

Compte-rendu de la séance académique du mardi 4 février 2020
par Jacques CHEVALLIER, secrétaire général de la classe des sciences.

Après avoir excusé nos confrères Gérard Bruyère, Jean-Marc Gohier, Guy Chanfray et Gérard Pajonk, le président Michel Lagarde a donné deux annonces : une conférence le jeudi 13 février à 18 h aux Archives Départementales du Rhône sur « *Charles Delfante et la Part-Dieu: le succès d'un urbaniste, l'échec d'un projet ?* ». La deuxième concernait le colloque organisé conjointement par l'Académie des sciences et notre Académie la matinée du vendredi 14 février dans nos locaux. L'inscription est impérative auprès du site de l'Académie des sciences de Paris.

La secrétaire générale de la classe des lettres Madame Nicole Dockès-Lallement nous a ensuite fait le compte-rendu très complet et vivant de la séance précédente.

Le président a ensuite présenté le conférencier du jour, notre confrère Philippe Mikaeloff, professeur émérite de chirurgie cardio-thoracique à l'Université Claude Bernard. La communication portait sur « ***Évolution du génie génétique vers la toute puissance de l'homme sur le génome : perspectives et dangers*** ».

Un résumé détaillé se trouve sur le site : Philippe Mikaeloff a l'objectif de nous faire pénétrer dans un domaine fascinant et complexe, tout en essayant de nous le rendre compréhensible ! Depuis 2012, nous avons en effet la possibilité de modifier le génome de tous les organismes vivants, y compris les embryons humains. Il nous rappelle que 23 000 gènes codent les protéines humaines mais que cela ne représente que 2 % du total de l'ADN - le reste est l'ADN non codant - et que 20 % de l'ADN n'a pas de rôle fonctionnel : ce sont des gènes régulateurs. Le séquençage du génome humain a eu lieu de 1990 à 2003 et ce dernier comporte 3,3 milliards de bases azotées. Aujourd'hui ce séquençage coûterait moins de 1000 \$. Le génie génétique est l'ensemble des techniques qui modifie la constitution du génome : cela a été possible par la découverte successive des enzymes nécessaires : ADN polymérases puis ADN ligases. Les premières tentatives de modification du génome datent des années 1990 ; un virus désactivé peut servir de vecteur d'un fragment d'ADN. Le problème est l'introduction d'un gène de manière aléatoire dans la cellule : ainsi les premiers essais avec succès en 2000 pour tenter de corriger la déficience immunitaire sévère d'enfants a provoqué des cas de leucémie ! Mais de nouvelles enzymes les nucléases appelés *talens* ont permis des cassures ciblées de l'ADN et ainsi de modifier des génomes. Depuis 2012, un nouvel outil génétique surnommé *Crispr-Cas9* (courtes répétitions palyndromiques groupées régulièrement inter-espacées) révolutionne la manipulation des génomes. Deux chercheuses : une française Emmanuelle Charpentier et une américaine Jennifer Lounsbury ont travaillé sur le mécanisme de protection des bactéries contre leur virus, les bactériophages. Elles ont ensuite eu l'idée de fabriquer au laboratoire un ARN guide correspondant à un gène précis, de le coupler à un petit ARN tract et d'arrimer cet ARN à l'enzyme Cas9 pour que ce complexe découpe l'ARN à un endroit précis du gène. Cette technique a révolutionné les outils du génie génétique. La coupure d'un seul brin d'ADN devrait permettre de limiter les risques collatéraux mais pas complètement. Une fois l'ADN coupé par le système Caspr-Cas9, la cellule doit procéder elle-même à la réparation de son génome, ce qui conduit à une mutation du gène ciblé.

De nouveaux projets de thérapie génique et de traitements en cancérologie (mélanome ; cancer du poumon) sont programmés. Mais, en novembre 2018, sont nées en Chine deux jumelles génétiquement modifiées, contrairement aux règles éthiques internationales.

Discussion académique :

Le président, après avoir remercié le conférencier pour cette communication dense et intéressante, donne directement la parole à la salle :

- Question de Alain Cozzone :

Après un commentaire rappelant l'existence du chercheur suisse Werner Arber comme troisième lauréat non cité du prix Nobel de physiologie et de médecine 1978, la question est qu'après le remplacement d'un gène « anormal » par un gène sain par thérapie génique, quelle est la durée de vie des cellules rendues normales ?

- Réponse du conférencier : Cela dépend d'un malade à l'autre mais en général ce n'est pas une vie longue !

- **Question de Joseph Remillieux :** Dans la dernière image projetée, il y a un brin d'ADN cassé. En principe ce brin se répare par copie du brin non cassé. Comment la cellule accepte-t-elle cette édition de paires de bases ?

- Réponse : Ce n'est pas le brin en fait qui est coupé mais seules quelques bases azotées sont changées ; si on coupe, on compte sur la cellule pour faire la réparation (mais en incorporant le gène que l'on a injecté). Il faut pour cela un temps indéterminé.

- **Questions de Michel Lagarde :** Est-ce que le fameux LUCA (Last Universal Common Ancestor) ou dernier ancêtre commun universel était sensible aux virus ?

- Réponse : Quand on étudie les origines de la vie, on est convaincu que les virus n'ont pas été les premiers êtres vivants sur terre, parce qu'ils ont obligatoirement besoin de cellules porteuses de ribosomes. LUCA était probablement déjà une cellule porteuse d'un système ARN (un filament car l'ARN est monobrin) qui a précédé l'ADN et elle était probablement dotée de ribosomes pour fabriquer les premières protéines. Donc je ne vois pas comment les virus auraient pu être à l'origine de la vie mais dès que les archéobactéries et les bactéries ont pris naissance, elles ont été la cible de virus. Et n'oublions pas que les virus qui sont des dizaines de milliers d'espèces sont les plus grands ennemis de l'homme !

- **Seconde question :** Compte-tenu de l'intérêt de l'immunothérapie en cancérologie et les essais cliniques sur les lymphocytes T, y-a t-il des recherches sur l'immunothérapie par les lymphocytes B qui fabriquent les anticorps ?

- Réponse : Non à la connaissance du conférencier. Les essais cliniques concernent les lymphocytes T : on essaie d'augmenter l'agressivité des lymphocytes T vis à vis de la tumeur en modifiant par la technique *Crispr* leur agressivité. Mais cela serait envisageable.

- **Question de François Renaud :** Que pensez-vous de l'utilisation malveillante de ces techniques par des bioterroristes qui manipuleraient des bactéries pour les rendre résistantes aux antibiotiques ou plus pathogènes ?

- Réponse : Actuellement sur Internet, vous pouvez acheter des nucléotides, des ARN guides, des enzymes mais il faut savoir les manipuler ; donc transformer une bactérie en bactérie multirésistante aux antibiotiques et ensuite infecter des hommes cela nécessite une haute technologie. Ce qu'on cherche plutôt sur les bactéries, c'est à diminuer leur résistance aux antibiotiques. L'utilisation des bactériophages : la phagothérapie courante en Ukraine et dans les pays de l'Est, peut lutter contre certaines infections comme des plaies résistantes aux staphylocoques... Elle revient à l'ordre du jour !

Le président clôt la séance : il n'est que 15h 45 mais le conférencier se propose de refaire l'exposé ...