koch** pour la théorie microbienne ;
- j'ai déjà fait allusion en bas au milieu **Virchow** en Allemagne, qui comprend que l'unité biologique est la cellule ;
- et puis, je le garde pour la bonne bouche, **Claude Bernard**, qui a développé, comme vous le savez, les méthodes expérimentales qui sont aujourd'hui la base de toute la recherche médicale, la recherche en biologie en général.

Donc, ce sont les grands pionniers de l'aventure moderne où la biologie, la médecine plus précisément, va se fonder sur les sciences progressivement et donc c'est ce que j'appelle dans une 3^{ème} rubrique ici l'approche scientifique qui débute à la fin du 19^{ème} et qui se développe au 20^{ème} siècle et la médecine va bénéficier -je vais vous en montrer brièvement quelques exemples- des autres sciences, des mathématiques plus récemment de l'informatique, de la physique, de la chimie et évidemment des connaissances de biologie.

Un exemple historique 1760 : Bernoulli, qui est un mathématicien français, va faire le premier calcul de probabilité qui est appliqué à la médecine. A l'époque, c'était avant la vaccination par **Jenner** dont je vous ai parlé, on essayait de se protéger contre la variole par la variolisation ; c'est-à-dire qu'on inoculait des croûtes de varioles parce qu'on s'était aperçu que ça pouvait protéger contre la variole mais parfois ça tuait les gens. Donc évidemment, ce n'était pas une approche extrêmement simple. Néanmoins, **Bernoulli** a fait le calcul que l'avantage, la probabilité d'un bénéfice, c'est-à-dire de protéger les personnes contre la mort par cette infection très grave l'emportait beaucoup sur le risque d'en mourir. Ca n'a pas toujours convaincu tout le monde mais c'est la première fois qu'on a fait un calcul statistique pour démontrer l'efficacité d'une pratique médicale.



Figure 6 : Démonstration mathématique (statistique) de l'efficacité de la variolisation (D. BERNOULLI, 1760)

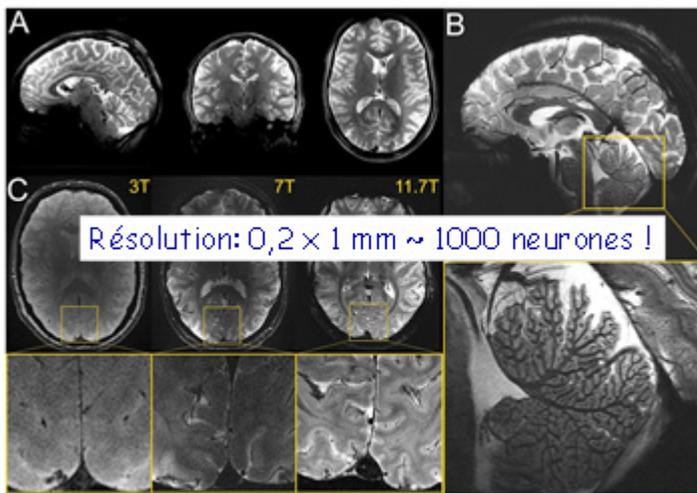
Bien évidemment depuis, c'est devenu la règle d'or et ça se passe 200 ans avant, disons, les années 60 du 20^{ème} siècle où s'est développée la méthodologie très rigoureuse que vous connaissez des essais cliniques randomisés, où on tire au sort contre un placebo et en général, on le fait en double aveugle sans que, ni le médecin ni le patient, ne savent s'ils reçoivent un médicament ou un placebo mais qui est la règle d'or absolue en médecine pour évaluer de nouvelles thérapeutiques quelles qu'elles soient mais le début donc remonte à plus de 200 ans

La physique a joué un rôle important en particulier à travers le développement de l'imagerie. Je pense que, historiquement, la première application, d'ailleurs qui était accidentelle, c'est **Rengen**, à la fin du 19^{ème} siècle avec ses célèbres photos -on dit que c'est son épouse, en fait ce n'était pas son épouse-. Ce cliché accidentel, qui montre les os de la main d'une personne obtenu donc par les rayons X, est le début de la radiographie qui a connu les développements que vous connaissez tous. Mais ça (photo), c'est 1895...

Du « Rontgenogramme » (1895) à ...



...et 2024, c'est ça (figure 7). C'est un progrès fulgurant. Ici, c'est une application très récente -qui vient d'être faite au Commissariat à l'Energie Atomique (CEA) en France, publiée ces jours-ci- de développement des techniques d'IRM (donc d'image par résonance magnétique) fondé sur les principes de la RMN (la résonance magnétique nucléaire) et en utilisant des éléments extrêmement puissants : 11,7 Tesla, ce qui est tout à fait extraordinaire. On peut obtenir des images du cerveau d'une très grande finesse.



N Boulant, D Le Bihan, CEA, 2024

Figure 7 : L'imagerie par résonance magnétique 11,7 Tesla du cerveau

Sur cette figure, il y a plusieurs images mais si on prend l'image du milieu, et -peut-être ça ne passe pas très bien- on compare le niveau de résolution obtenu avec une machine qui est de 3 Tesla contre 7 et maintenant 11,7, on devine peut-être mieux qu'on le voit, et avec des grossissements en bas, les détails très fins du cerveau que l'on peut maintenant analyser ; et si vous regardez l'image de droite, dérivée de cette coupe sagittale, le cervelet, on arrive à voir de façon extrêmement détaillée l'arborescence de l'ensemble de la structure du cervelet, ce qui est tout à fait époustouflant. Et il faut savoir que cette technique d'IRM, telle qu'elle est développée aujourd'hui par l'équipe de **Le Bihan**, le niveau de résolution de ces images est de 0,2 mm en largeur, 1mm en profondeur, ce qui correspond environ à 1000 neurones ; c'est-à-dire qu'on peut voir un ensemble de 1000 neurones. Il est évident que l'application de cette technique sera extrêmement intéressante pour analyser beaucoup de situations de maladies neurologiques pour lesquelles, aujourd'hui, nous sommes encore démunis.

J'avance dans mon parcours. Un mélange d'imagerie et d'applications de l'informatique et d'intelligence artificielle permet d'obtenir des images très précises qui aident beaucoup les chirurgiens, que ce soit pour le cerveau, l'œil, à droite le foie. Les combinaisons d'analyse d'image et de numérique, d'intelligence artificielle, constituent une aide absolument fantastique au chirurgien pour pouvoir opérer dans les meilleures conditions et de façon précise et sûre.

J'ai parlé d'imagerie à l'échelle des organismes ou d'un organe, le cerveau, le foie, mais en parallèle, sont survenus des progrès tout à fait époustouflants que je vais brièvement évoquer cette fois-ci à l'échelle de l'infiniment petit, mais très important en médecine, qui sont l'analyse des molécules biologiques. Là, on peut dire que les premières avancées sont relativement récentes.

1958 : **John Kendrew** en Grande-Bretagne, en utilisant la diffraction des rayons X, obtient cette image de la myoglobine -c'est la protéine principale qui est dans nos muscles, qui donne l'aspect rouge à nos muscles- qui permet d'avoir une idée de comment cette molécule est structurée. C'était un progrès fantastique fondé donc sur l'utilisation de la physique et de la façon dont les rayonnements étaient diffractés par les molécules. Et aujourd'hui, on en est là, c'est-à-dire une analyse extrêmement fine en trois dimensions de toutes sortes de protéines en combinant les techniques d'imagerie et l'intelligence artificielle. Je ne veux pas entrer dans les détails de ce qui est montré ici (**figure 8**) mais on peut prédire -avec notamment un logiciel qui s'appelle « **AlphaFold** »- la structure des protéines à partir de leurs séquences en acides aminés.

Ici (**figure 8**), ce sont les images obtenues d'un ensemble de molécules qui sont impliquées dans ce que l'on appelle les « pores nucléaires », les communications entre le noyau et le cytoplasme d'une cellule. Ceci est très important pour le développement de nouveaux médicaments parce que l'on peut imager l'interaction entre une molécule chimique ou un autre type de molécule et une molécule biologique et voir comment elles interagissent, comment elle peut l'inhiber et cetera. Ce sont des outils très puissants et sachez que -et encore cette diapositive n'est pas tout à fait

à jour- cette technique a permis aujourd’hui de modéliser plus de 200 millions de protéines, pas toutes humaines (nous n’avons pas 200 millions de protéines dans notre corps), différentes, de toutes sortes d’organismes vivants. Donc, c’est une avancée majeure.

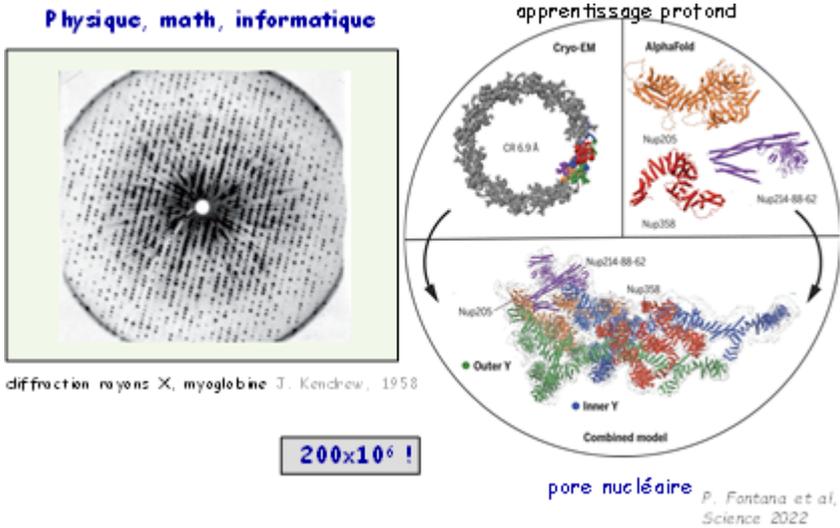
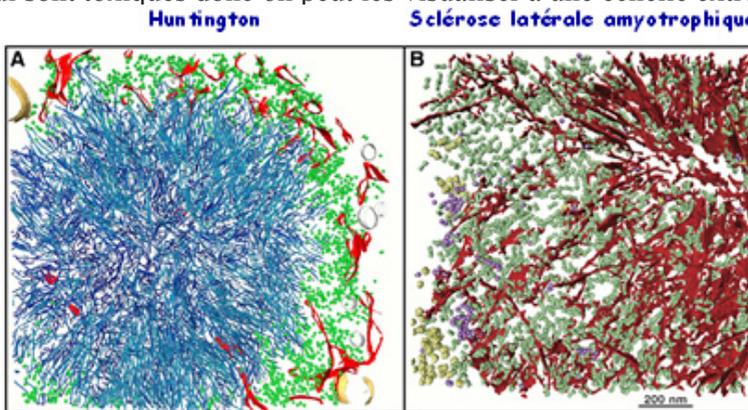


Figure 8 : A l’échelle microscopique : AlphaFold, la prédiction de la structure 3D des protéines

Pour illustrer ce propos, en utilisant par exemple une technique aujourd’hui dite de **Tomocryomicroscopie électronique** -à une échelle extrêmement fine de microscopie électronique-, on peut visualiser des images pathologiques : ici (**figure 9**), ce sont des agrégats de protéines dans le cerveau à gauche, dans la maladie de Huntington, qui est une maladie génétique, et à droite dans la Sclérose latérale amyotrophique, maladie de Charco, maladie neuro-dégénérative. On sait que ce sont ces agrégats de fibres qui sont toxiques donc on peut les visualiser à une échelle extrêmement fine.



Visualisation d’agrégats neurotoxiques

W. Baumeister, Cell 2022

Figure 9 : Tomocryomicroscopie électronique

Voilà pour ce petit parcours concernant la physique, l'utilisation de la physique associée aux mathématiques et l'informatique en médecine.

La chimie, ça va sans dire, est majeure avec le développement d'un grand nombre de médicaments -je n'y reviens pas- mais je voudrais parler un petit peu plus de biologie. La biologie, dans un premier temps -disons après la Seconde Guerre mondiale-, a été essentiellement réductionniste : on a étudié un petit nombre de molécules, un processus de façon la plus simple possible. On a essayé de simplifier la complexité du vivant et, de temps en temps, cela a été fructueux. Cela a été fructueux parce qu'on a pris connaissance des molécules essentielles du vivant que vous connaissez : l'ADN, l'ARN messager qui transmet l'information génétique du noyau vers le cytoplasme, donc vers le bas de cette image (**figure10**) où sont synthétisés les protéines au niveau de petites usines qu'on appelle les ribosomes.

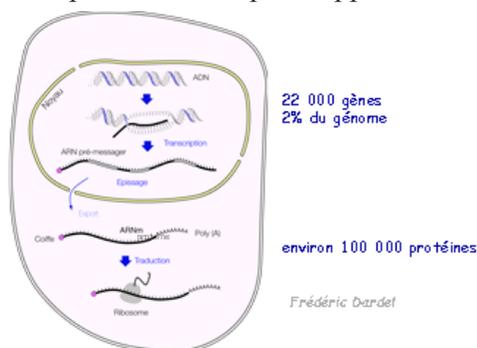


Figure 10 : L'ADN, vecteur de l'informatique génétique

Donc la connaissance de ce système -ça débute dans les années 50 et ça s'est développé bien sûr ensuite à la fin du 20^{ème} siècle et encore aujourd'hui- est une base essentielle de nouvelles thérapeutiques -j'aurai l'occasion d'y revenir- et on sait que nous avons dans notre génome, dans notre ADN -2 m de long si on le dépliait à partir d'une seule cellule- 22000 gènes qui codent pour une centaine de milliers de protéines -un gène peut permettre de fabriquer plus qu'une protéine contrairement à ce qu'on croyait dans le temps-. Donc c'est une base de connaissance biologique qui révolutionne la médecine.

Par exemple, vous avez les lettres du code génétique (**figure 11**). Je me permets de vous rappeler que l'ADN est composée de séquences de nucléotides où il y a des sucres, des phosphates et des bases dites pyrimidiques ou puriques qui peuvent être lues et copiés par les ARN messagers et qui, ensuite, permettent la fabrication des protéines. Je n'entre pas dans les détails et ils forment des mots de trois lettres qui codent pour des acides aminés. Donc les peptides constituant des protéines -vous avez un exemple ici : Méthionine, Asparagine et cetera-, ce sont les noms des acides aminés-.

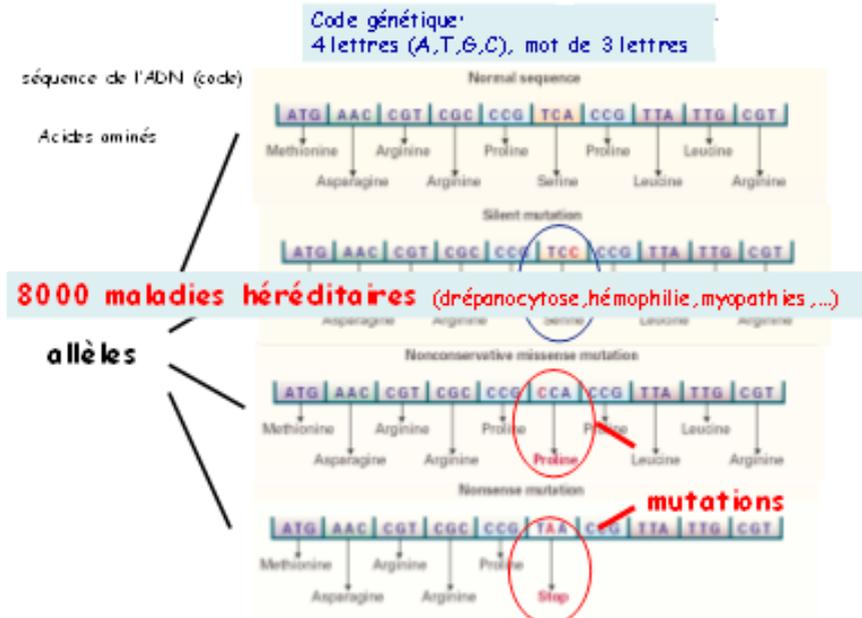


Figure 11 : Les variations des gènes, les allèles et les mutations

Il peut y avoir des variations dans le génome : aujourd'hui, on peut séquencer, comme vous le savez, très précisément, très rapidement, tout notre génome, aussi celui d'autres espèces vivantes. Donc on peut trouver des variations, par exemple dans la ligne du dessous : vous voyez que pour un codon comme on l'appelle, l'ensemble de trois lettres TCA est modifié en TCC ; dans ce cas-là, c'est une variation muette, c'est-à-dire, que le code soit TCA ou TCC, le produit sera toujours une sérine donc pas d'effet, pas de conséquence biologique ; mais par contre, on peut avoir une autre modification où TCA devient CCA par erreur de copie par exemple, et au lieu d'avoir l'acide aminé **Sérine**, vous pouvez voir en rouge, on a l'acide aminée **Proline**. La protéine sera différente et éventuellement fonctionnera moins bien ou sera instable et on peut être dans une situation de maladie ou, pire encore, on peut avoir le codon TAA qui donne à la machinerie de synthèse des protéines un ordre d'arrêt (**Stop**). Donc le produit sera tronqué, protéine toute petite, plus petite protéine anormale et qui peut être source de maladie. Et c'est la base notamment de chacune de ces variations : on appelle ça des allèles ; ce sont la base des maladies génétiques qui ont été l'objet d'un grand nombre d'efforts de recherche depuis que l'on a cette connaissance du génome et cette capacité de séquençage depuis 40, 50 ans. Et aujourd'hui, on connaît à peu près 8000 maladies génétiques causées par une seule modification du génome. Ce sont toutes des maladies rares mais pas forcément extrêmement rare (pensons aux anémies comme la Thalacémie, la Drépanocytose) mais il y a toutes sortes de maladies, les maladies neuromusculaires, l'hémophilie, l'hémopathie, les déficits immunitaires, etc. Donc c'est un ensemble de connaissances qui est acquis et qui a été acquis récemment : un grand progrès diagnostic, pas encore assez souvent un progrès thérapeutique mais c'est une voie importante.

Je voudrais aussi illustrer le fait que ces modifications génétiques sont aussi la cause d'autres maladies, pas uniquement des maladies héréditaires aussi des maladies acquises des cancers. C'est le premier exemple que je vais vous indiquer dans un instant, où on a montré comment une mutation d'un gène, une modification de gène plus exactement, est la cause d'un cancer, en l'occurrence de ce que l'on appelle la **leucémie myéloïde chronique**, qui est une forme relativement fréquente de leucémie chez l'adulte. Et vous allez voir, parce que c'est un magnifique résultat qui date d'il y a maintenant 25 ans, que la compréhension de l'anomalie génétique a débouché sur un traitement : c'est le début de ce qu'on appelle aujourd'hui la **médecine de précision**.

Alors de quoi s'agit-il ?

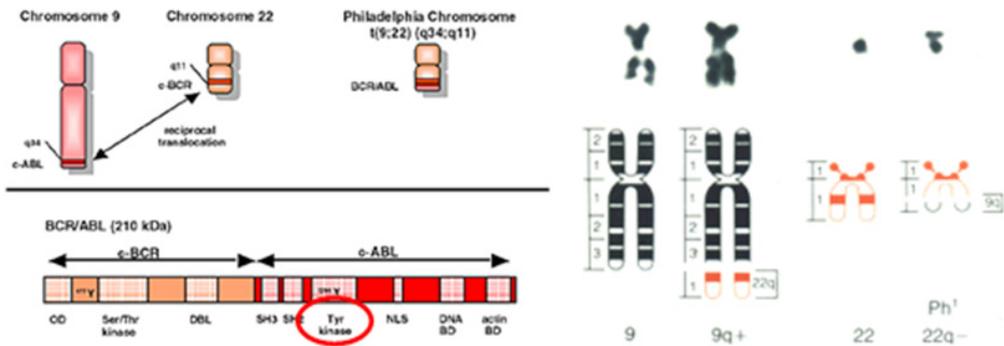


Figure 12 : Exemple de la leucémie myéloïde chronique

Vous avez ici (**figure 12**) à gauche, en haut à gauche- je ne sais pas si vous voyez bien la flèche- mais le chromosome 9 et le chromosome 22 (comme vous le savez que nous avons 22 paires de chromosomes plus les chromosomes sexuels). Et en fait, dans des globules blancs, dans cette maladie, il se passe une cassure de ces chromosomes anormale et les chromosomes fusionnent (on a l'image, en haut à droite, des caryotypes) si bien qu'il y a un morceau de gène qui est accolé à un morceau d'un autre gène. Donc on a un gène artificiel hybride qui est présent ; il est schématisé sous le nom de BCR-ABL, -peu importe les détails- et ce gène nouveau, anormal, va permettre de fabriquer en permanence une enzyme qui n'est pas présente physiologiquement et qui est complètement dérégulée ; elle est exprimée en permanence et c'est cette enzyme qui provoque le cancer. Ce qui était très intéressant, c'est que quand ceci a été compris, ça a permis à des chercheurs, à partir de ce gène fusionné, de développer des médicaments chimiques qui inhibent l'action de cette enzyme et ainsi, depuis l'an 2000 environ, on peut mettre les malades en rémission alors qu'au préalable, on n'était pas capable de le faire. Donc c'est un superbe exemple, le premier. Il y en a eu bien d'autres depuis où la compréhension d'anomalies de gènes, -ici acquise, ce n'est pas une maladie héréditaire, c'est un cancer- la description de ce qui se passe, permet enfin d'obtenir une thérapeutique efficace. C'est un progrès médical évidemment tout à fait significatif.

Alors, jusqu'ici, j'ai parlé d'approche réductionniste, typiquement les maladies génétiques, ou une anomalie d'un gène responsable d'une maladie. C'est une situation relativement simple puisqu'une petite anomalie -ça peut être juste une base du code de l'ADN- provoque une maladie. Mais en fait, notre biologie est beaucoup plus complexe et, dans un grand nombre de maladies, on est obligé d'aller plus en avant pour essayer de comprendre ce qu'il se passe.

Limites de l'approche réductionniste : la complexité du vivant et de l'homme

Donc la complexité du vivant humain, il faut l'évoquer avec quelques chiffres : 22000 gènes (je l'ai déjà évoqué). Plusieurs milliers d'entre eux sont, à un temps t, exprimés, c'est-à-dire donnent de l'ARN messenger, donnent une protéine au sein d'une cellule. Si vous prenez un globule blanc par exemple, un neurone, ou une autre cellule du corps, il y a 5 à 6000 gènes en action, à un temps t. Vous imaginez la complexité et les interactions ?

Il y a dans le génome beaucoup d'éléments qui régulent l'expression des gènes, qui font que l'ARN messenger est présent ou n'est pas présent ; on en compte environ 1 million d'éléments régulateurs. Vous imaginez le niveau de complexité ?

Parmi les ARN, j'ai parlé tout à l'heure d'ARN messenger mais, à côté des ARN messenger, il y a toutes sortes d'autres ARN qui régulent le fonctionnement des protéines ou des ARN eux-mêmes et c'est d'ailleurs une nouvelle classe thérapeutique qui apparaît et dont je dirais un mot, s'il y a le temps.

Tout cela, il en résulte plus de 100 000 protéines différentes : c'est considérable ! Il y a dans notre corps de l'ordre de 3000 milliards de cellules -c'est évidemment très important- qui se classent schématiquement : 200 types cellulaires différents. Nous avons des bactéries dans notre intestin, à la surface de notre peau, en très grand nombre, avec lesquelles nous cohabitons, des virus qui sont présents dans notre corps sans qu'on soit malade.

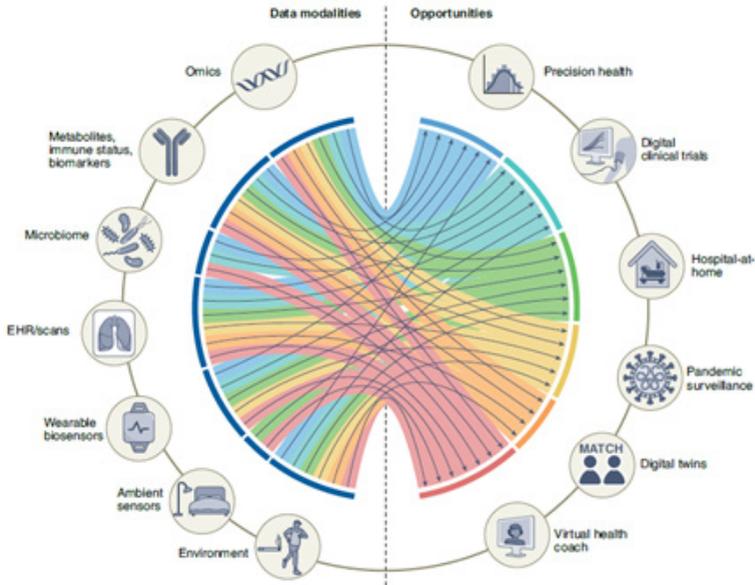
Et l'échelle de temps ? Nous vivons, quand les choses se passent bien, plus de 80 années donc tous ces éléments de complexité de toutes les petites pièces du puzzle qu'il faut analyser au cours du temps rendent compte des difficultés à bien comprendre la physiologie et donc la pathologie d'un grand nombre de maladies. Et puis, il faut encore ajouter le comportement humain, qui fait qu'on fume ou on ne fume pas, on boit de l'alcool ou on ne boit pas d'alcool, on fait de l'exercice physique ou pas, les pollutions qui, évidemment, rendent compte de modifications importantes du fonctionnement de notre corps.

Comment apprécier cette complexité, la quantifier ? Vers une approche systémique.

Peut-on aller vers une approche qui n'est plus réductionniste mais systémique, essayer d'avoir une vision globale du fonctionnement au moins d'un organe, idéalement du corps ? C'est évidemment extrêmement compliqué mais on s'en approche progressivement. Je le dirais, dans la dernière étape de ce parcours, enfin l'avant-dernière étape de ce parcours, avec une tentative d'approche de maladies complexes, néanmoins de façon précise, et qui a recours essentiellement à essayer d'intégrer un très grand nombre de données.

Intégration des données individuelles : imagerie, anatomopathologie, « omics »

Je vais l'illustrer dans un instant, que ce soit pour un patient donné, l'imagerie qu'on peut générer (on en a parlé tout à l'heure) de données biologiques, de biopsie (s'il y a un processus pathologique qui l'implique), etc., ce qu'on appelle dans le jargon aujourd'hui les **omics**, c'est-à-dire la séquence du génome mais aussi des ARN, de protéines, de lipides. On peut additionner un très grand nombre d'informations et donc ce schéma (**figure 13**), qui est un tout petit peu futuriste, évoque cette idée même si on n'y est pas tout à fait.



J.N. Acosta et al, Nature Medicine 2022

Figure 13 : Intelligence artificielle en médecine

On peut, pour un individu donné, avoir les données **Omics** dont je viens de parler: si je pars de façon opposée à l'aiguille d'une montre, de la gauche vers la droite, on peut avoir des données métaboliques, des données sur les microbes présents au niveau de l'intestin, des données d'imagerie, des données régénérées par des systèmes de montres par exemple, qui enregistrent en permanence le rythme cardiaque, l'électrocardiogramme etc. Donc, on peut avoir des informations à distance sur les personnes, avoir des appréciations de l'environnement dans lequel vivent ces personnes. Et puis à droite, ce qu'on peut essayer de faire, y compris des reproductions virtuelles d'un malade donné par les techniques informatiques et toutes sortes d'autres choses. Nous n'y sommes pas mais il est possible d'envisager, même si ça pose un certain nombre de questions pratiques et éthiques, de recueillir pour un individu donné ou une population donnée un très grand nombre d'informations sur sa santé qui permettront de mieux comprendre et d'élaborer des approches, soit de prévention, soit de thérapeutique.

Médicaments chimiques/ « drug discovery »

Alors, une étape de plus dans les nouvelles thérapeutiques : aujourd’hui, les nouvelles molécules chimiques, les médicaments classiques, se font beaucoup moins par empirisme, comme ce fut par le passé (pensons à l’aspirine ou à la digitale, même pour le cœur, il y a très longtemps) et vont vers les approches de précision fondées notamment sur les types d’imageries moléculaires que je vous ai montrées tout à l’heure.

Biothérapie : anticorps

Mais il n’y a pas que les molécules chimiques ; il y a un développement depuis 40 ans tout à fait spectaculaire, ce qu’on appelle les **biothérapies** : c’est-à-dire que les médicaments ne sont plus des molécules chimiques enfin ce sont toujours des molécules chimiques mais des molécules chimiques dérivées du vivant.

Un exemple parmi les plus flagrants, ce sont les anticorps.

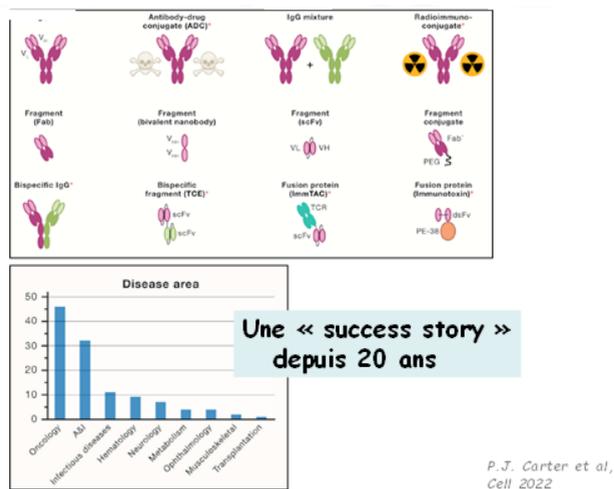


Figure 14 : Les anticorps médicaments (antibiothérapie)

Vous avez ici (**figure 14**) différentes combinaisons possibles d’anticorps qui vont se fixer -si on l’injecte à un patient- sur une molécule donnée, la neutraliser, empêcher une action pathologique.

On peut même essayer -maintenant, c’est un développement très intéressant dans le domaine du cancer- de cibler une cellule cancéreuse en ajoutant à l’anticorps une molécule chimique, une chimiothérapie qui va détruire spécifiquement, dans la mesure du possible, la cellule cancéreuse en limitant les effets secondaires. Ce sont des approches très intéressantes et c’est, comme je l’ai écrit ici, une « success story » ; parce que, depuis au moins 20 ans, des dizaines et des dizaines d’anticorps médicaments ont été développés, par exemple pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l’intestin, des maladies inflammatoires de la peau et bien d’autres, des cancers... Vous voyez ici (diagramme de la figure 14) le nombre de maladies par rubrique : la première, c’est l’oncologie, les cancers puis les maladies auto-immunes, etc. que l’on peut traiter aujourd’hui avec des anticorps. Donc c’est une avancée tout à fait spectaculaire et qui est loin d’être finie.

Thérapie par les cellules

Si je poursuis mon petit parcours, on peut aussi commencer à traiter avec des cellules même si on est moins avancé dans ce domaine et puis, avec l'ADN et l'ARN dont je vous ai parlés tout à l'heure brièvement. Aujourd'hui, il y a des avancées dans ce domaine. Je vais m'y arrêter un tout petit instant.

Thérapie par l'ADN (thérapie génique)

Il se trouve que, pour ce qui est de l'ADN, ça a été mon domaine de recherche avec la thérapie génique où le principe s'adresse essentiellement à des maladies génétiques mais pas exclusivement.

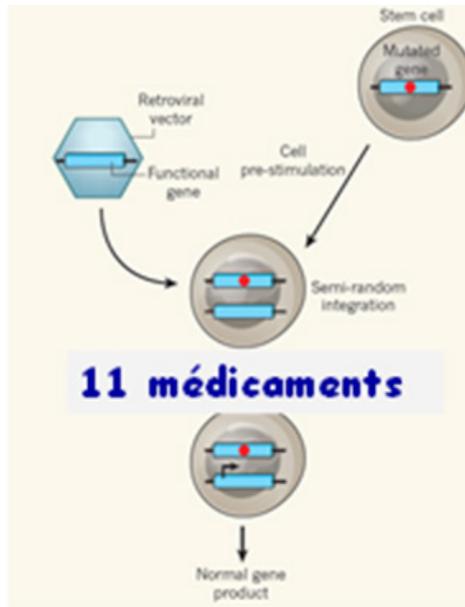


Figure 15 : La thérapie génique

Imaginons, vous avez en haut (**figure 15**) une cellule avec un point rouge. Le point rouge représente une mutation telle que je vous ai montrée tout à l'heure, donc une anomalie d'un gène qui fait qu'il ne fabrique pas bien une protéine donnée -mettons l'adépanocytose avec une anomalie de l'hémoglobine- et les conséquences de la maladie. Donc l'idée, c'est d'apporter avec un virus -c'est le petit hexagone schématique sur la gauche- un gène normal sans la mutation, le faire rentrer dans la cellule, qu'il soit présent dans le génome ou à côté du génome, et qui permette ainsi de corriger l'anomalie. Ca s'est fait notamment pour l'adépanocytose et aujourd'hui, pour une vingtaine de maladies génétiques, des déficits immunitaires (je vais vous en montrer un exemple), des maladies du sang donc l'adépanocytose, des maladies de la peau, des maladies de l'œil (des cécités apparaissent), des maladies du métabolisme, des maladies du système nerveux ; et le même système est aujourd'hui aussi utilisé en oncologie, pour traiter certaines formes de leucémie avec ce qu'on appelle les cellules CAR-T (ce sont des lymphocytes T, catégorie globules blancs, génétiquement modifiés pour combattre, pour détruire des cellules cancéreuses).

Donc, pour illustrer ce propos et ceci a généré à ce jour 11 médicaments qui sont disponibles (je vais revenir tout à l'heure sur leur disponibilité qui pose problème), un exemple qui est lié aux travaux que nous avons menés, qui concernent les cellules sanguines.

La figure 16 représente ce qui se passe dans la moelle osseuse, c'est-à-dire l'usine à fabriquer toutes les cellules sanguines, les globules blancs comme les lymphocytes.

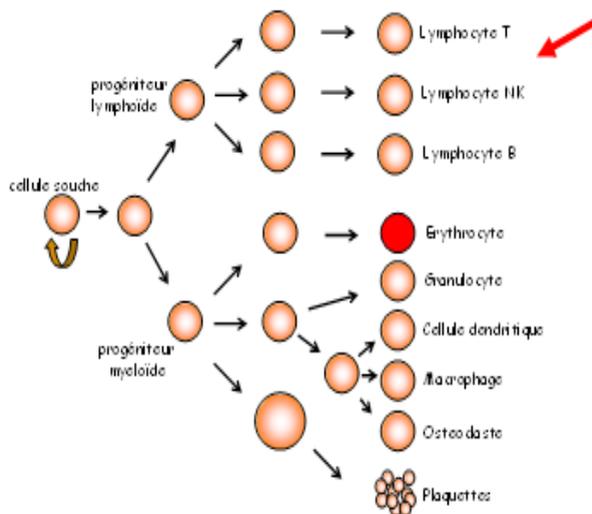


Figure 16 : Hématopoïèse (moelle osseuse)

C'est ceux-là qui nous intéressent dans la maladie en question, là où il y a la flèche rouge mais aussi les globules rouges (en rouge, les polynucléaires, les plaquettes, etc). Donc, en l'occurrence, il y a une maladie génétique rare où ce qui est en haut a disparu, ou bien n'a jamais existé, parce que les lymphocytes T et une autre catégorie de lymphocytes ne sont pas normalement produits. C'est une maladie très grave : on ne peut pas vivre sans lymphocytes T pour se défendre contre les infections et ces nourrissons meurent dans les premiers mois de vie du fait de cette déficience.

Le premier exemple qui a été développé en terme de thérapie génique, maladie héréditaire liée au chromosome X comme l'hémophilie par exemple, qui est transmise par les femmes et qui atteint les garçons ; ces garçons ont cette pathologie et en l'absence de traitement décèdent rapidement. Depuis le début des années 90, on a identifié le gène responsable de cette maladie et l'idée a été d'introduire le gène en question ; normal cette fois-ci sans bien sûr la mutation dans les cellules à gauche (**figure 17**) qu'on appelle les cellules souches, qui permettent de fabriquer toutes les cellules de la moelle osseuse et du sang pour corriger la maladie.

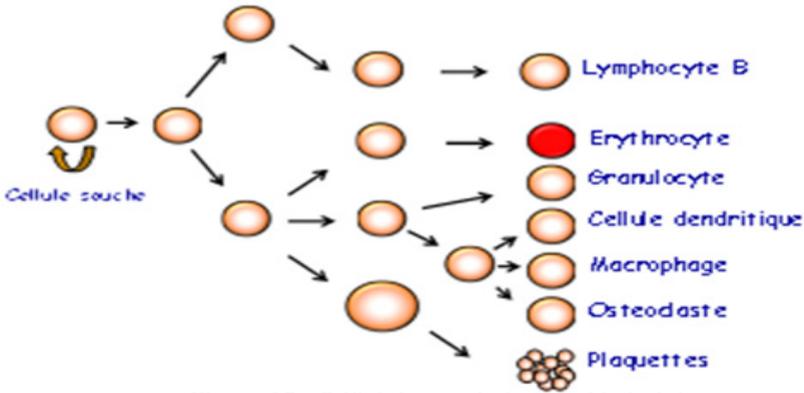


Figure 17 : Déficit immunitaire combiné sévère

Donc c'est quelque chose qui s'est fait : nous avons fait, avec mes collègues Marina Kavazzana et Salima Hacein-Bey-Abina, tout à fait la fin des années 90 où, à partir de la moelle osseuse de l'enfant, on prélève des cellules, on les cultive, on les infecte au laboratoire avec un virus particulier qu'on appelle un rétrovirus et on réinjecte les cellules aux patients. Donc ça donne ceci à l'échelle moléculaire et cellulaire (**figure 18**) : il y a le petit virus imagé avec ses petites pointes qui contient le gène thérapeutique ; le gène pénètre, il peut s'insérer dans un chromosome ; la protéine produite et la fonction restaurée.

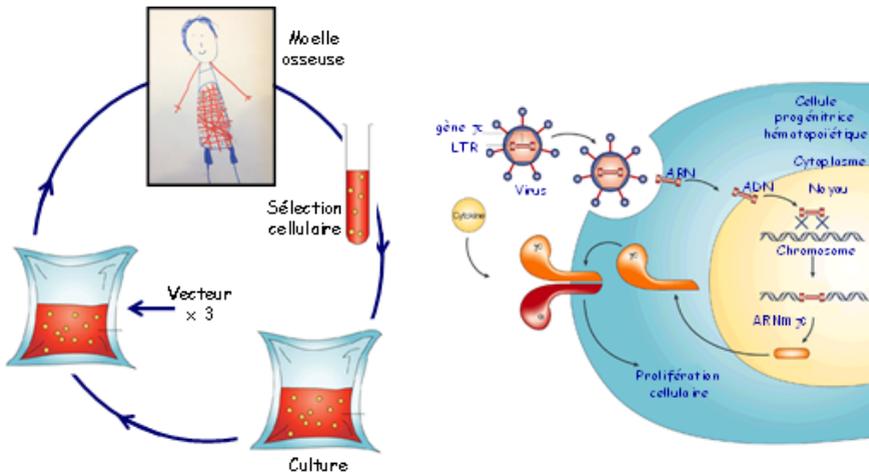


Figure 18 : Thérapie génique du DICS lié à l'X

De fait, ça a marché puisque schématiquement (évidemment, c'est une simplification : **figure 19**), en introduisant ce gène (le petit rectangle bleu) dans des cellules souches, on a pu restaurer la fabrication des lymphocytes.

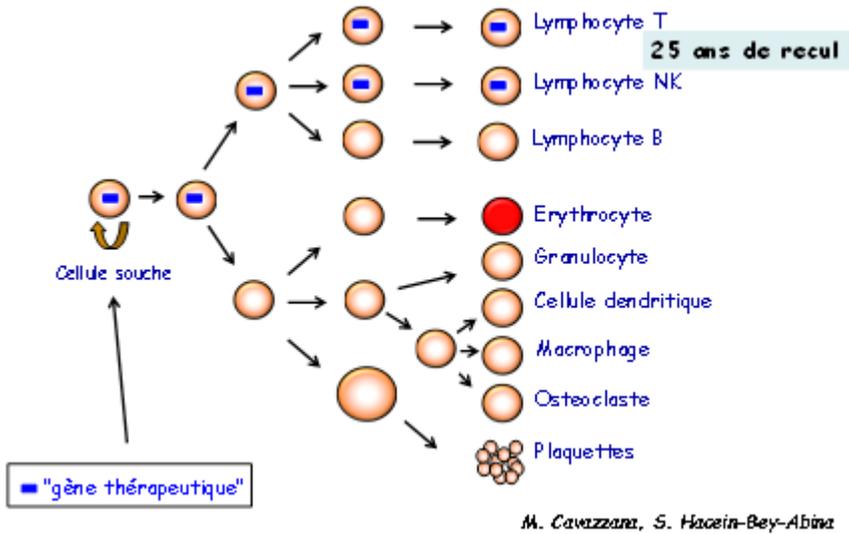


Figure 19 : Thérapie génique du DICS-XI

Maintenant, il y a 25 ans de recul ; les enfants traités à l'époque vont toujours bien. Ce sont aujourd'hui des jeunes adultes et donc ce procédé est utilisé pour un certain nombre de maladies génétiques.

Est-ce qu'on peut aller plus loin ? La réponse est probablement oui, mais elle est encore à démontrer; c'est-à-dire qu'au lieu de faire ce qui a été fait jusque-là -qui correspond à la partie gauche de la diapositive où on apporte une copie normale du gène et qui se met quelque part dans le noyau de la cellule mais sans qu'on le contrôle-, on pourrait faire mieux mais c'est plus difficile (**figure 20**) : c'est le schéma de droite où, c'est en gros, de la chirurgie de gène.

L'idée, c'est qu'on va exciser la zone du gène muté et on va la remplacer par une séquence normale ; donc c'est vraiment à l'échelle moléculaire de la chirurgie, une chirurgie de précision. Evidemment pour ça, il faut apporter une enzyme -on va voir dans un instant- qui coupe l'ADN pour permettre cette chirurgie et puis la séquence qui va être intégrée.

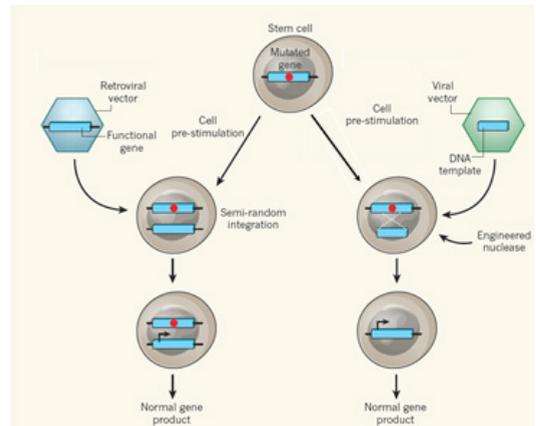
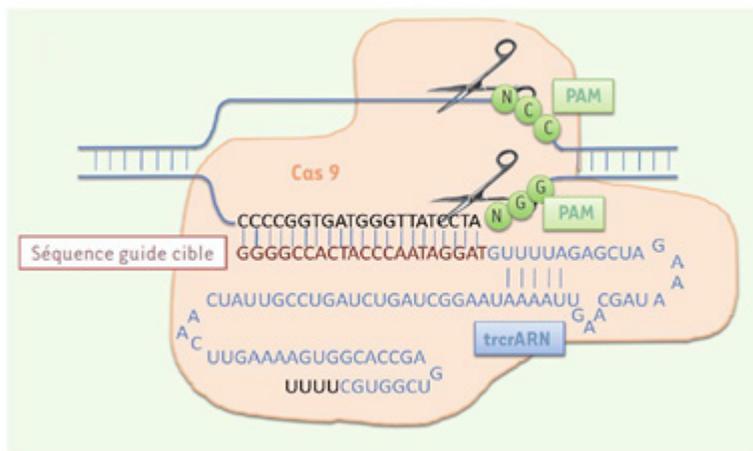


Figure 20 : De la thérapie génique classique à la « chirurgie du gène »

Alors, les espoirs réels autour de cette nouvelle étape de la thérapie génique repose sur ce système qui est maintenant bien connu, dit CRISPR-Cas9, qui sont en fait des molécules qui sont des ciseaux très précis qui savent couper l'ADN (**figure 21**).



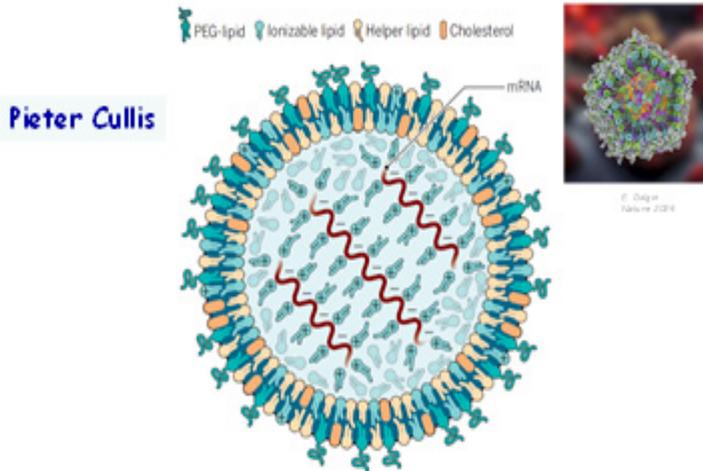
H. Gijzenkantz, Med Sci, 2014

Figure 21 : Ingénierie génomique par CRISPR-Cas9. Les « ciseaux moléculaires »

Donc, en orange, l'espèce d'image orange qui correspond à l'enzyme qui coupe l'ADN s'appelle Cas 9. Vous avez l'ADN en horizontal en noir et les ciseaux donc c'est l'action de Cas9 qui est guidée vers une région très précise du génome par une séquence d'ARN qui est la séquence guide cible qui est complémentaire des bases nucléotidiques de l'ADN et qui permet donc de faire en sorte que les ciseaux aillent exactement où on veut. Quand ça se passe bien donc, on coupe exactement au bon endroit et après, on peut remplacer.

Donc l'idée est très intéressante ; elle n'est pas tout à fait au point aujourd'hui et, à vrai dire, je ne vais pas entrer dans trop de détails. Ce système est imprécis, c'est-à-dire que, malgré le fait qu'il y a un guide d'ARN qui fait que la coupure doit se faire à un endroit très précis, il y a quand même des anomalies du génome qui surviennent. Donc on ne pourra pas utiliser cette technique ainsi et il faudra évoluer vers d'autres techniques qui sont schématisées en dessous, sur lesquelles je ne vais pas insister mais qui sont l'effort de recherche aujourd'hui pour faire en sorte qu'on soit extrêmement précis dans la façon de modifier le génome. On n'y est pas tout à fait mais probablement pas très loin.

Alors une étape : l'ARN. Je ne peux pas évoquer le vaccin contre le Covid, qui a été une avancée extraordinaire, fruit de 60 années de recherche sur les ARN, sans parler des chercheurs, notamment un chercheur canadien, **Pieter Cullis**, qui a développé des toutes petites boules de graisse (en science, on dira des nanoparticules lipidiques très particulières) dans lesquelles sont insérées les molécules d'ARN (**figure 22**). Les vaccins ont pu ainsi se développer avec le succès que l'on connaît.



E. Dolgin, Science 2022

Figure 22 : Les nanocapsules pour injecter de l'ARN

On estime que grâce à ce type de vaccin et quelques autres, mais surtout ceux là, dans le monde entier, environ 20 millions de personnes ont eu leur vie épargnée, ne sont pas morts de la Covid parce qu'ils ont reçu ce vaccin (**figure 23**).

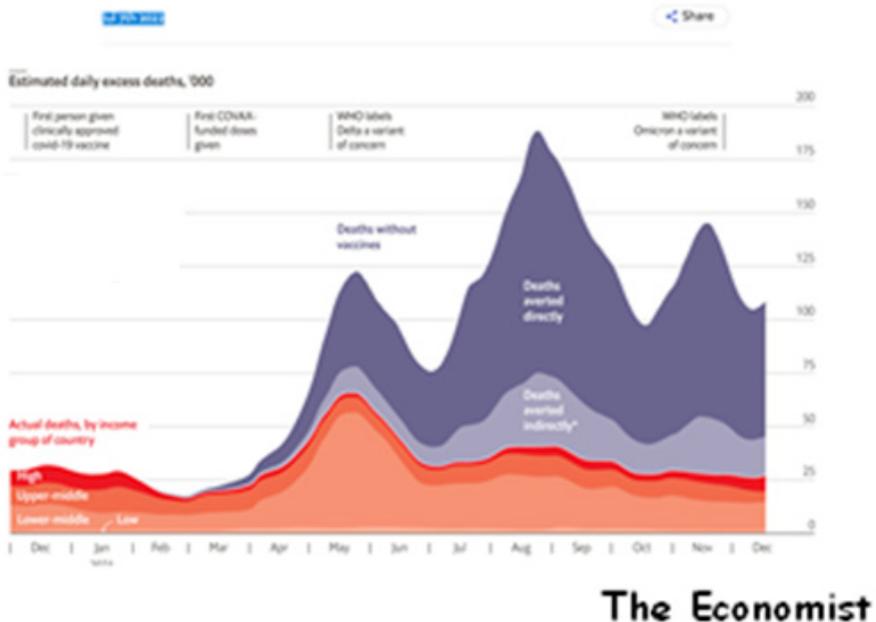
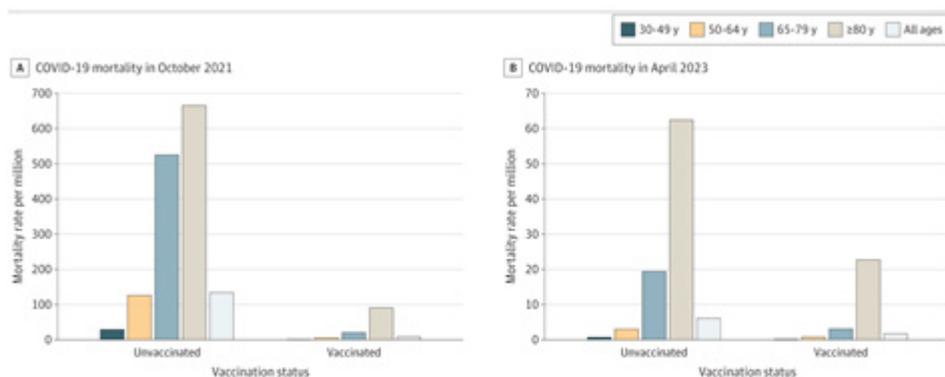


Figure 23 : 20 millions de vies sauvées en 2021

Donc c'est une très grande avancée de la recherche scientifique et qui, à mon avis, réconcilie d'ailleurs deux aspects importants de la médecine : la médecine biologique,

les biotechnologies (c'est typiquement ce qui se passe ici) et les notions de santé publique où on a besoin d'agir sur un grand nombre de personnes mais, c'est ici vraiment la science au service de la santé publique et au bénéfice de la population.

Ici (**figure 24**), ce sont les mêmes données aux États-Unis : vous avez à chaque fois à gauche les non vaccinés, à droite les vaccinés, par classe d'âge, et vous voyez que chez les sujets vaccinés, il y a beaucoup moins de décès en octobre 21 qu'en avril 23. Les données sont tout-à-fait claires.



P. Marks et al.
JAMA 2024

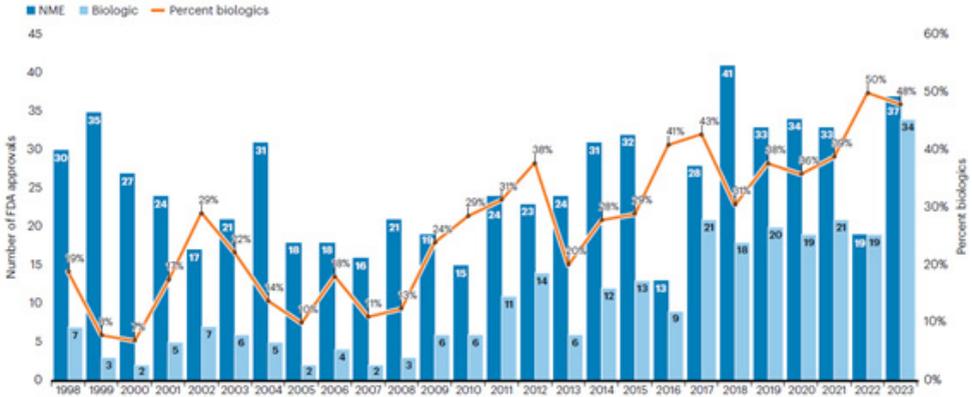
Figure 24 : Mortalité liée au Covid et vaccination (US)

Je voudrais juste évoquer un instant cette évolution très significative de la recherche médicamenteuse et du développement des médicaments : ce sont les statistiques des médicaments approuvés aux États-Unis entre 1998 et 2023.

Vous voyez (**figure 25**) deux colonnes : une colonne bleu-sombre, une bleu-claire. La colonne bleu-sombre, ce sont les molécules chimiques, les médicaments classiques ; la bleu-claire, ce sont les biothérapies, les anticorps thérapies géniques etc.

Vous voyez l'évolution qui est marquée par la courbe rouge : en 2023, il y a eu autant de médicaments qui sont des biothérapies qui sont devenus qui sont approuvés, donc qui sont « délivrables », que de molécules chimiques que nouveau médicaments chimiques. C'est une évolution considérable qui va probablement se poursuivre ou progressivement même s'il y a toujours des molécules chimiques nouvelles intéressantes nouveaux médicaments intéressants il y a ces biothérapies qui pour un grand nombre de pathologies sont de valeur alors c'est bien gentil de dire tout ça ce qui pourrait donner presque une image entre guillemets triomphante de la médecine et, bien sûr, vous le savez, on en est loin.

Etats unis



M. Senior,
Nature Biotechnology 2024

Figure 25 : La place des biothérapies dans les nouveaux médicaments

Les défis de la médecine

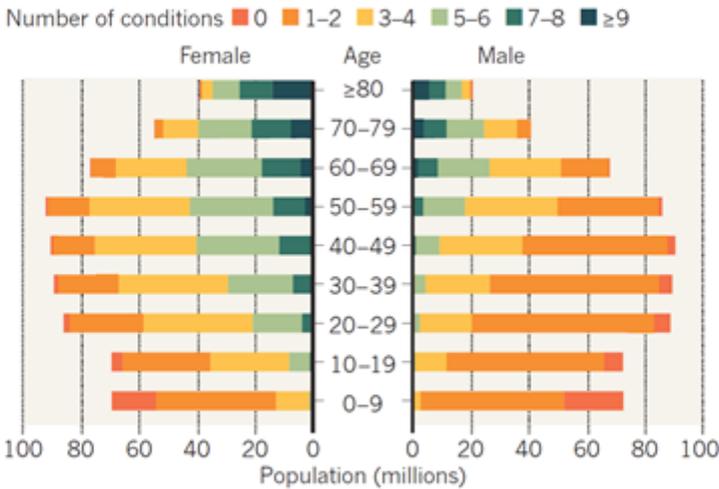
La médecine se heurte à un très grand nombre de défis dont je présente les principaux :

- La santé mentale qui est aujourd'hui malheureusement un grand absent de la recherche médicale parce que nous ne comprenons pas bien les bases des maladies psychiatriques qui touchent pourtant malheureusement beaucoup de personnes, des enfants et des adultes ;
- Les maladies dégénératives liés à l'âge, en particulier les maladies neuro-dégénératives, les pertes sensorielles, la vision, l'audition chez les personnes âgées sont difficiles à prendre en charge ;
- Les maladies génétiques rares (j'en ai dit un mot) ;
- Les cancers : même s'il y a eu beaucoup de progrès, beaucoup de cancers sont encore difficiles à traiter ;
- Les maladies qui correspondent à notre environnement ou à nos comportements et qui prennent une ampleur croissante : l'obésité, liée aux habitudes nutritionnelles (on voit ce qui se passe par exemple aux États-Unis où il y a une épidémie d'obésité), qui est vraiment problématique, qui est associée souvent à des risques de diabète ; les addictions diverses, l'allergie, l'inflammation, l'auto-immunité dont la fréquence augmente dans le monde moderne, des infections émergentes -le Covid en était un exemple-, la problématique de la résistance aux antibiotiques qui tue 5 millions de personnes par an dans le monde (5 millions de personnes, c'est considérable) et qui pose des problèmes difficiles, la pollution, les particules fines, le réchauffement climatique, etc.

Il y a un très grand nombre de questions qui se posent à la médecine et à la recherche médicale. La bonne nouvelle, que j'ai indiquée au tout début de mon exposé et qui concerne l'augmentation de l'espérance de vie, est associée de façon mécanique à une mauvaise nouvelle : c'est que si on vit plus longtemps, on est plus exposé à des maladies chroniques de tous types, dégénératives mais aussi d'autres natures. Par exemple, pour illustrer ce point, vous avez ici le nombre de conditions de maladies chroniques présentes par classe de 10 ans, des enfants en bas âge de 0 à 9 ans jusqu'aux plus de 80 ans. Plus ça devient vert et sombre plus il y a de maladies chroniques (**figure 26**).

GROWING SICKNESS

Although people are living longer, they are also living with more chronic conditions, as seen here in data for the developed world.



T. Vos et al, Lancet 2015

Figure : 26 : Augmentation de la fréquence des maladies chroniques

Vous voyez, les personnes âgées de plus de 80 ans, les femmes à gauche, les hommes à droite, ont jusqu'à, pour beaucoup d'entre eux, plus de 9 maladies chroniques. Donc, inéluctablement, le vieillissement de la population, même si ça s'accompagne d'un tout petit peu de progrès en termes d'espérance de vie en bonne santé, s'accompagne d'une augmentation du nombre de personnes atteints de maladies chroniques. Evidemment, ceci pose un problème très sérieux à nos systèmes de santé où que nous soyons.

Ceci permet d'introduire le dernier point de ma petite histoire de la médecine. C'est que, c'est très bien la biologie et tout ce que j'ai évoqué jusqu'à présent est évidemment tout à fait important. Mais, sans l'apport de la réflexion liée aux sciences sociales et humaines, nous ne progresserons pas fondamentalement dans le système de santé et c'est ce que je voudrais évoquer dans mes dernières minutes.

Cette partie peut se résumer dans ce titre : « la santé ne se résume pas aux biotechnologies », aux progrès des biotechnologies tels que je les ai évoqués. Les choses sont infiniment plus complexes et nous le savons tous. Par exemple, c'est évident que le dialogue singulier entre le soignant -c'est pas forcément le médecin- et le patient est une notion essentielle de la médecine, ne serait-ce que de l'observance des traitements, de la compréhension par les patients de ce qui leur arrive, de ce qu'ils doivent faire, que si ce temps n'est pas respecté, la médecine ne fonctionne pas proprement. Alors, de temps en temps, on entend dire : « oui, mais l'intelligence artificielle, en gros, se substituera au médecin ». Un peu de télémédecine qui est utile et d'intelligence artificielle qui est très utile aussi mais elles ne pourront pas se substituer à cette interaction. Et, notamment, le fait qu'il existe un moment de dialogue, d'empathie entre le soignant et le patient est absolument essentiel et ceci pose un problème difficile puisque, dans tous les pays du monde, se pose aujourd'hui le fait que le nombre de soignants est insuffisant, à des degrés divers, et donc le temps consacré par un médecin -mettons médecin généraliste- à un patient donné est limité et trop court. Et donc, ce dialogue ne se fait pas dans les conditions adéquates. Et plus il y a technique en amont, tel que je l'ai évoqué, plus le dialogue doit être long. Pour expliquer en détail, et on est là confronté à une difficulté sérieuse qui commence par la formation des soignants -infirmières, médecins et autres professions- et qui n'est pas résolue à ce jour.

Autre problématique différente cette fois-ci, c'est l'acceptabilité de ces progrès au niveau d'individus, au niveau de groupes sociaux notamment. Je vais les évoquer dans un instant : la vaccination en termes de prévention mais aussi de médecine prédictive, par exemple qui pose des questions difficiles et aussi des tendances philosophiques qui évoquent l'idée.

Après tout, est-ce qu'on a vraiment besoin de toute cette innovation dont j'ai parlé tout à l'heure ? Je vais vous illustrer ça en quelques diapositives. La vaccination en est l'évidence absolue. Je vous ai montré tout à l'heure la gravure, la caricature qui avait été érigée du temps de **Jenner**, pour combattre **Jenner** au long de l'histoire de la vaccination.

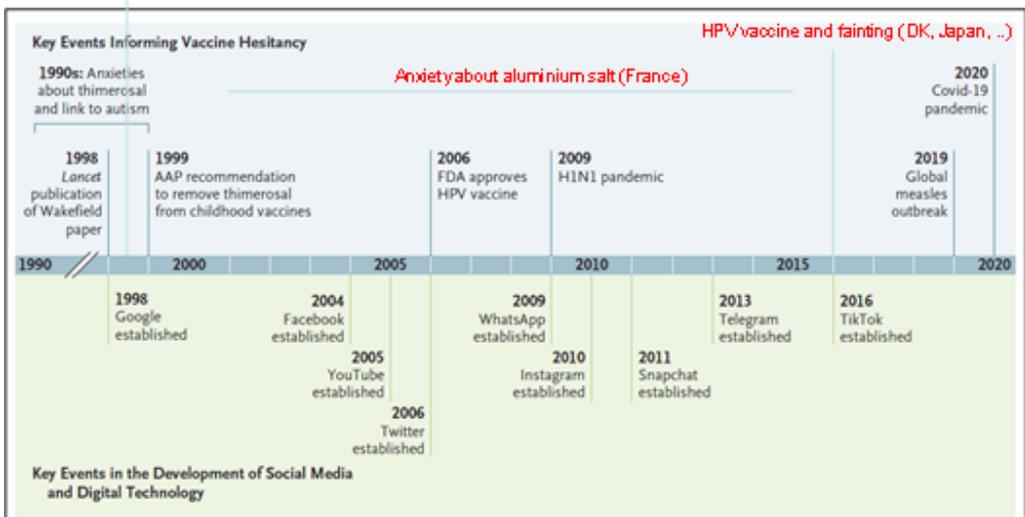


Figure 27 : Mouvement Antivax

A gauche de la **figure 27**, c'est une affiche qui date de 1900 à Londres, à nouveau contre la vaccination contre la variole. Vous voyez la mort qui vient prendre l'enfant que l'on veut vacciner et, dans la période récente du Covid, en haut à droite, c'est une photo de l'occupation -si je me souviens bien, c'est Ottawa au Canada- des camionneurs qui s'opposent à la vaccination qu'on leur demande de pratiquer avant d'aller d'un endroit à l'autre don qui bloque les rues de la ville. En bas à droite, c'est une affiche d'un mouvement en France, certes minoritaire mais qui, au moment du Covid, affiche sur les murs de Paris et de toute la France « Non à la vaccination obligatoire ». Il n'y avait pas de vaccination obligatoire incidemment mais ça ne fait rien, il s'oppose.

Donc ces oppositions, on les connaît, elles sont consubstantielles de la vaccination ; elles se sont plutôt accentuées, semble-t-il, dans la période récente en France. Bon, il y a toute une série d'événements que je ne vais pas commenter, qui ont favorisé ces hésitations ou ces oppositions mais en France, on a eu des problèmes supplémentaires autour de la vaccination de l'hépatite B. Le vaccin contre l'hépatite B, je ne sais pas si cela était le cas aussi au Maroc, on l'a accusé de provoquer la Sclérose en plaque, qui s'est avérée inexacte ; on a accusé les sels d'aluminium, qui sont utilisés comme adjuvant de beaucoup de vaccins, comme provoquant des maladies neurologiques ce qui est inexact ; et encore plus récemment, on a pensé que le vaccin contre le papillomavirus, qu'on essaie de développer actuellement contre les cancers, notamment du col de l'utérus, provoque des syncopes chez les jeunes filles, ce qui est également inexact.

Allegation of a link between anti Hepatitis B vaccine and multiple sclerosis(France)



Adapté de H. J. Larson et al. NEJM 2022

Figure 28 : Histoire récente de l'hésitation vaccinale

De mon point de vue, ceci est erroné, j'ai même évoqué, à propos du vaccin contre SARS-Cov-2, qu'il n'y avait pas de contradiction entre santé publique et recherche biologique pointue. Mais ce courant d'opinion existe et on ne peut pas le mésestimer ; il faut le prendre en compte et à mon sens le combattre presque.

Dernier point : l'accessibilité des nouvelles thérapeutiques. Les inégalités socio-économiques au sein du pays et, a fortiori, à l'échelle mondiale sont majeurs. Je vais l'évoquer sur un exemple, pour ce qui concerne la vaccination en France et aussi le coût. Les chiffres je crois sont comparables pour la France et le Maroc.

Après la Seconde Guerre mondiale, les dépenses de santé représentaient moins de 2 % du PIB (du produit intérieur brut). Aujourd'hui, je crois que- c'est la même chose au Maroc- si je me trompe vous me corrigez, c'est 12 %. Donc il y a une ascension considérable en 50, 60 ans. J'exagère, en 70 ans, on est passé de 2 à 12 et ça continue de croître. Jusqu'où pouvons-nous aller comment finançons-nous l'innovation en santé et le prix élevé des médicaments est un problème que je vais évoquer.

Juste quelques illustrations : ici (**figure 31**), c'est l'espérance de vie en échelle verticale en fonction des dépenses de santé.



Figure 31 : Espérance de vie en fonction des dépenses de santé

J'ai présenté la France et le Maroc. Incidemment, vous faites bien au Maroc parce que vous êtes mieux que la moyenne et vous voyez la progression en espérance de vie entre 2000 et je crois ici c'est 2019 mais on est un petit peu au-delà pour des dépenses de santé qui sont par exemple très inférieure à celle de la France rapporté au nombre d'habitants c'est non plus par rapport au PIB -nous sommes équivalents- mais par rapport à l'habitant. Ce n'est pas le cas mais on progresse lentement en espérance de vie mais ça coûte de plus en plus cher. Jusqu'où pouvons-nous aller ?

Néanmoins, ceci est intéressant parce que si on regarde par exemple la mortalité infantile (**figure 32**), c'est le même type de courbe. Vous voyez que le niveau de

mortalité infantile baisse encore, qu'en France ces derniers temps ça soit un tout petit peu moins évident et que, mais ça coûte cher, donc il faut dépenser beaucoup d'argent pour sauver des vies d'enfants ou d'adultes. Cette notion quantitative, inéluctablement d'augmentation des budgets de santé n'est pas toute l'explication et les choses doivent aussi être bien organisés.

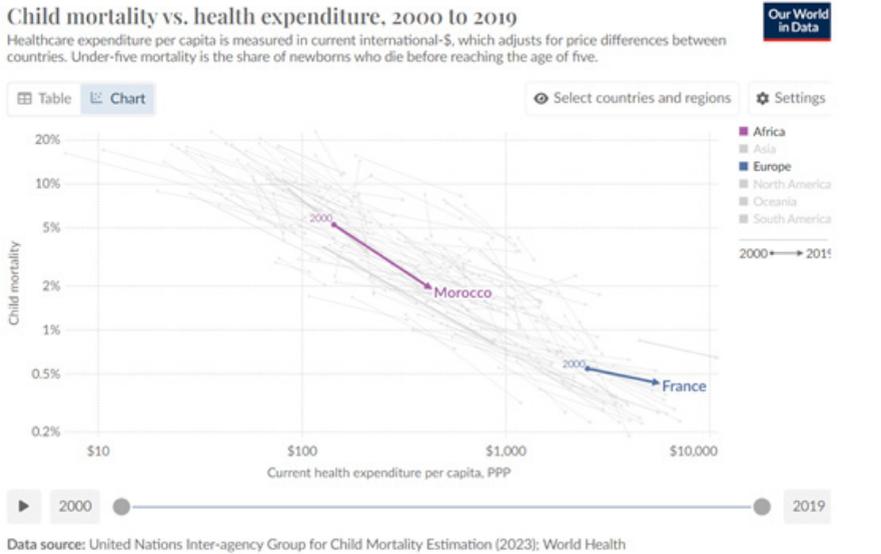


Figure 32 : Mortalité infantile en fonction des dépenses de santé

Il y a un contre-exemple : c'est ce qui se passe aujourd'hui aux États-Unis. Vous avez ici (figure 33), la courbe espérance de vie toujours en échelle verticale et en horizontale, ce sont les dépenses de santé.

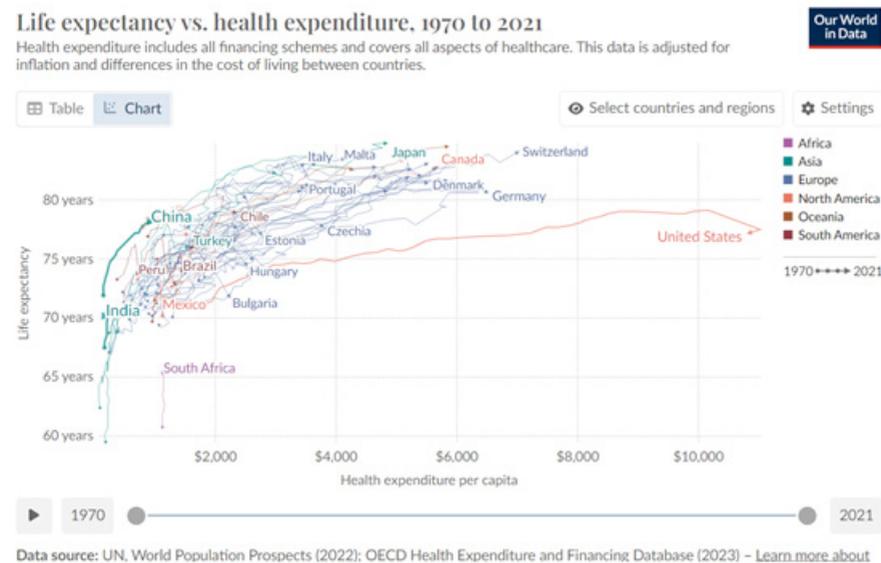
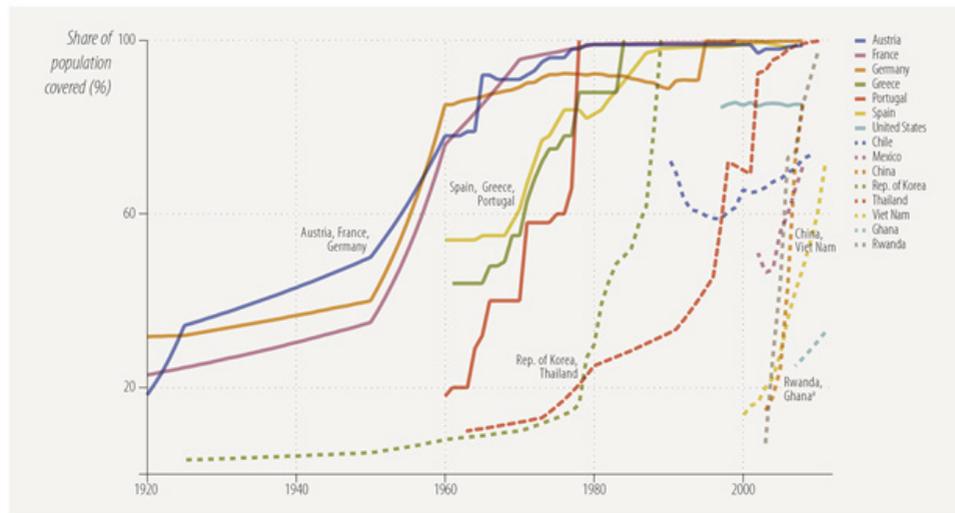


Figure 33 : L'exception américaine

Vous voyez qu'il y a un gros paquet de pays qui sont performants, à peu près tous de la même façon et le Maroc est dedans. La Chine est relativement performante et il y a un pays qui est peu performant -c'est la courbe qui se distingue à droite- les États-Unis : c'est le pays où les dépenses de santé sont les plus élevées (plus de 16 % du PIB) et pourtant, leur espérance de vie est significativement en dessous de beaucoup de pays. Donc il y a là une problématique qui montre que l'argent fait beaucoup mais encore faut-il l'utiliser à bon escient. Je ne vais pas entrer ici dans trop de détails. Evidemment, l'objectif, et l'OMS le rappelle souvent, c'est d'aller vers une couverture universelle de tous les soins pour tout le monde et à travers le monde. Evidemment, il y a encore beaucoup de chemin à parcourir.

Evolution of health protection coverage as a percentage of total population in selected countries

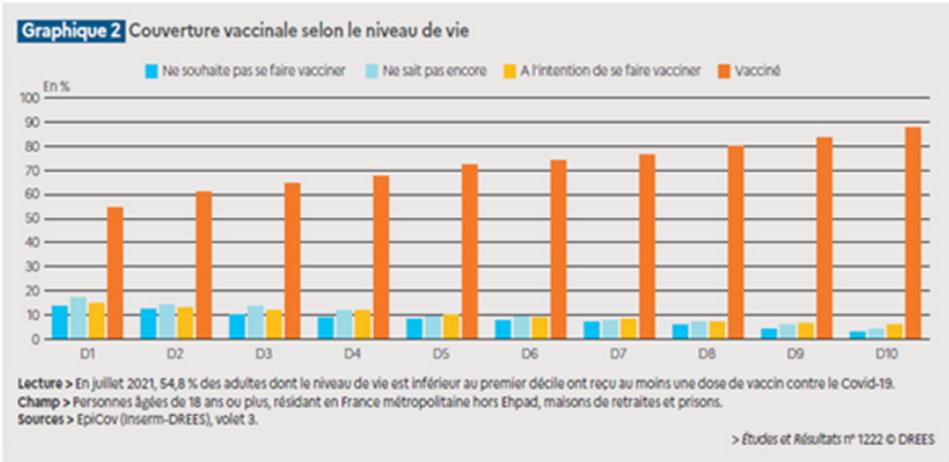


a. Estimated.
Source: ILO 2011b.

Figure 34 : Vers une couverture universelle des dépenses de santé ?

Néanmoins, si on regarde ce qui se passe depuis 1920 jusqu'à maintenant (**figure 34**), on voit que les courbes sont ascendantes partout, y compris dans des pays aux ressources limitées. Mais le chemin est évidemment encore long dans l'amélioration de la santé.

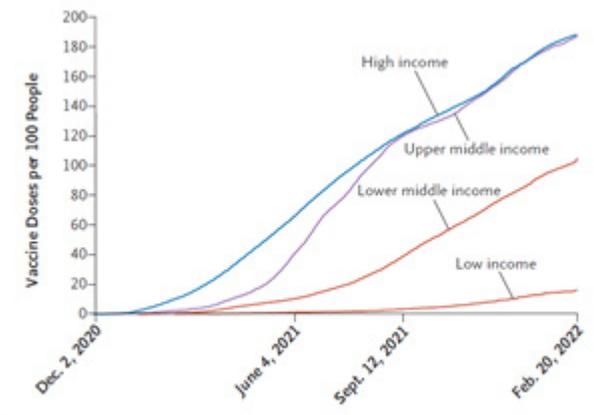
Je voulais évoquer le fait qui pourrait être illustré de 1000 façons et qu'il y a une inégalité d'accès aux soins. Ici c'est la vaccination en France, c'est le taux de vaccination en France contre le Covid en fonction des revenus des personnes (**figure 35**).



D1,...,10 déciles de niveau de vie

Figure 35 : Couverture vaccinale selon le niveau de vie (France)

On a en D1 à gauche, ce sont les 10 % des Français les plus pauvres ; à droite les 10 % des Français les plus riches. Vous voyez clairement donc la colonne orange arctique : les personnes qui acceptent la vaccination. Vous voyez que cela va croissant, autrement dit, en fonction de votre niveau socio-économique, vous n'acceptez pas forcément aussi bien ou vous avez moins accès aux soins de prévention ou thérapeutiques et, évidemment, ce sont des considérations très importantes qui doivent amener un certain nombre de modifications des pratiques, notamment d'aller vers les personnes en situation de fragilité à l'échelle mondiale et ceci est bien connu. Je l'illustre avec la vaccination contre la Covid.



D.J. Hunter et al, NEJM 2022

Figure 36 : Accès au vaccin en fonction de la richesse des pays

C'est le nombre de doses administrées au total. 13 milliards dans le monde est inégalement réparti. Les pays riches ont évidemment une couverture vaccinale très supérieure aux pays les plus pauvres -regardez la courbe tout à fait en bas- et ceci pose des questions qui sont complexes -je n'ai pas le temps d'évoquer les détails- mais qui sont évidemment tout à fait essentielles.

Un avant-dernier point, c'est le coût des médicaments. J'ai parlé tout à l'heure de thérapies géniques et des progrès indiscutables qu'elles apportent pour certaines maladies. Le prix auquel ces médicaments sont aujourd'hui disponibles en Amérique du Nord ou en Europe sont, je pèse mes mots, exorbitants.

Par exemple, l'amyotrophie spinale, qui est une maladie très grave neuromusculaire des enfants peut être traitée au prix de l'ordre de 2 millions de dollars. En gros, à peu près par malade, la Beta thalassémie : 2 600 000 dollars, la Leucodystrophie, une autre maladie génétique grave : 2 800 000 dollars. Plus récemment, un traitement a été développé pour l'hémophilie A, ces troubles de la coagulation : 3 500 000 dollars. Donc, on est dans des prix qui dépassent de très loin les échelles de grandeur classiques des prix des médicaments, qui ne sont pas de mon point de vue justifiés -même si un industriel dirait le contraire- et qui posent des problèmes d'accessibilité. On ne peut pas, même dans les pays riches, se permettre d'utiliser des thérapeutiques à ces prix-là, en fonction du nombre de maladies qui vont être traitées à l'avenir et même pour les leucémies où on utilise ces cellules CAR-T quartés dont j'ai parlé tout à l'heure : ça coûte un peu moins cher, c'est 400 000 € par malade quand même. Il faut savoir qu'il y a plus de 20 000 patients qui en ont bénéficié dans le monde : donc ça fait un chiffre d'affaires qui n'est pas négligeable et, surtout à l'hôpital universitaire de Barcelone en Espagne, une équipe a développé des quartés académiques, c'est-à-dire que ça ne passe plus par l'industrie. C'est l'hôpital qui fabrique lui-même ses cellules CAR-T et là, le coût n'est plus que de 90 000 €. Donc il montre qu'il y a une marge en dollars, peu importe, en euros, en l'occurrence pour Barcelone et qu'il faut modifier les règles des prix des médicaments parce que cette évolution est insoutenable même pour les pays riches sans parler des pays qui ont moins de ressources.

Pour, finir un tout petit mot d'éthique même si, en fait, ce dont je viens de parler est déjà du domaine de l'éthique notamment évidemment autour de l'intelligence artificielle dont on attend tous beaucoup, comme une aide au diagnostic, lecture de biopsie, lecture de radiologie, etc, aide aux décisions thérapeutiques mais qui doivent, pour fonctionner de façon satisfaisante, respecter les règles de confidentialité. C'est une évidence mais ce n'est pas si simple de mettre en œuvre le respect de la vie privée ; il faut que les données soient fiables, soient suffisamment diverses venant de différents types de populations et ces affaires ne sont pas tout à fait simples.

Mon tout dernier mot, je finirai avec.

Certains -parfois, peut-être, je n'espère pas au Maroc mais en France- évoquent l'idée qu'on peut aller au-delà de la médecine. On prévient les maladies, OK ! , on répare les maladies, on traite des patients qui souffrent de telle ou telle maladie, mais cherchons à augmenter l'homme, modifions l'homme, le transhumanisme qui fait que nous, au lieu de vivre 80, 90 ou 100 ans, nous vivrons 150 ans. Pourquoi pas, nous aurons des performances intellectuelles ou physiques qui sont développées. C'est une vue de l'esprit, à mon sens, totalement aberrante d'une part, scientifiquement non fondée, parce que sinon, je pourrais, si vous le souhaitez, vous dire pourquoi on n'arrivera jamais à faire ça et c'est tant mieux, et c'est d'autant plus tant mieux que imaginer un monde dans lequel seraient présents en grand nombre des personnes âgées de 120, 150 ans et avec très peu d'enfants. Quelle société ! Je pense, que nous ne voulons pas de ce type de société.

Je vous remercie pour votre attention.

Débat

Images de Lincei, Rome



Galileo Galilei

La rationalité scientifique



Le rejet de la mauvaise science

Abdelaaziz SEFIANI (Directeur de séance). Merci, merci Professeur Alain FISCHER de cette conférence, de cette très belle conférence. Vous nous avez montré au départ comment la médecine moderne a bénéficié des avancées scientifiques dans différentes disciplines, une médecine moderne qui est porteuse de grand espoir pour la guérison d'un grand nombre de pathologies. Mais vous avez quand même terminé par des questions que vous avez dit justement complexes, qui concernent tous les défis et les problèmes qui nous attendent. La dernière partie de votre exposé soulève beaucoup de questions et je pense que dans la salle, ça va susciter des questions, des interventions.

Q : Vous êtes connu comme un immunologue pédiatre et donc, lorsque que vous avez affaire à un enfant qui est déficitaire, immunologiquement j'allais dire, quelle est votre prise en charge de cet enfant ?

Alain FISCHER. Juste un tout petit mot, sur cette dernière diapo, vous avez deux images reproduites de l'Académie des Sciences à Rome qui est magnifique : elles s'appellent les lincei. Vous avez Galilée, qui est quand même l'exemple de la rationalité scientifique courageuse et à droite, un dessin d'une allégorie qui est le rejet de la mauvaise science. Je pense que ça illustre pas mal l'exposé.

Alors, pour répondre à votre question, et il n'est pas simple d'y répondre parce qu'il y a 500 maladies différentes ; certaines sont extrêmement graves comme celles que j'ai évoquées tout à l'heure, où on peut faire une thérapie génique pour essayer de sauver les enfants ; d'autres sont traitées par ce qu'on appelle des greffes de moelle osseuse : on remplace la moelle osseuse malade par la moelle osseuse d'un frère ou d'une sœur ou d'un parent. Et puis, il y a aussi des maladies moins graves où, par exemple, il manque des anticorps donc on peut injecter les anticorps aux malades, comme on apporte l'insuline au diabétique.

Si vous voulez donc, il y a toutes sortes de situations différentes et c'est difficile de vous répondre brièvement mais il y a un panorama de thérapeutiques possibles face à ces différentes déficiences.

Q : Merci beaucoup professeur FISCHER pour cet excellent panorama sur la recherche médicale, aussi bien dans ses aspects historiques qu'actuels et futuristes. Vous avez montré une diapositive sur les défis de la recherche médicale et vous avez mentionné les maladies mentales, dégénératives, en gros les maladies neurologiques. Si on se présente à l'esprit un rapport excellent qui vient d'être publié sur le Lancet neurology au début de ce mois sur le classement des problèmes que posent les maladies à l'échelle mondiale et qui a placé pour la première fois les maladies neurologiques en tête, donc qui dépassent les maladies cardiovasculaires, le cancer, et tout ce qui était connu auparavant, que pensez-vous pour l'avenir des planifications de la recherche et de son orientation, de ce que doivent faire les institutions justement qui s'occupent de la recherche, à la fois pour le renforcement et la répartition des équipes, mais aussi et surtout ce que vous avez mentionné aussi sur une autre diapositive, du budget consacré à cette recherche? Merci

Alain FISCHER. Comme vous avez vu, j'ai également placé en tête, même si je n'ai pas lu le papier dans le Lancet neurology récent mais les maladies du système nerveux central et en particulier les pathologies psychiatriques qui sont, je crois, vraiment le premier défi des années qui viennent. Alors, comment relever ces défis ? Pour pourquoi ce déficit ? D'abord parce que la connaissance est insuffisante : il est plus difficile d'étudier la biologie très détaillée des neurones que celle des globules blancs par exemple ; c'est pour des raisons évidentes. Et on a un déficit de connaissances donc il faut amplifier autant que faire se peut la recherche scientifique. L'imagerie -je vous avais montré les derniers progrès en ce sens- est très intéressante mais il faut aller plus loin et je pense que ce sera, me semble-t-il, je ne suis pas un spécialiste, je ne suis pas neurologue, mais la recherche fondamentale sur la compréhension des grands mécanismes de l'action des neurones et des milliards de synapses qui existent entre les neurones et cetera sera nécessaire pour avancer. Est-ce qu'on peut planifier cela ? Je doute. Il y a un contre-exemple fameux : quand Richard Nixon a fait son Plan Cancer, a investi des milliards de dollars pour dire on va vaincre le cancer, on n'a pas vaincu le cancer malheureusement. On ne peut pas décider politiquement

d'une avancée scientifique ; tout dépend des progrès des connaissances. Ce plan cancer a servi parce qu'il a quand même financé des recherches mais il n'a pas permis de vaincre le cancer donc je pense que même si demain on disait on va vaincre les maladies psychiatriques en investissant des centaines de milliards d'euros, de dollars ou autres, on n'y arriverait pas. Il faut laisser à la recherche scientifique le temps d'avancer. Maintenant, que ce soit un domaine, je l'espère, qui incite beaucoup de jeunes qui se dirigent vers les métiers de la recherche et de la médecine à aller vers l'étude des neurosciences et des pathologies médicales, il faut certainement l'encourager et, par ailleurs, c'est une évidence mais j'enfonçe une porte ouverte mais qu'il est bon de rappeler de temps en temps : plus il y aura d'argent qui va vers la recherche médicale, la recherche en général et la recherche médicale en particulier mieux c'est ; mais je ne pense pas qu'on puisse vraiment planifier en dehors des gros équipements. Par exemple la machine IRM 11,7 Tesla est une machine qui a coûté très cher donc ce genre d'équipement nécessite des budgets particuliers mais en dehors de cela je pense qu'il faut donner le maximum d'argent aux équipes les plus performantes et logiquement les neurosciences suivront petit à petit mais avec le temps.

Q : Merci Docteur FISCHER pour votre présentation. Nous en avons beaucoup appris. Moi je voudrais soulever une question relative à ce qu'on a appelé la santé dans toutes les politiques. C'est un crédo de la FAO où les déterminants sociaux de la santé, par exemple le fait de construire une route dans un village ça a un effet sur la santé, le fait d'avoir ou de ne pas avoir des conflits de genre dans une famille ça influe sur la santé, je pense le conflit des générations par exemple, le fait que les gens soient heureux ou pas heureux, qu'ils souffrent ou ne souffrent pas de stress, ça influe sur la santé et je peux multiplier ces exemples. Il y a plusieurs facteurs sociaux, psychologiques, culturels qui influent sur la santé et donc je pense que la question de la santé ne concerne pas seulement le ministère de la Santé mais ça concerne en fait presque tous les ministères. Ma question c'est que, si on adopte cette vision globale de la santé, pensez-vous docteur que l'espérance de vie à la naissance, la moyenne d'espérance de vie à la naissance pourrait être poussée encore plus loin et merci ?

Alain FISCHER. Je suis bien évidemment d'accord avec votre réflexion générale : les déterminants sociaux de la santé jouent un rôle majeur. Je ne suis pas un spécialiste du tout de ces questions mais j'entends mes collègues, épidémiologistes en particulier mais pas uniquement, sociologues qui évoquent ces questions que j'ai brièvement mentionnées, évidemment que je n'ai pas détaillé mais je souscris complètement et c'est difficile. Quand on construit une route pour aller vers un village, peut-être on va créer de la pollution mais aussi on va faciliter le passage des ambulances ; donc les aspects vont être positifs et négatifs pour une action pour reprendre juste un des exemples que vous avez cités : est-ce qu'on peut aller plus loin ? La réponse est oui parce qu'il y a encore beaucoup de gens qui meurent prématurément, évidemment

des enfants à la naissance, des enfants qui meurent d'accident, des enfants qui meurent de cancer, des enfants ou des adultes qui meurent de maladie génétique à 20 ans, à 30 ans, à 40 ans et cetera, des gens qui meurent de maladies cardiovasculaires prématurément. Donc, je pense que, comme je l'ai dit tout à fait à la fin, il ne faut pas aller vers cette espèce de d'illusion d'augmenter l'espérance de vie au-delà de ce que la ce que la physiologie permet : 80, 90, 100 ans mais par contre, il y a beaucoup de personnes qui n'atteignent pas cet âge et là, il faut tout faire, me semble-t-il, et dans le monde entier ce qui est un défi majeur pour que chacun ait la chance d'arriver à ces âges. Et puis, le second point, qui est loin d'être négligeable : il faut vivre longtemps mais en bonne santé. Et donc, même si on progresse, on continue de progresser (je ne vous ai pas montré les courbes -j'ai les courbes pour la France- on gagne quelques mois encore d'espérance de vie en bonne santé en France ; on doit être autour de 65 ans ce qui est pas mal), il reste énormément de travail parce que il y a toutes les maladies là cette fois-ci pour toute la pathologie des personnes âgées et leur isolement progressif du fait de leur difficultés sensorielles, de leur difficultés cognitives. Quand ça survient à 60 ans ou 70 ans, ce n'est pas acceptable, entre guillemets, et donc il faut aussi progresser à travers les aspects des déterminants sociaux mais aussi la médecine et la biologie pour améliorer la qualité de vie jusqu'à 80-90 ans.

Claude GRISCELLI (Membre associé de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques. Bravo pour cette magnifique conférence. Tu l'as à peine mentionné sur une diapo, nous avons maintenant la possibilité d'avoir une attitude de prévention, au sein d'organismes de recherche par exemple, comme l'INSERM. Je disais aux deux derniers directeurs généraux: mais pourquoi ne pas aller plus loin dans les démarches de prévention ? Alors il y a l'éducation : ce n'est pas commencé très tôt ; d'ailleurs, je me souviens encore que quand j'étais petit ici à Rabat, on m'apprenait à ne pas cracher par terre parce qu'il y avait le risque de contaminer les autres par le bacille de Koch qui existait encore et qui existe maintenant malheureusement encore au Maroc et ailleurs. Donc, prévention pour l'éducation mais aussi en utilisant des moyens tout à fait moderne. Tu signalais le nombre de maladies maintenant détectables par la génétique. Il y a de par le monde de très nombreuses sociétés qui développent des examens de gènes dont je me méfie terriblement mais ton avis est important et pourtant, il y a quand même des préventions possibles en utilisant les gènes, par exemple pour le cancer du sein, c'est extrêmement connu. La susceptibilité génétique à développer un cancer chez telle personne fait qu'il y aura une prévention par des examens plus fréquents. Voilà ! Et ceci peut être multiplié pour beaucoup d'autres situations. Qu'est-ce que tu en penses ?

Alain FISCHER. Oui, j'ai juste effleuré le sujet mais tu as raison. Il y a deux aspects, il y a quand même la prévention par l'éducation et d'autres moyens à l'égard des comportements. C'est absolument majeur. Il y a une étude en Australie qui montre

qu'on pourrait prévenir 60 à 70 % des cancers en évitant de s'exposer au soleil (je rappelle que ce sont des Britanniques qui sont venus se mettre au soleil et donc ils ont des mélanomes), en évitant l'alcool, en évitant l'obésité (en se nourrissant correctement), en ne fumant pas. Si on respecte ces quatre conditions, on réduit de 2 tiers le risque de cancer, en tous les cas en Australie (ça a été très bien étudié donc c'est majeur, absolument majeur, et ça se transpose à plein de domaines). Pour ce qui est de la génétique, deux choses: tu as raison, il y a des tests commerciaux qui sont disponibles dans certains pays, qui vous donnent une idée d'abord de votre origine, d'où vous venez (Bon, ça en général, on n'a pas besoin de génétique pour le savoir), d'autre part, qui vous donnent des facteurs de risque d'avoir une maladie d'Alzheimer, un cancer du colon, (ou que sais-je ?) mais avec des facteurs de risque faibles qui, à mon avis, sont plus de nature à inquiéter les gens qu'autre chose. Donc, je ne suis pas du tout favorable à l'utilisation commerciale de ces tests. Maintenant, il est quand même vrai qu'il y a un certain nombre de maladies génétiques extrêmement graves, même si elles ne sont pas extrêmement fréquentes (mais elles existent) qui pourrait être prévenues. Je prendrai un exemple : en Sardaigne, il y a 50-60 ans, il y avait énormément de cas de thalassémies, de béta-thalassémies, donc ces anémies chroniques que vous connaissez ici au Maroc, que nous connaissons aussi en France et, du fait de mariages entre cousins encore assez élevés, il y avait beaucoup de cas. Donc, un médecin, qui s'appelait Professeur Kao a mis en place ce qu'on appelle le diagnostic des hétérozygotes qu'il a proposé aux gens, évidemment sans aucune obligation, que chacun se teste pour savoir s'il était porteur de l'anomalie, donc qui était à risque s'il épousait quelqu'un qui était également porteur, d'avoir un enfant atteint de thalassémie . Et en faisant cela, en connaissant cette information, et avec (évidemment pour les personnes qu'il souhaitait) l'utilisation du diagnostic prénatal et l'interruption de grossesse en cas de fœtus atteint, la thalassémie a pratiquement disparu de Sardaigne.

Donc, je pense que c'est à mon sens un exemple très intéressant et on pourrait imaginer -ce n'est pas possible en France, je pense que ça ne l'est pas non plus au Maroc- de proposer un dépistage systématique des maladies héréditaires les moins rares et les plus graves en même temps. On peut faire la liste, 50, 100 par exemple, en France, il y a la mucoviscidose, même si on traite mieux aujourd'hui, qui est une maladie grave, la fréquence des hétérozygotes, des porteurs sains est élevée ; donc, si un couple sait qu'ils sont tous les deux (même s'il n'y a aucun antécédent dans la famille) porteurs, on a donc un risque sur 4 d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose et ils peuvent en tenir compte ensuite au niveau d'une grossesse. Je pense que ce diagnostic des hétérozygotes, des porteurs des maladies génétiques récessives, des maladies extrêmement graves serait justifié. Mais c'est une question d'éthique, de loi de bioéthique, j'espère qu'à la prochaine fois qu'une telle révision se fera pour la France -et pourquoi pas pour le Maroc mais je ne vais pas m'en mêler- on passera à l'acte parce que ce serait un progrès fondé sur les connaissances génétiques.

Driss DAHAK (Membre de l'Académie du Royaume). Merci beaucoup. J'ai appris beaucoup de choses aujourd'hui sur l'histoire de la médecine, depuis le début jusqu'à nos jours. Merci beaucoup d'avoir tracé un cadre très intelligent sur la médecine du passé et d'aujourd'hui. J'ai appris, bien que je ne sois pas médecin, je suis un simple juriste. C'est pourquoi vous allez me permettre de poser quelques questions peut-être banales mais quand même, je voudrais avoir la réponse de votre bouche, vous qui vous êtes un grand chercheur dans le domaine de la santé.

Vous avez parlé de la complexité de l'être vivant, ça c'est vrai, il est toujours complexe et va rester toujours complexe; c'est une machine parfaite. Notre corps donc, on ne peut pas prétendre connaître tout, c'est pourquoi je pose la question suivante : « est-ce qu'on est, devant l'absence de la spiritualité comme une sorte de médicament qui n'est pas biologique, ni chimique, d'autant plus que l'effet de la spiritualité sur la santé est prouvé dans certains pays du monde, surtout en Asie où il y a une médecine non conventionnelle? ». J'aurai aimé que vous parliez un petit peu de ce qui se passe en Chine, au Japon, en Corée du Nord et actuellement aussi en Malaisie, surtout pour l'utilisation des cellules souches et en particulier des cellules souches embryonnaires pour guérir certaines maladies.

Alain FISCHER. Je pense qu'il y a deux questions, une concernant l'Asie et les médecines non conventionnelles, l'autre sur l'utilisation des cellules souches. Pour les médecines non conventionnelles, ce n'est pas facile de répondre, disons de façon strictement rigoureuse. Je pense qu'il n'y a pas de médecine conventionnelle et non conventionnelle, il y a une seule médecine, mais l'origine de l'avancée peut venir de Chine, du Maroc, des États-Unis ou de France. Ce n'est pas un problème. Pour considérer qu'une médecine est une médecine si je puis dire, il faut le démontrer rigoureusement : ça passe par les essais thérapeutiques comme j'ai dit un tout petit mot dans mon exposé, et que quelque chose qui ne passe pas par cette étape ne peut pas être considérée comme une médecine reconnue tant qu'on n'a pas atteint ce stade de vérification, de validation. Typiquement, je ne sais pas si c'est un problème chez vous mais en France, on a l'homéopathie qui est, entre guillemets, une médecine alternative : je mets des guillemets parce que pour moi ce n'est pas une médecine car on n'a jamais démontré la moindre efficacité. Il y a un effet placebo comme avec beaucoup de pratiques diverses. Donc il y a une seule médecine dont on doit prouver l'efficacité d'où qu'elle vienne.

Les cellules souches, c'est un autre sujet. Donc, un chercheur japonais a fait une grande avancée il y a quelques années -je n'en ai pas parlé ça aurait été trop long- il peut reprogrammer, à partir de prélèvement de cellules de la peau en cellules souche à partir desquelles on peut fabriquer des cellules du foie, des cellules de la peau, et cetera et cetera. Et donc, c'est un espoir thérapeutique qui est sérieux mais qui n'a pas encore tout à fait abouti mais c'est une voie de recherche.

Driss DAHAK (Membre de l'Académie du Royaume). Je crois que, actuellement, l'innovation la plus importante c'est la nanotechnologie, qui nous a permis d'entrer dans la cellule, qui a été découverte au 7^{ème} siècle, et actuellement on a pu entrer dans la cellule pour voir ce qui se passe à l'intérieur y compris, évidemment, les 22000 jeunes que vous avez cités. Est-ce que l'imagerie d'aujourd'hui, c'est la révolution dans la médecine? Ca a permis au médecin de voir ce qui se passe dans notre corps, y compris à l'intérieur de la cellule. Est-ce que la cellule souche embryonnaire qui a été interdite en Europe et aux États-Unis, qui est actuellement utilisé dans les pays asiatiques, a donné des résultats positifs surtout pour les maladies mentales? C'est la raison pour laquelle je pense que le neurosciences se développe actuellement et à l'avenir peut-être on aura, comme vous avez dit, une médecine personnalisée, collégiale, et en même temps utiliser les moyens technologiques les plus avancés avec prudence, parce que vous avez cité ce qui se passe en France avec la critique du journal Le Monde contre la biotechnologie et la critique aussi de l'utilisation des vaccins et surtout de l'aluminium qu'ils contiennent. Donc, tout ce qui se passe sur le plan chimique, les médicaments qui sont autorisés actuellement, il y a une vision nouvelle dans certains pays qui ont permis d'utiliser les cellules souches comme moyen de résoudre les problèmes des maladies. Merci beaucoup.

Alain FISCHER. Il y a beaucoup de choses dans votre question mais, pardon, je ne suis pas du tout d'accord avec vous sur l'utilisation des cellules souches embryonnaires. En recherche, il y a l'utilisation de cellules souches embryonnaires dans tous les pays du monde mais l'utilisation de cellules souches embryonnaire a été faite de façon très limitée. Effectivement en Chine et dans quelques autres pays pour l'instant sans montrer de succès. Il n'y a pas une interdiction de principe; il y a simplement la démonstration de pré-requis avant de commencer un essai thérapeutique, qu'il y ait des données suffisamment convaincantes de sécurité et d'efficacité potentielles pour utiliser ces cellules. Donc, il n'y a pas une avancée particulière du monde asiatique par rapport au reste du monde occidental en particulier sur ce sujet.

Vous avez évoqué, à la fin, la question des réticences d'une partie de la population à l'égard au moins de la vaccination, parfois d'autres pratiques médicales. C'est un sujet sérieux. On a quand même vu au cours du Covid que cela était surmontable mais ça reste un problème majeur culturel de confiance dans les autorités et qui nécessite des efforts notamment d'éducation et d'utilisation à bon escient des médias.

Abdelaziz SEFIANI (Membre de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques). Si vous permettez, j'aimerais poser une dernière question. Vous nous avez exposé des thérapies qui coûtent très cher parce que c'est les fruits d'une recherche très chère mais également parce qu'ils sont destinés à une population, à un marché si vous voulez, qui est très réduit par rapport à ce qu'on faisait avant dans la médecine conventionnelle; c'est-à-dire on sort un médicament, puis il y a des milliers de patients : ça d'un côté, c'est la cherté. Puis, en parallèle, au cours de la

recherche clinique conventionnée depuis des années, nous avons enfin la recherche clinique a délaissé des milliers de molécules chimiques parce qu'il y avait un effet secondaire ou un décès. Or aujourd'hui, avec les technologies qu'on a, on peut, non pas incriminer la molécule mais chercher pourquoi la personne a fait l'effet secondaire et comme ça on peut récupérer des molécules chimiques qui, certainement, seront beaucoup moins chères. Est-ce que vous avez des exemples de molécules qui ont été récupérées?

Alain FISCHER. Dans une certaine mesure, la Thalidomide, dont on connaît les effets tératogènes terribles, qui est un médicament anti-inflammatoire. Evidemment, il faut l'utiliser dans des conditions données : si ce sont des femmes, il faut qu'elles soient absolument certaines qu'elles ne soient pas en cours de grossesse.

Non vous avez raison, c'est aussi un sujet de recherche et qui se poursuit aujourd'hui, d'affiner ou de développer, à partir d'une molécule connue efficace mais toxique, de la dériver chimiquement pour essayer de lever la toxicité. Encore une fois, les techniques notamment d'analyse moléculaire fine, d'interaction molécule-molécule, peuvent permettre d'avancer dans ce domaine.

Je reviens un instant sur votre premier point, sur le prix des médicaments. Tous ces médicaments ne sont pas destinés à des populations si rares ; il y a un traitement par thérapie génique la Drépanocytose et c'est 100 millions de malades dans le monde, 2 millions d'euros par malade. Malheureusement, ce prix n'est pas justifié que par les efforts de recherche même si ça intervient. Il est aussi, je dois le dire et j'en suis désolé, justifié par un raisonnement économique et financier des entreprises qui font des bénéfices à mon avis excessifs. J'ai montré que dans l'exemple des cellules CAR-T qu'on pouvait faire le même produit qui coûte aux assurances sociales 4 fois moins cher. Donc il y a un problème de régulation des prix des médicaments en plus de tout le reste.

Abdelaziz SEFIANI (Directeur de séance). S'il n'y a plus de questions, j'aimerais, au nom de l'Académie du Royaume et l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, et au nom de toutes les personnes ici présentes, vous remercier encore une fois de ce cette conférence qui nous a donné une visibilité sur la situation de la recherche médicale aujourd'hui et surtout sur les questions qu'elle soulève et auxquelles on va réfléchir. Nous espérons que, entre l'Académie des sciences de France et nos deux Académies, nous développerons plus de collaborations dans les années à venir et merci.

**Académie Hassan II des Sciences et Techniques
Km 4, Avenue Mohammed VI - Rabat.**

Tél : 0537 63 53 77 • Fax : 0537 75 81 71

E-mail : acascitech@academiesciences.ma

Site internet : <http://www.academiesciences.ma>