

www.visualscience.ru

Modèle du virus du SIDA, avec l'aimable autorisation d'Ivan Konstantinov ; cf. la contribution de Françoise Barré-Sinoussi

**La
Lettre
de**

**CHERCHEURS
TOUJOURS**

N° 18, septembre 2012

SOMMAIRE

RÉSUMÉS DES CONFÉRENCES-DÉBATS

LA MINÉRALOGIE... AU PAYS DES MERVEILLES

Lydie TOURET	3
Pierre-Jacques CHIAPPERO	3

LA DÉMOGRAPHIE MONDIALE ET SES CONSÉQUENCES

Guy André VOISIN (entrée en matière)	5
Gérard François DUMONT et Hervé LE BRAS	7

DU DÉVELOPPEMENT DURABLE À LA CHIMIE VERTE

Armand LATTES	9
---------------------	---

UN CERVEAU, POURQUOI FAIRE ?

Michel IMBERT	13
Rémi LESTIENNE	15

LES CELLULES SOUCHES : DES CELLULES RÉPARATRICES À LA CARTE ?

Laure COULOMBEL	16
Marc PESCHANSKI	18

VIH/SIDA : TRENTE ANS PLUS TARD, TOUJOURS DES DÉFIS

Françoise BARRÉ-SINOUSI	19
-------------------------------	----

PROCHAINES ACTIVITÉS

PROCHAINE VISITE

LE MUSÉE PASTEUR	22
------------------------	----

PROCHAINE CONFÉRENCE-DÉBAT

PENSER, CLASSER LA BIODIVERSITÉ	22
	23

Couverture. Modèle tridimensionnel du virus de l'immunodéficience humaine, VIH/SIDA, d'après Ivan Konstantinov *et al.* (<http://visualscience.ru/en/projects/hiv/illustrations/>) : cf. *Science* (18 February 2011, Vol. 331, pp. 848-849) et la couverture de *Nature Medicine* (Supplement October 2010). Ce modèle, ici avec une découpe triangulaire, est basé sur les données de virologie, analyse aux rayons X et spectroscopie RMN. Il comprend 160 000 molécules lipidiques de 8 types (membrane périphérique en gris), 17 différentes protéines (du cœur à la périphérie) et le génome viral (au centre).

RÉSUMÉS DES CONFÉRENCES-DÉBATS

septembre 2011 - mai 2012

27 septembre 2011

LA MINÉRALOGIE AU PAYS DES MERVEILLES

Modératrice : Marie-Françoise MERCK, Chargée de Recherche honoraire à l'INSERM

Le Musée de l'École des Mines de Paris : un passé prestigieux, une référence mondiale

Lydie TOURET

Conservateur du Musée

Héritière des anciennes collections de l'École Royale des Mines, la collection de minéralogie de Mines-ParisTech représente un précieux inventaire de la diversité géologique de notre planète. Mémoire de l'École, elle constitue à la fois une banque de données, un conservatoire et une bibliothèque. Source de toutes les substances utiles, les minéraux sont aussi les messagers de l'histoire de la Terre et des autres corps célestes, portant en eux depuis des temps géologiques des découvertes qui, parfois, ne sont comprises que bien plus tard : les nanotubes de carbone et fullerènes existaient dans la shungite de Karélie des millions d'années avant qu'ils ne soient redécouverts au laboratoire.

La collection actuelle, dépositaire de plus de 100 000 échantillons (terrestres, lunaires, météorites, poussières cosmiques...) et gardienne de plusieurs milliers de types est une référence scientifique internationale. On la regarde également comme modèle typologique des matières premières minérales.

A l'heure où les ressources naturelles sont menacées cet inventaire patrimonial constitue un capital d'une valeur irremplaçable. Avec des sites épuisés, des affleurements inaccessibles, ou des mines oubliées, les seuls indices minéralogiques et géologiques restent les échantillons : atouts majeurs pour la découverte de nouveaux gisements ainsi que pour la mise au point de matériaux de remplacement.

La collection de Minéralogie du Muséum National d'Histoire Naturelle

Pierre-Jacques CHIAPPERO

Maître de conférences au Muséum National d'Histoire Naturelle
Chargé de la Collection de Minéralogie du Muséum de 2003 à 2007

Breve histoire

Son histoire commence sous Louis XIII, en 1626, avec la création du Jardin du Roy, aboutissement du travail du médecin du roi : Guy de la Brosse (1586-1641). Les minéraux, souvent conditionnés dans des bocaux en verre, étaient alors présents pour leurs valeurs thérapeutiques dans le Droguier. La première représentation de ce dernier et donc d'éventuels bocaux de minéraux est donnée par une gravure de Sébastien Leclerc (1637-1714) imprimée en bandeau de la 1^{ère} page de « Mémoire pour servir l'histoire des plantes » de Denis Dodart (1634-1707) en 1676. Le droguier disparaît vers 1725, pour laisser la place à ce qui deviendra le cabinet royal d'histoire naturelle dont les premiers grands travaux d'organisation sont l'œuvre de Ch.-F. Cisternay du Fay (1698-1739) et de Bernard

Jussieu (1699-1776). Cisternay du Fay, qui découvrira à partir de cristaux de tourmaline, la bipolarité de l'électricité, léguera au cabinet royal sa collection de pierres fines. A sa mort, à la place d'intendant du Jardin du Roi, lui succédera Georges Leclerc (Comte de Buffon, 1707-1788). Laissant le contrôle du Jardin des plantes à la puissante tribu des Jussieu (Bourdier, 1962), Buffon va se consacrer au Cabinet qui avec l'aide de son compatriote de Montbard, Jean-Marie Daubenton (1716-1800), se développera de façon considérable. Le cabinet d'histoire naturelle qui ouvrira au public dès 1745, bénéficiera grâce à l'habileté politique de Buffon de crédits importants qui permirent entre autre, au début de l'intendance de Buffon, l'acquisition de spécimens et de cinq meubles du magnifique cabinet de Joseph Bonnier de la Mosson (1702-1744). L'un des ses

meubles remonté dans le petit cabinet des bocaux qui jouxtait la salle de l'électricité où avaient été installés les quatre restant, contenait des minéraux est représenté par la gravure de De Sève (1742-1788) imprimé en bandeau d'une page de « Histoire Naturelle, générale et particulière, avec la description du Cabinet du Roy » (1749-1778) de Buffon. La période Buffon (1739-1788), sera particulièrement prospère pour le développement des collections par la promotion du cabinet du Roi à travers les tomes de « Histoire Naturelle » et la publicité qui y était faite aux donateurs. À cette fin, Buffon avait aussi fait créer par le roi, en guise de remerciement pour les donateurs zélés, un brevet de correspondant du Roi. Deux objets emblématiques de la qualité et de la richesse des collections de minéralogie du Muséum résultent de l'action du comte de Buffon : la magnifique boucle d'argent des mines du Kongsberg offerte par Christian VII roi du Danemark et de Norvège en 1774 – l'un des fleurons minéralogique en absolu de la collection (MNHN n° 0.153) – et la grande table florentine en marqueterie de pierres fines du cardinal de Mazarin (MNHN n° A.96). L'Histoire du fameux miroir en obsidienne dit de « Montezuma », dont le signalement en 1742, dans l'ouvrage de A.-J. Dezallier d'Argenville (1680-1765) « Histoire naturelle [...] La lithologie et la conchyologie [...] » pouvait laisser croire à son arrivée au muséum durant la période Buffon, a considérablement été modifiée, en particulier au niveau des circonstances de son entrée en France. En effet, récemment, des travaux archéométriques (non publiés) auxquels j'ai participé et dont je vous livrerai la substance, en plus de l'attribuer à l'intendance de Du Fay, lui confère une origine équatorienne.

Buffon meurt avant de connaître la révolution et surtout ses effets sur la dénomination du cabinet et jardin du Roi qui devient par décret du 10 juin 1793 : le Muséum National d'Histoire naturelle, et qui par son article IV abroge le poste d'intendant et donne ainsi la liberté de signer leurs propres découvertes aux scientifiques travaillant alors au Jardin du Roy. Daubenton devient le premier directeur du nouvel établissement ainsi que son premier professeur de minéralogie. Il choisit dans les saisies révolutionnaires et principalement celle des bijoux de la couronne, les différents spécimens utiles au Muséum et à l'éducation du peuple. Bon nombre d'objets en pierres dures et pierres taillées encore présents au Muséum résulte du choix qu'il réalisât. Citons, pour les bijoux de la couronne (pierres taillées), le grand saphir de Louis XIV (MNHN n° A.67 ; 1358 cts), sa principale émeraude (MNHN n° 87.45 ; 17 cts) et la topaze impériale (MNHN n°22.143 ; 28,1 cts) ou encore le saphir bicolore (MNHN A.68 ; 19,67 cts) qui ornait la bague de la reine de France Marie Leczinska (1703-1768). Mes recherches, non encore publiées, ont permis d'attribuer définitivement au Duc de Penthièvre (1725-1793) la possession du diamant jaune (MNHN n°A.69 ; 9,76 cts) jusqu'alors considéré comme provenant des bijoux de la couronne ainsi que le saphir jaune (MNHN n°A.66 ; 51,4 cts) dont l'origine était inconnue.

A la mort de Daubenton, le choix du successeur se porte sur le chevalier Déodat Gratet de Dolomieu (1750-

1801) mais sa mort brutale, le reporte sur l'abbé René-Just Haüy (1743-1822) qui était alors en poste à l'École des Mines. A la fin du XVIIIème siècle, grâce principalement aux découvertes en cristallographie, de Haüy et en chimie, d'Antoine Laurent de Lavoisier (1743-1794), la minéralogie sort de l'empirisme. Avec les progrès de cette dernière et des sciences en général, le nombre des collections et de collectionneurs de minéralogie augmente. Bien souvent, le moteur de ces collections est utilitaire et de nombreux membres du corps des mines en sont les promoteurs. La collection de minéralogie du Muséum voit son nombre de spécimens fortement augmenter durant la première moitié du XIXème siècle, en partie grâce à eux, avec les acquisitions d'une partie de la collection de Balthazar Sage (1740-1824), en 1826 et, en 1835, de celle de Gillet de Laumont (1747-1834), qui contenait aussi la collection J.-B. Romé de Lisle (1736-1790). Nous ne pouvons manquer de signaler, parmi les collections acquises par le muséum durant cette période, celle du collectionneur autrichien Weiss en 1802, celle inestimable de René-Just Haüy en 1848, de retour d'un exil de plus de 20 ans en Angleterre, ou encore en 1854, la collection de minéraux de Russie offerte à l'Académie des Sciences par le Tsar Nicolas Ier en 1833. Cette collection a apporté au Muséum la plus grosse pépite de platine de Russie (MNHN n° 57.358 ; 803 gr) encore conservée en France après le vol de la pépite de l'École des Mines qui pesait plusieurs kilos.

Au poste de professeur de minéralogie, à la mort de Haüy se succèdent Alexandre Brongniard, qui est à l'origine du catalogue des collections de minéralogie débuté en 1822, et Armand Dufrenoy (1792-1857), qui arrive au Muséum en 1847 après avoir longuement dispensé son enseignement à l'École des Mines. C'est grâce à l'action de ce dernier que l'on doit le retour en France de la collection Haüy. A la mort de Dufrenoy vient enfin Gabriel Delafosse (1795-1878), l'élève d'Haüy qui permit la publication *post mortem*, du fameux traité de minéralogie de Haüy. Il occupa la chaire de minéralogie du Muséum de 1857 à 1876, où il fut remplacé de 1876 à 1893 par Alfred Descloizeaux (1817-1897). Descloizeaux marqua l'histoire des collections de minéralogie non seulement par son immense travail scientifique sur celles-ci mais aussi par son implication dans l'acquisition en 1890 d'une collection unique de diamants du tout nouveau gisement sud-africain dans la région de Kimberley, collection acquise grâce au mécénat du banquier Raphaël Bischoffsheim (1823-1906). En 1893, arrive au poste de professeur de minéralogie du Muséum, l'un des plus importants acteurs du développement de la collection. Il s'agit d'Alfred Lacroix (1863-1948) qui occupera la chaire jusqu'en 1937. Grâce à la mise en place d'une politique de réseau de correspondants en France et dans les colonies et territoires d'Outremer, les spécimens affluent pour l'étude et bien sûr les collections, ce qui contribua de façon prépondérante à la réalisation des deux monumentales monographies minéralogiques sur la France et Madagascar. En 1937, Jean Orcel (1896-1978) succède à Alfred Lacroix. Durant l'exercice de sa charge, il négocia l'acquisition d'une partie de la

fameuse collection du colonel Louis Vésignié (1870-1954) et intervint pour permettre la création de l'association loi 1901 « Les Amis de la minéralogie du Muséum » idée d'Henri-Jean Schubnel, qui avait été chassé à École des Mines où il était conservateur adjoint et ce pour remettre de l'ordre dans les collections du Muséum. Entre 1972 et 2003, grâce à une politique active de recherche de mécène. Schubnel permit des accroissements considérables de la collection, en particulier par l'acquisition en 1982, sur intervention du président de la République, d'une collection de cristaux géants brésiliens dont l'exposition amena au Muséum plus d'un million de visiteurs. Ce succès en entraîna d'autres et en particulier le renouvellement du mécénat du groupe pétrolier Elf, devenu depuis Total, qui permit de nombreuses acquisitions de minéraux remarquables par leur qualités esthétiques, redonnant au Muséum une place prépondérante dans le classement mondial des collections publiques de minéralogie. En 2009, la dernière acquisition remarquable due à la générosité de Total, est un extraordinaire spécimen d'octaèdres de fluorite rouge sur quartz enfumé du Massif du Mont-Blanc (MNHN n° 210.1, cf. *La Lettre de Chercheurs Toujours* N° 17, décembre 2011) pour lequel j'ai pu obtenir le classement officiel en tant que « Trésor National ». Ce label était pour la première fois décerné à un objet naturel.

Son importance et son contenant

En 1841, les collections de minéralogie investissent leur nouveau bâtiment (l'actuelle galerie de minéralogie et de géologie) dont la première pierre avait été posée par Louis-Philippe, le 27 juillet 1833. Elles y partagent l'espace avec les collections de géologie suivant des modalités qui ont évolué au cours des temps. A partir du début du XXème siècle, la répartition se fige. Ainsi et jusqu'en 1996, les collections de minéralogie occupaient les 192 vitrines et pupitres de la partie basse de la galerie ainsi que les tiroirs situés en dessous (192 x 7 = 1344 tiroirs). En 1967, le sous-marin libéré par l'installation du laboratoire de minéralogie, qui avait migré dès 1889 au 61 de la rue Buffon, est aménagé en réserve avec la construction d'un meuble de 1000 tiroirs. A l'heure actuelle, les collections de minéralogie

(sensu-stricto) comportent approximativement 230 000 échantillons. L'épi central (vitrines et tiroirs) et les balcons (vitrines et tiroirs) ainsi que les trois pièces identiques au « sous-marin réserve de la minéralogie » abritent les quelque 500 000 spécimens des collections de géologie.



Pentagonite sur heulandite, Inde
(don de Total, cliché 202 P. Lafaute-MNHN)

En 1987, les réserves de la bibliothèque centrale qui occupaient le rez-de-chaussée d'une aile du bâtiment sont vidées pour permettre l'installation définitive de la collection de cristaux géants. Les travaux de consolidation nécessaires à cette implantation (dalle de 300 t) sont mis à profit pour construire une salle souterraine dite « salle du trésor » qui contient aussi une réserve aménagée permettant l'exposition et le rangement de quelques 10 000 spécimens.

Après cette date, de nombreuses expositions remarquables se succèdent jusqu'en 2001. A partir de là, la situation commence à se dégrader pour aboutir au début 2009 à la fermeture totale du bâtiment. Actuellement tous les échantillons sont remisés. Les vitrines ont été vidées de leur aménagement intérieur et le décor des cristaux géants détruit. J'ai entendu parler, par une source extérieure au Muséum, d'une réouverture de la salle du trésor en octobre 2012 !

29 novembre 2011

LA DÉMOGRAPHIE MONDIALE ET SES CONSÉQUENCES

Modérateur : Guy André VOISIN, Directeur de Recherche émérite à la Fondation Claude Bernard

En guise d'entrée en matière :

Regard d'un Béotien sur les problèmes liés à la démographie mondiale

Alfred Sauvy a dit "les faits démographiques sont si importants qu'ils se vengent quand ils sont ignorés".

Parmi les problèmes que pose une population mondiale de 7 milliards d'habitants et en croissance continue, les plus essentiels sont de deux ordres :

- celui des rapports entre les éléments constituant de

cette population, individuels et collectifs ;
- celui des rapports entre cette population et le milieu extérieur où elle évolue.

Ce sont ces derniers rapports qui posent les problèmes cruciaux concernant la survie et de la population humaine elle-même et du milieu extérieur, c'est à dire de l'ensemble de la vie sur terre.

Ces rapports se font dans les deux sens : l'espèce humaine dépend du milieu extérieur pour sa survie et le milieu extérieur est sous l'influence des activités de plus en plus considérables et envahissantes de l'homme.

De cette interdépendance et de cette interaction résultent deux sortes de problèmes : respectivement ceux des ressources (limitées) et ceux de l'environnement (détérioré).

I. Les problèmes des ressources et de leur limitation concernent essentiellement :

- l'eau ;
- les aliments, végétaux et animaux ;
- les minerais (métaux, métalloïdes, terres rares) ;
- l'énergie fossile, non renouvelable, et le développement des énergies renouvelables.

II. Les problèmes de l'environnement et de sa dégradation concernent :

- la terre cultivable, son appauvrissement et sa dégradation continue ;
- les forêts ;
- les fleuves, les océans, l'atmosphère, tous trois soumis aux pollutions croissantes et à leurs conséquences écologiques ;
- le réchauffement atmosphérique, aujourd'hui incontestable et incontestablement d'origine humaine ;
- la biodiversité, nécessaire à l'équilibre et qui a permis d'atteindre cinq milliards d'années d'évolution mais que l'homme est en train de détruire en quelques décennies.

Conclusions personnelles sur la conférence-débat

Au terme de cette analyse, nous pensons pouvoir être rassurés parce que l'augmentation démographique va s'arrêter et, malgré les incertitudes des prévisions, qu'elle ne dépassera sans doute pas les 10 milliards. Par ailleurs, les progrès techniques devraient permettre de les nourrir (en termes de calories totales pour une population globale).

Cependant, si les éléments purement démographiques ont été soigneusement analysés, il n'en reste pas moins que les problèmes mentionnés en introduction n'ont pas tous été abordés et en particulier, pour ne citer que les plus remarquables :

- ceux de l'intensité croissante et des conséquences des pollutions multiples de la terre, de l'eau et de l'air ;
- ainsi que ceux de l'épuisement inéluctable des ressources fongibles non renouvelables ;
- et ceux des besoins croissants en biens de consommation et en énergie des pays dits émergents (qui constituent la plus grande partie de la population mondiale).

Ainsi, par son nombre même, signe de son succès (exclusif, aux dépens des autres éléments de la biosphère), l'homme, cet accomplissement admirable de l'évolution, est sur la voie de difficultés majeures et, au risque de sembler particulièrement pessimiste, je citerai deux images qui hantent le Béotien (mais aussi le biologiste) que je suis : celle de l'homme qui scie la branche sur laquelle il se tient, image la plus banale et celle, plus actuelle de 7 milliards de kamikazes.

Est ce à dire que la situation est désespérée et sans remèdes ?

Non, il existe des solutions possibles, raisonnables et non utopiques, praticables, permettant d'empêcher la survenue de ces conséquences catastrophiques : des groupes de travail et de réflexion (*Think tanks*) associant des scientifiques et des techniciens ont suggéré les éléments d'une solution possible qui permettraient d'approvisionner la population en nourriture, en eau, en biens de consommation et en énergie, le tout en quantité suffisante et raisonnable tout en respectant l'environnement et en préservant la biodiversité et l'équilibre écologique à condition d'être mis en œuvre tous ensemble de manière concomitante.

Il en est huit essentiels :

1. Cesser d'étendre les terres cultivées (qui occupent déjà 38 % des terres émergées, Antarctique et Groenland exceptés) aux dépens des savanes et des forêts, en particulier de la ceinture tropicale (Amazonie, Congo...), nécessaires au piégeage du CO₂ et supports de la biodiversité.

2. Augmenter la productivité des cultures dans les régions où elle est faible (Afrique surtout occidentale, régions d'Amérique Centrale et du Mexique, Europe de l'Est).

3. Réduire intensivement les impacts très néfastes de l'agriculture intensive : épuisement de l'eau de consommation (60 % de la consommation totale), pollution de l'eau des nappes aquifères, des rivières et des mers par les engrais chimiques, les insecticides et les herbicides (toxiques pour les organismes animaux).

4. Réduire progressivement mais rapidement l'élevage du bétail, en particulier bovin, source la plus importante de gaz à effet de serre (surtout méthane, d'origine digestive) et plus gros consommateurs de céréales (60 % de maïs total), exigeant 30 kg de céréales pour obtenir un kg de viande dans l'assiette.

Concernant ces deux derniers domaines (agriculture et élevage), il convient donc :

- de réduire l'utilisation des engrais chimiques, insecticides et herbicides et d'en modifier la nature ;
- d'irriguer beaucoup plus modérément les cultures en évitant les pertes et en s'inspirant du goutte à goutte ;
- de rediriger la culture des céréales vers la consommation humaine (plutôt qu'animale ou comme biocarburant) ;
- d'instaurer un régime à forte prédominance végétarienne ;
- de réaliser une distribution plus équitable des ressources.

5. Réduire drastiquement les pertes alimentaires (qui s'élèvent à 30-60 %) à tous les niveaux, production et stockage (moisissures, parasites, rongeurs), transport, distribution, consommation (gâchis individuel et des restaurants, cf. poubelles). Un symbole : le gavage des animaux de compagnie dans les pays occidentaux.

6. Pratiquer la récupération intégrale de tous les matériaux recyclables, en particulier papiers, plastiques,

métaux, terres rares pour aider à éviter l'épuisement des ressources ;

7. Limiter considérablement la débauche de dépense énergétique (pour l'industrie, les transports, les communautés urbaines, les ménages) et développer l'exploitation des énergies renouvelables non polluantes ni dangereuses (solaire, éolienne, marine, géothermique).

8. *Last but not least*, réduire rapidement puis stopper l'accroissement démographique (voire, pour certains, entreprendre une décroissance).

Pour mener à bien ces différents chantiers, une entente universelle, difficile à réaliser, est nécessaire ; elle implique une organisation mondiale dotée d'une forte autorité et, si possible, une gouvernance mondiale.

Le plus important et le plus urgent de tout, c'est une active prise de conscience par chacun, par tous, de l'importance et de l'urgence des problèmes vitaux qui sont posés à l'Homme par l'Homme.

Guy-André VOISIN

Synthèse des exposés

(parue le 15/05/2012 sur le site <http://lecercle.lesechos.fr> du journal *Les Échos*)

Gérard-François DUMONT

Professeur à l'Université Paris 4 Sorbonne

et

Hervé LE BRAS

Directeur d'études à l'EHESS (École des Hautes Études en Sciences Sociales)

Trois questions essentielles concernant la démographie mondiale :

- Pourquoi 7 milliards d'humains aujourd'hui ?
- Quelles perspectives annoncées pour le monde de demain ?
- Pourra-t-on toujours nourrir la planète ?

I - Pourquoi 7 milliards ?

La croissance démographique a été considérable ces trois derniers siècles : 1 milliard en 1800, 1,6 milliard aux environs de 1900, 6 en 2000 et maintenant 7 en 2011.

Cette croissance a trois caractéristiques :

- C'est un phénomène inédit, jamais observé auparavant.
- C'est un phénomène imprévu ; certains imaginaient même le contraire.
- Et pourtant, c'est un phénomène logique et qui trouve explication dans les changements de société :
 - a/ progrès techniques dans les domaines agricoles et les réseaux de distribution de la nourriture (avec de grandes disparités suivant les pays) ;
 - b/ avancées médicales : les vaccinations (Jenner, Pasteur) réduisent fortement la mortalité ;
 - c/ progrès de l'hygiène : amélioration des logements, informations, améliorations des pratiques opératoires et d'accouchement ;
 - d/ diminution de la pénibilité du travail, avec l'introduction de la machine et, au moins dans les pays développés, la réglementation du travail et la retraite.

Les résultats sont impressionnants : l'espérance de vie passe en France de 35 ans vers 1800 à plus de 80 ans

aujourd'hui ; dans le monde, la fécondité moyenne de 5 enfants par femme en 1950 est passée aujourd'hui à 2,5, avec une survie augmentée de 90 % pour les nouveau-nés, les enfants et aussi les accouchées. Plus récemment, l'âge du décès des personnes âgées recule de 2 à 3 mois chaque année.

II - Et l'Avenir ?

Très contrasté suivant les régions. Quelques exemples : en Chine et suivant la politique d'un enfant par couple, la population augmente encore par effet de vitesse acquise ; elle commencerait à diminuer dans les années 2030. Ailleurs, comme en Afrique subsaharienne, la transition démographique n'est pas réalisée et la fécondité élevée conduit à une augmentation impressionnante. Ailleurs encore la population diminue (Russie, Japon, Allemagne, Pologne, République Tchèque...). Dans l'ensemble, elle continue d'augmenter mais à un rythme qui se ralentit.

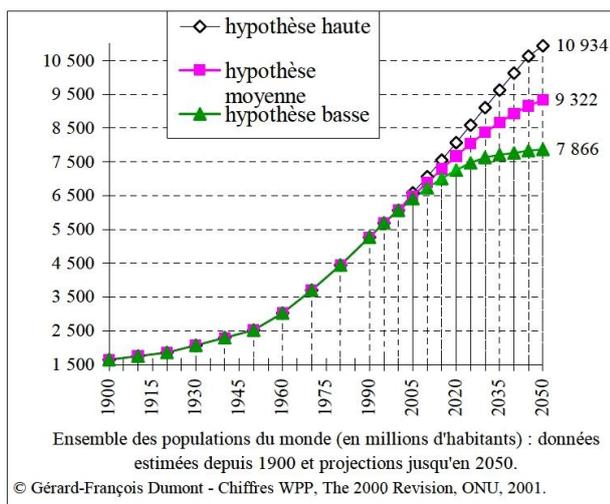
L'ONU retient principalement trois hypothèses pour 2050 :

- 1- l'hypothèse haute (fécondité assez élevée et espérance de vie augmentant) : 10 milliards ;
- 2- l'hypothèse inverse (fécondité diminuant et/ou régression de l'espérance de vie par pandémie par exemple) : 8 milliards ;
- 3- l'hypothèse moyenne retenue est de 9 milliards avec des différences considérables suivant les régions et les pays (politiques, religions).

Que valent ces projections ?

Les projections démographiques ne coïncident pas avec la réalité car elles ont tendance à privilégier la dynamique en cours. Or cette dynamique change du fait des événements habituellement imprévus (guerres,

révolutions, catastrophes naturelles...). Les projections ne s'avèrent en général exactes qu'à un horizon court de quelques d'années.



De nombreux exemples témoignent de leur inexactitude à plus long terme, les plus anciens n'étant pas les plus mauvais (Petty, Leuwenhoeck...) et les meilleurs se trompant. Raymond Pearl à Princeton, en 1925, se fondant sur l'étude de la multiplication d'un couple de drosophiles en bocal, prévoyait, pour la population mondiale, une croissance ralentie et un plafonnement à 2 milliards (200 millions pour les USA). Les deux projections d'Alfred Sauvy, en 1931, donnaient 39 millions et 29 millions pour la France en 1980 ; en fait, la France avait dépassé 50 millions cette année là.

Pour en revenir aux projections des Nations Unies, on voit qu'au cours des années, et depuis 1963, on a dû périodiquement les modifier du fait de grosses différences entre elles et la réalité. Un exemple concret : l'Iran où, de 1963 à 1994, on relevait d'année en année la projection moyenne ; puis on l'a abaissée progressivement en 2004 et 2010, passant, pour 2050, de 165 millions à 100 puis à 85, divisant la projection moyenne par deux en 15 ans (du fait de la baisse de fécondité).

Un autre exemple : la projection moyenne des Nations Unies faite en 1994 pour la Chine et les USA donne respectivement 1,650 milliard et 300 millions en 2050. Celle de 2010 donne, toujours pour 2050, 950 millions et 500 millions. Ces inadéquations des projections moyennes sont inévitables car celles-ci ne peuvent tenir compte de l'imprévisible.

En manière de conclusion sur ces prévisions, nous avons assisté au XXe siècle à un quadruplement inédit et imprévu de la population mondiale. Il était cependant logique du fait des progrès réalisés, de la forte diminution de la mortalité infantile, de l'augmentation considérable de l'espérance de vie aboutissant à un vieillissement des populations avec une proportion croissante de personnes âgées. Au XXIe siècle, nous devons compter avec ce dernier phénomène et aussi avec l'imprévu tel que des découvertes médicales révolutionnaires (guérison du cancer, augmentation de l'espérance de vie) ou, au contraire, de pandémies décimantes, de guerres mondiales exterminantes. Il

faudra tenir compte des situations contrastées (Tunisie et Algérie ces 40 dernières années, fécondité actuelle en France et en Allemagne, etc.), de l'influence des mentalités, des aspects culturels et religieux et surtout de la capacité à faire de la Recherche et d'en appliquer les résultats.

III - Pourra-t-on toujours nourrir la planète ?

La manière de voir habituelle est celle de Malthus (économiste anglais des XVIII-XIXe siècle) : il y a concurrence entre la courbe de niveau des populations et celle du niveau des subsistances ; lorsque cette dernière dépasse la première, il y a disette. En effet, selon Malthus, la population croît géométriquement alors que les subsistances augmentent arithmétiquement (lorsque toute la terre sera remplie, ce sera la fin des temps).

Cela conduit à une peur des populations développées, "heureuses", devant l'accroissement menaçant des populations sous-développées, "malheureuses" et envahissantes. En fait c'est faux.

La production des céréales a augmenté plus rapidement depuis 1950 que l'augmentation démographique. Les problèmes sont moins ceux de production totale que de pertes et de répartitions. En fait seulement 45 % de cette production vont aux hommes et plus de 50 % aux animaux élevés pour leur viande, la capacité nutritive, évaluée en calories, diminuant de 80 % au cours du processus. Cette nourriture d'origine animale est consommée surtout par les occidentaux (45 % des calories alimentaires de Français, 2,5 % des Nigériens) ; elle augmente rapidement dans les autres pays, en particulier en Chine et au Brésil.

Avec la production agricole actuelle, si elle était consommée uniquement par les humains, on pourrait nourrir 12 milliards d'habitants ; à l'opposé, avec une nourriture purement animale, seulement 2,1 milliards ; enfin, avec le régime français, 4 milliards.

C'est donc le type d'emploi des ressources agricoles primaires qui détermine les possibilités de nourrir la population.

Alfred Sauvy avait d'ailleurs dit qu'en matière de nutrition "les concurrents des pauvres de la planète ne sont pas les riches, mais les vaches des riches".

Et aujourd'hui viennent s'ajouter les biocarburants, les matières plastiques et autres produits tirés des végétaux, les soustrayant de la consommation alimentaire (céréales, soja, canne à sucre, etc.).

Le facteur limitant essentiel n'est donc pas la quantité de subsistances produite (qui peut être encore augmentée), mais son utilisation.

En définitive, ni le volume de la population mondiale, ni l'intensité de la croissance ne peuvent être directement en relation avec les grands problèmes du moment : crise des subsistances, crise écologique, montée des inégalités. La crise de l'énergie elle-même tient au fait qu'environ 20 % des humains consomment 80 % des ressources en hydrocarbures nécessaires à la croissance économique des pays émergents. Aussi, tant qu'il

n'existera pas de gouvernement mondial, aucune action véritable ne pourra être exercée sur les populations.

Bibliographie

Gérard-François Dumont :

- *Démographie. Analyse des populations et démographie économique*. Éditions Dunod, 1992.
- *Les populations du monde*. Paris, Éditions Armand Colin, 2004
- *Démographie politique. Les lois de la géopolitique des populations*. Paris, Éditions Ellipses, 2008.

- *Dictionnaire géopolitique et de géoéconomie*. PUF, 2011

Hervé Le Bras :

- *Les limites de la planète*. Éditions Flammarion, 1996.
- *La démographie*. Éditions Odile Jacob, 2000.
- *La démographie entre science et politique*. Éditions Aux lieux d'être, 2005.
- *Vie et mort de la population mondiale*. Éditions Le Pommier, 2009.

17 janvier 2012

DU DÉVELOPPEMENT DURABLE À LA CHIMIE VERTE

Modératrice : Agnès JACQUESY, Directrice de Recherche honoraire au CNRS

(conférence devant l'Assemblée générale parue le 02/03/2012 sur le site <http://lecercle.lesechos.fr> du journal *Les Échos*)

Armand LATTES

Professeur émérite à l'Université Paul Sabatier, Toulouse

Les civilisations sont parfois désignées par un symbole qui met en valeur ce qui les caractérise. On parle ainsi de l'âge du fer, du bronze... Nous vivons maintenant l'âge de la chimie, comme l'a écrit le pasteur Gordon Hinckley : *This is the great age of Science*.

This is the age of chemistry

Cette position rend vulnérable cette discipline qui est souvent la cible du public et des médias, essentiellement par les produits dont elle est à l'origine. Et pourtant, de grands progrès ont été faits dans leur choix et leur usage, à la fois par l'application de règlements autoritaires et par les engagements volontaires des chimistes universitaires et industriels.

RISK ASSESMENT TERMINOLOGY

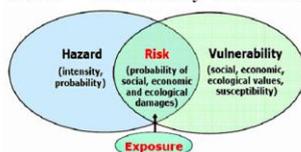
HAZARD : inherent property of an agent or situation capable of having adverse effect on something

Hazard is typically assessed by **toxicology**

RISK: the probability of adverse effects caused under specified circumstances by an agent, an organism, a population, or an ecological system.

Sometimes Risk is measured directly by the technique of **epidemiology**

$$\text{RISK} = \text{Probability} \times \text{Hazard}$$



Les dangers liés aux produits sont, grâce à eux, souvent identifiés et les risques, définis sommairement comme le produit du danger par la probabilité de le rencontrer, sont en général maîtrisés. Il n'en reste pas moins que le siècle dernier a été marqué par un nombre trop important d'accidents et de catastrophes parmi lesquels on peut citer ceux qui ont été les plus dramatiques :

l'émission de dioxine à Seveso en 1976, de gaz toxique à Bhopal en 1984, les explosions de nitrate d'ammonium à Oppau en 1921 et à Toulouse en 2001. Les risques chroniques et diffus sont aussi à l'origine de désastres immédiats ou différés : formation du trou d'ozone, pluies acides, contamination de l'eau à Minamata, de 1932 à 1968, et incendie de Sandoz, en Suisse, responsable d'une forte pollution du Rhin en 1986.

Actuellement les craintes cristallisent autour de quelques produits parmi lesquels :

- le distilbène, utilisé dans le temps pour traiter les avortements prématurés. Son utilisation actuelle est interdite pour les femmes enceintes, mais les filles des mères traitées en subissent maintenant les méfaits ;
- le bisphénol A, matière première de la préparation de plastiques et résines, soupçonné d'être un perturbateur endocrinien ;
- les parabens, utilisés depuis longtemps comme conservateurs en cosmétologie et pharmacie, également soupçonnés d'être des perturbateurs endocriniens ;
- les phtalates, plastifiants, perturbateurs endocriniens potentiels ;
- il faut ajouter à cela l'inquiétude créée par l'émergence des nanotechnologies !

Bien qu'il soit difficile de quantifier la part de la chimie dans les problèmes liés au changement climatique, elle est souvent montrée du doigt comme en partie coupable d'un phénomène responsable d'une hausse de température de la planète pouvant atteindre de 2 à 5 °C à la fin du siècle.

Après une période où le développement industriel a été largement encouragé, une prise de conscience s'est

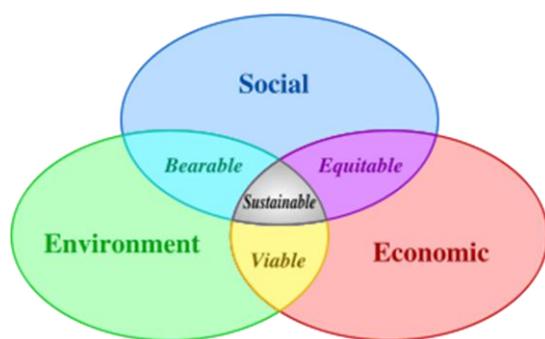
instaurée s'appuyant sur des témoignages de scientifiques engagés, comme par exemple la biologiste Rachel Carson dont l'ouvrage « Silent Spring », paru au milieu des années 1960, a fortement influencé l'essor du mouvement écologique. C'est ainsi que la protection de l'environnement est venu s'ajouter aux deux paramètres classiques du développement industriel : la demande sociétale et l'intérêt économique.

Évaluation des risques

En 1983, l'Assemblée Générale des Nations Unies a proposé la création d'une commission mondiale sur l'environnement et le développement. Présidée par Madame Brundtland, cette commission, réunie en 1987, a produit un rapport « Our Common Future » dans lequel apparaît pour la première fois la définition du « Sustainable Development » (en français : développement durable) :

« Le développement durable est un développement qui répond aux besoins du présent, sans compromettre la capacité des générations futures à répondre aux leurs »

SUSTAINABLE DEVELOPMENT SCHEME



Au cours du premier sommet de la Terre, en 1992 à Rio de Janeiro, les Nations Unies ont proposé un cadre de travail sur le changement climatique et publié l'Agenda 21, programme des actions à entreprendre dans chaque domaine où l'Humain affecte directement l'environnement.

Plus tard, en 1997, le protocole de Kyoto matérialisait l'engagement d'un grand nombre de nations pour mettre tout en œuvre pour réduire les émissions de gaz à effet de serre à un niveau acceptable pour le système climatique (191 états ont signé et ratifié ce protocole, mais pas les USA !).

Différentes initiatives mondiales ont suivi, comme le premier sommet de la Terre tenu à Johannesburg en 2002 (dixième anniversaire du sommet de Rio), qui réunissait toutes les nations autour du thème du développement durable.

En 2005 la charte de l'environnement a été adoptée par le Parlement français et adossée à la Constitution, conférant notamment une valeur constitutionnelle au principe de précaution.

Une nouvelle conférence des Nations Unies sur le changement climatique s'est tenue en 2009 à

Copenhague, mais là encore aucune mesure importante n'a été prise, malgré l'urgence ! En effet, c'est en 2012 que le protocole de Kyoto s'achève. Il devient donc important de mettre en place un nouveau protocole sur le climat. Cette même année 2012 correspond au 20^{ème} anniversaire du sommet de Rio : une nouvelle conférence des Nations Unies va se tenir au Brésil autour de 2 thèmes principaux :

- l'économie verte, dans le contexte du développement durable ;
- l'éradication de la pauvreté ;
- en espérant un projet institutionnel pour le développement durable.

Gestion des risques

Conscients des risques liés aux émissions de produits toxiques dans l'air et la pollution de l'eau, les pays industrialisés ont parfois réagi en prenant des mesures pour limiter ces nuisances. C'est ainsi que l'on peut citer aux U.S.A le *Clean Air Act* en 1970, le *Clean Water Act* en 1972 (adopté malgré le veto du président Nixon), la création de l'*Environment Protection Agency* (EPA) en 1971, et le *Toxic Substances Control Act* (TSCA) en 1976. Ce dernier mettait l'accent sur le contrôle des produits chimiques en inventoriant 63 000 de ces produits auxquels ont été ajoutés 15 000 nouvelles substances. Le TSCA exerce sa surveillance à la fois sur la production, l'importation et l'utilisation de ces produits. Le 15 mars 2010, pour la première fois, l'EPA a donné libre accès sur son site web à l'inventaire réalisé par application du TSCA.

Le principe de précaution

L'article 5 de la Charte de l'Environnement est l'expression de ce que l'on appelle « le principe de précaution » qui s'exprime ainsi :

« Lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent, par application du principe de précaution, à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques et à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées, afin de parer à la réalisation du dommage »

Il faut remarquer que le seul objet de ce principe devrait être l'environnement... mais de la lecture des articles 1, 3 et 6, cette gestion des risques « doit prendre en compte les répercussions possibles pour la santé que ces atteintes pourraient avoir ».

L'Europe et le principe de précaution

Le principe de précaution est devenu un guide pour la politique menée par l'Europe dans le domaine de l'environnement.

Dans ce cadre il met en œuvre quatre composantes :

- agir préventivement en face de l'incertitude ;
- déplacer la charge de la preuve aux acteurs eux mêmes, et non plus aux organismes officiels ;

- explorer une large gamme d'alternatives aux actions éventuellement nuisibles
- faire participer davantage le public à la prise de décision.

En pratique cela se retrouve dans le règlement Européen REACH (230 pages et 620 pages d'annexes !) dont l'acronyme se décline ainsi :

Registration : enregistrement obligatoire des substances et de leurs usages par les fabricants, les importateurs et distributeurs de substances chimiques ;

Évaluation des dossiers par une agence située à Helsinki (ECHA)

ACh : Autorisation pour l'utilisation des substances Chimiques dites « extrêmement préoccupantes » : cancérigènes, mutagènes, ou reprotoxiques, dites CMR.

Restiction : énoncé dans l'article XVII du règlement.

Au cours d'un préenregistrement qui précédait la phase de mise en application du règlement REACH, 65 000 sociétés ont déposé 2 700 000 préinscriptions pour 143 000 produits ! La première phase d'enregistrement s'est traduite par le dépôt de 24 675 dossiers représentant 4300 substances.

Responsible Care

Le règlement Européen REACH est l'image d'une action autoritaire en faveur du respect de l'environnement. A côté des règlements et autres actions autoritaires, les industriels de la chimie ont réagi aux problèmes posés en prenant des dispositions volontaristes dont la première a été l'opération « Responsible Care ».

C'est en 1985 que la Fédération Canadienne de l'Industrie Chimique a lancé cette opération en demandant aux industriels de la chimie :

- d'améliorer leurs performances dans le domaine de la santé, de la sécurité et de l'environnement ;
- de respecter une transparence totale sur leurs activités et résultats dans ces domaines ;
- de coopérer avec toutes les parties prenantes : gouvernements, pouvoirs locaux, associations...

En 1990, les industriels français, par l'intermédiaire de l'Union des Industries Chimiques (UIC), se sont associés à cette demande appelée en France « Engagement de Progrès ». Tout naturellement, en 2006, l'UIC a adopté la Charte Mondiale du Responsible Care, établie le 5 février 2006 à Dubaï, avec la promesse de s'engager à avancer dans la voie du développement durable.

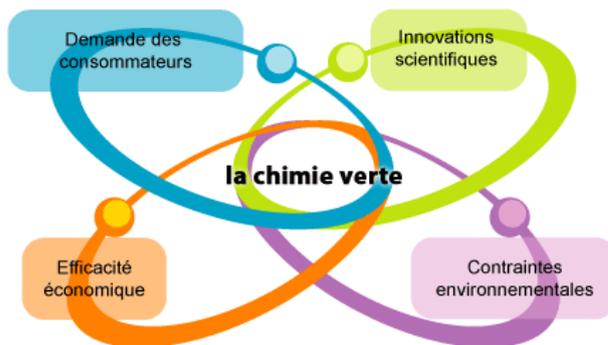
Innovation Responsable et Chimie Verte

A la potentialité des risques sanitaires et environnementaux répond la volonté de développer une recherche dite d'Innovation Responsable consistant pour la politique scientifique à « minimiser les risques et maximiser les bénéfices ». Cette recherche se situe au croisement des quatre domaines :

- demande des consommateurs ;
- efficacité économique ;

- contraintes environnementales ;
- innovation scientifique.

C'est au recouvrement de ces quatre domaines que l'on trouve l'autre engagement volontaire des chimistes qui a conduit à proposer la « Green Chemistry », en français Chimie Verte, ou mieux : chimie en faveur du développement durable. A l'origine de ce concept on trouve, en 1991, un chimiste américain : Paul Anastas, qui préconisa de généraliser la conception des produits et des procédés qui permettent de réduire ou éliminer l'usage et la formation de substances dangereuses. La Green Chemistry suppose de dépasser la période actuelle, où l'écoefficacité est de mise, pour privilégier l'écoconception. En 1995 un prix annuel le « Presidential Green Chemistry Challenge Award » a été créé par le Président Clinton pour récompenser les initiatives industrielles et académiques en ce sens.



En 1998, Paul T. Anastas et John C. Warner ont proposé 12 principes pour mettre en pratique la Green Chemistry, tandis qu'en 2003, les 12 principes de la Green Engineering vinrent compléter ce dispositif scientifique et technologique reposant sur la seule bonne volonté des acteurs de la chimie.

Ces 24 principes constituent le socle sur lequel doivent s'appuyer les chimistes, ingénieurs ou scientifiques, pour travailler tout en respectant l'environnement et la santé des êtres vivants. Ils s'expriment par des règles simples, essentiellement :

- préparer des produits respectueux de l'environnement et utiliser, quand cela est possible, des matières premières renouvelables ;
- concevoir des procédés propres et optimisés en limitant l'utilisation des solvants organiques, sources de composés organiques volatils, et en cherchant l'inspiration dans les processus de la biologie ;
- travailler dans des conditions énergétiques optimisées (catalyse, biotechnologies) ;
- suivre les réactions chimiques en temps réel, et en continu, par une analyse performante ;
- avec comme recommandation principale : privilégier la sécurité.

En 20 ans, la Green Chemistry a produit des milliers de publications scientifiques, des réseaux de recherche associant les chimistes de plus de 30 pays ont été mis en place, et plusieurs nouveaux journaux scientifiques ont été créés.

En France la communauté des chimistes s'est rapidement mobilisée, diverses actions ont été lancées : au CNRS, où il existe un programme interdisciplinaire

rassemblant près de mille chercheurs, à la Fédération Française des sciences pour la Chimie (FFC), qui a retenu la chimie durable comme thème de réflexion pluriannuel, et dans de nombreuses industries, PME et grands groupes, où les exemples d'applications sont nombreux.

Pour accompagner ces initiatives un prix scientifique et technologique a été créé qui récompense les « innovations en faveur du développement durable », appelé prix Pierre Potier, en souvenir de ce grand savant à l'origine de médicaments anticancéreux issus de végétaux. Cette récompense a été mise en place dès 2006, à l'initiative de François Loos, Ministre de l'industrie, en partenariat avec la Fédération Française pour les sciences de la Chimie et l'Union des Industries Chimiques.

Ainsi ont été récompensées de nombreuses **réalisations** parmi lesquelles on peut citer à titre d'exemple :

- la synthèse d'un biopolymère à partir de l'huile de ricin ou par un procédé sans formation de sous-produits ;
- le bâtiment Génération E, où l'utilisation de deux nouveaux matériaux permet de diviser la consommation énergétique par 8 (soit une consommation de 5 litres de fuel par m² et par an) ;
- une formulation originale utilisant seulement des substances issues de végétaux et permettant de soigner la dermatite atopique ;
- une bioraffinerie lignocellulosique ;
- une résine pour revêtement réfléchissant durable, préparée sans solvant et permettant une climatisation moins énergivore ;
- etc.

Les biotechnologies et la chimie

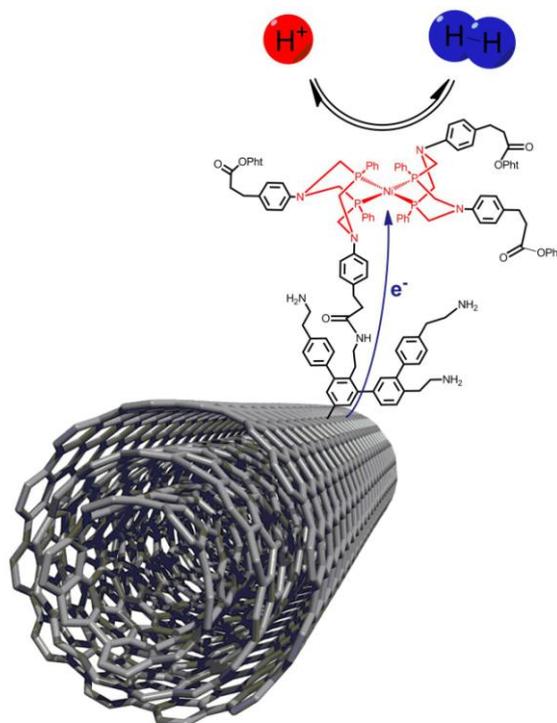
Elles sont aussi appelées à se rejoindre, en particulier dans le cadre de ce que l'on appelle « les biotechnologies blanches » rassemblant les procédés qui permettent l'emploi de systèmes biologiques en remplacement de procédés chimiques. Il s'agit là d'une opportunité pour le développement de la Green Chemistry.

Et les nanotechnologies ? Sont-elles compatibles avec toutes ces bonnes intentions ?

La chimie occupe une place de choix dans la préparation et l'étude des propriétés des nano objets... La nature particulière de ces minuscules entités a entraîné un mouvement d'opposition reposant sur une crainte qu'il importe d'analyser scientifiquement. Pour cela il faut distinguer ce qui relève de la science fiction et ce qui doit nous interpeller au moment où elles sont entrées en force dans notre quotidien.

L'excellent ouvrage de Michael Crichton, *La Proie*, a fortement contribué à cette opposition, mais à partir de descriptions qui appartiennent à la science fiction et n'ont rien à voir avec la réalité. C'est malheureusement ce que de nombreuses personnes retiennent de ces particules alors que les craintes devraient s'organiser autour d'autres indications.

C'est en raison des interrogations que posent certaines des propriétés des nanoparticules que les chimistes se préoccupent de déterminer les paramètres à prendre en compte pour établir des relations entre leurs structures et leur nocivité. En particulier ils s'attachent à étudier les propriétés de surface particulièrement originales en raison de leur faible volume.



Déjà plus de 1400 produits contenant des nanoparticules sont d'usage courant ayant été l'objet, au préalable, de suivi toxicologique et écotoxicologique. Les propriétés exceptionnelles de ces objets militent en faveur de leur étude et de leur développement en parallèle avec une surveillance constante, mais raisonnée, de leurs effets sur la santé et l'environnement. Oui, cette nouvelle discipline relève de la Green Chemistry car les progrès qu'elle apporte aux qualités des matériaux, les potentialités qu'elle présente dans le domaine de la santé et de la beauté, et bien d'autres avancées dans les applications courantes ou les techniques de pointe, recouvrent de nombreux domaines recommandés par la chimie durable.

L'industrie chimique est désormais encadrée par de nouveaux règlements nationaux et européens dont l'objectif est de préserver la santé des habitants de la planète et leur environnement. Les chimistes, soucieux de leur image mais aussi acteurs responsables devant la Société, n'avaient pas attendu ces règlements pour réagir et apporter leur contribution au grand mouvement qui entraîne la mise en valeur du développement durable.

Leur réaction, comme le montrent les principes qu'ils ont adoptés, s'inscrit totalement dans la prise en compte de ce concept. Ainsi une stratégie scientifique rejoint en même temps une certaine philosophie : une science « éclairante » a fertilisé une science « agissante ».

UN CERVEAU, POURQUOI FAIRE ?

Modératrice : Louise HAREL, Directrice de Recherche honoraire au CNRS

(communications ci-dessous parues les 09 et 12/03/2012 sur le site <http://lecercle.lesechos.fr> du journal *Les Échos*)

Le cerveau cognitif

Michel IMBERT

Professeur émérite à l'Université Paris 6

Directeur d'Études honoraire à l'EHESS (École des Hautes Études en Sciences Sociales)

Tout organisme sait, sans effort semble-t-il, résoudre avec le maximum d'efficacité une grande quantité de problèmes posés par la nécessité de se défendre, de se nourrir, et de se reproduire... Toutes les espèces animales possèdent cette expertise que l'on peut appeler *intelligence biologique*, faites d'automatismes efficaces, inscrits dans l'intimité de son tissu nerveux, pour assurer la survie et l'évolution des espèces

Pour pouvoir parler véritablement de cerveau il faut qu'il y ait une concentration de cellules nerveuses dans la tête de l'animal, dans des ganglions chez les invertébrés, dans le crâne chez les vertébrés. Chez ces derniers, le système nerveux central prend la forme globale que nous lui connaissons : un tube protégé par des vertèbres, surmonté à sa partie antérieure par trois puis cinq renflements principaux. Chez tous les Primates, chez l'Homme en particulier, le savoir pratique, que nous venons de décrire, se double d'une connaissance plus théorique, d'une *intelligence créatrice* qui permet de résoudre une multitude de problèmes « inutiles », ceux dont l'absence de solution ne mettrait pas en danger immédiat la survie de l'espèce. Ne pas penser à l'avenir lointain, ne pas pouvoir s'exprimer par des mots, ne pas savoir résoudre une équation du second degré, ne pas connaître l'auteur de *La Légende des Siècles* ne condamne pas la plupart des Primates. A l'exception probablement du Primate humain qui, comme chacun sait, ne vit pas que de pain.

Les mille et une façons d'étudier le cerveau

Alors, comment étudier le cerveau, y compris dans ses capacités les plus hautes ? Un cerveau humain par exemple. Tout d'abord on peut le voir comme un *objet matériel*, d'environ 1350 grammes, que l'on peut décrire, dessiner, photographier, dont on peut suivre le développement embryonnaire, les anomalies structurales, découper en tranches fines pour l'observer au microscope, broyer, centrifuger pour en analyser sa composition chimique. Si par exemple on déplie le manteau cortical des deux hémisphères de façon à obtenir une paire de ballons dont l'enveloppe ferait 2,5 mm d'épaisseur, chaque hémisphère aurait un diamètre d'environ 18 cm et une surface d'à peu près 1000 cm². L'ensemble pèserait de l'ordre de 500 g et contiendrait environ 2.10¹⁰ cellules nerveuses s'interconnectant les unes les autres par quelques 10¹⁴ synapses, à travers un réseau de fibres nerveuses dont la longueur totale serait

de 2.10⁶ km, soit environ 5 fois la distance de la terre à la lune. De quoi être intimidé par une telle complexité. On peut alors décider de l'ignorer. Tout simplement.

Le cerveau serait ainsi une espèce de *boîte noire*, un dispositif abstrait pour traiter des informations, reçues du monde extérieur (ou de l'intérieur de son propre corps), sous formes de signaux sensoriels, des stimulations visuelles ou auditives, des stimulations tactiles ou musculaires, conscientes ou non. Ces stimuli (S) provoquent des réponses (S → R) ; le cerveau ne serait qu'un miroir qui réfléchirait ses « entrées » en des comportements, des actions motrices, ses « sorties », mouvements visibles de tous : saisir un objet, le porter à sa bouche, le lancer, tourner son regard, déplacer un membre, désigner une lettre sur un tableau, parler avec des mots, etc. Jusque dans les années 1950, cette approche, dite *behavioriste*, était largement majoritaire. L'étude du mental était bannie, ne régnait plus que le comportement. C'était peut-être défendable dans les années 1950, (et encore ! il y aurait beaucoup à dire à ce sujet), mais ce n'est certes plus le cas aujourd'hui.

Les neurosciences cognitives

Depuis la fin des années 1960, un nouveau programme, les *neurosciences cognitives*, s'impose à ceux qui cherchent à ouvrir la boîte noire, c'est-à-dire à *identifier les mécanismes neurobiologiques et neurochimiques, qui sous-tendent nos activités mentales, même les plus intimes, par exemple la conscience morale.*

On associe la biologie et la génétique moléculaire du tissu nerveux, le déchiffrement des signaux électrophysiologiques de communication des cellules nerveuses entre elles, la nature des molécules chimiques qui assurent cette signalisation ; on élabore des modèles abstraits simulant des compétences cognitives ; on édifie des protocoles de psychologie expérimentale sophistiqués ; on sait identifier *ante mortem* l'étendue des lésions cérébrales qui provoquent des pannes cérébrales, dévastatrices ou discrètes, qui affectent la vie quotidienne de nombreux sujets souffrant d'un accident vasculaire cérébral.

L'imagerie cérébrale

En effet, aujourd'hui les chercheurs, ont à leur disposition une boîte à outils particulièrement riche en dispositifs, en appareils et en méthodes. En particulier, les outils d'imagerie cérébrale permettent de répondre

aux deux questions principales qui se posent à propos de toute caractérisation anatomique ou fonctionnelle de l'activité mentale. La première question revient à examiner dans quelle partie du cerveau a lieu le phénomène mental auquel on s'intéresse, « où » ? La seconde consiste à chercher à quel moment précis cette activité mentale commence et combien de temps elle persiste, « quand » ? On distingue deux grands groupes de techniques d'imagerie selon la nature du signal qui permet de recueillir l'activité du tissu nerveux.

Le premier groupe de techniques est basé sur les *signaux électromagnétiques*. Vous savez sans doute que les neurones produisent de l'électricité. Ces signaux électromagnétiques, généralement recueillis sur le scalp par des méthodes non-invasives, ont une résolution temporelle excellente de l'ordre de la milliseconde. Deux techniques permettent de les mesurer : l'électroencéphalographie et la magnétoencéphalographie. La première mesure la composante électrique du signal électromagnétique, la seconde mesure la composante magnétique. Ces deux techniques sont complémentaires. L'EEG recueille essentiellement des activités électriques dont les sources sont orientées perpendiculairement à la surface du scalp. La MEG est beaucoup plus sensible, il recueille l'activité de sources plus superficielles orientées tangentiellement par rapport au scalp.

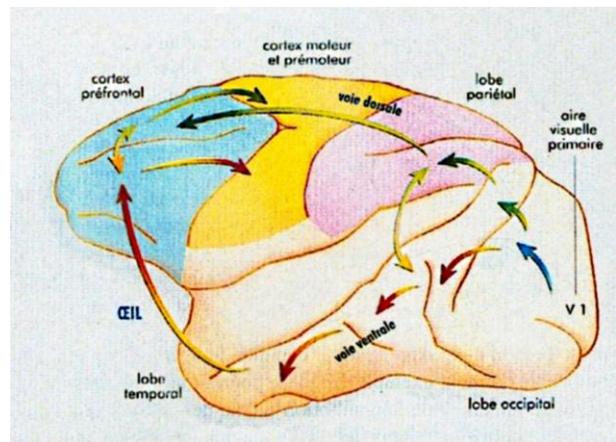
Le second groupe de techniques est basé sur les *signaux métaboliques*. Depuis un certain nombre d'années, il existe deux grandes familles d'outils pour recueillir des signaux *métaboliques*. Il faut distinguer deux techniques : la tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Cette dernière est aujourd'hui la plus largement utilisée. L'idée de base est qu'une augmentation de l'activité neuronale dans une zone cérébrale déterminée s'accompagne d'une augmentation de la circulation cérébrale sanguine localisée dans cette région : plus les neurones sont actifs, plus ils consomment et ils sont, deuxième postulat, d'autant plus actifs qu'ils sont mobilisés pour résoudre une tâche. Ainsi, lors de l'exécution d'une tâche mentale, la mesure du débit sanguin cérébral local témoigne de la mise en jeu de structures cérébrales plus ou moins circonscrites. Ce n'est donc pas directement l'activité cérébrale qui est recueillie et mesurée mais un signal qui témoigne de cette activité.

Mais même si l'imagerie cérébrale est la technique reine des neurosciences cognitives, elle a besoin de s'appuyer sur tous les autres outils disponibles pour étudier le cerveau et ses productions cognitives et langagières. La pertinence des résultats qu'elle permet d'obtenir exige que les questions posées au sujet dont on étudie l'activité du cerveau le soient en fonction de protocoles psychophysiques stricts. Ceux que les théories de la psychologie cognitive et de la neurolinguistique valident et même suggèrent en proposant au neuro-spécialiste des architectures fonctionnelles de l'esprit (qu'est-ce que comprendre, calculer, apprendre, anticiper ? décider ? faire attention à, être conscient de ? etc.) de plus en plus élaborées. La neuropsychologie classique,

inventée par Pierre Paul Broca au 19^{ème} siècle, qui consiste à établir une relation entre d'une part une « faculté de l'entendement » et d'autre part, une zone *lésée* des « circonvolutions du cerveau » humain, est également devenue *cognitive* en intégrant l'imagerie cérébrale pour délimiter les zones engagées dans l'expression d'une expertise cognitive, sans avoir à attendre que survienne un accident cérébral pour démasquer « en creux » cette dernière.

Conclusion

Je voudrais pour terminer cet exposé prendre l'exemple d'une compétence cognitive éminente pour montrer ce que les neurosciences cognitives nous ont appris. Qu'est-ce que « voir » ? Il y a notamment une distinction fondamentale mise en évidence : entre une *vision pour la perception*, impliquant le cortex pariétal (voie ventrale), et une *vision pour l'action* (voie dorsale), spécialisée dans le *savoir que faire et comment le faire avec ce que l'on voit*.



Cette distinction joue un rôle fondamental pour comprendre comment le cerveau analyse une compétence cognitive et traite chacune de ses différentes composantes dans des zones cérébrales distinctes.

Peut-on dire qu'aujourd'hui les neurosciences de la vision ont répondu aux questions que nous nous posions au début de cet exposé ? Nous ont-elles appris ce que c'était que « voir ». Certainement pas, en tout cas pas encore.

Orientation bibliographique

On peut trouver sur le réseau de nombreuses informations, qu'il faut cependant prendre avec beaucoup de prudence. Je recommanderais quelques livres faciles à trouver, tels :

Dehaene, S. et coll. (1998) *Le Cerveau en Action. Imagerie cérébrale fonctionnelle en psychologie cognitive*. Paris PUF et de nombreux ouvrages publiés aux Éditions Odile Jacob (<http://www.odilejacob.fr/>) ; Berthoz, Changeux, Cohen, Damasio, Dehaene, Jeannerod, Ninio, etc.

Pour qui voudrait aller directement à une introduction générale sur le cerveau : Imbert, M. (2006) *Le Traité du Cerveau*. Paris. Éditions Odile Jacob.

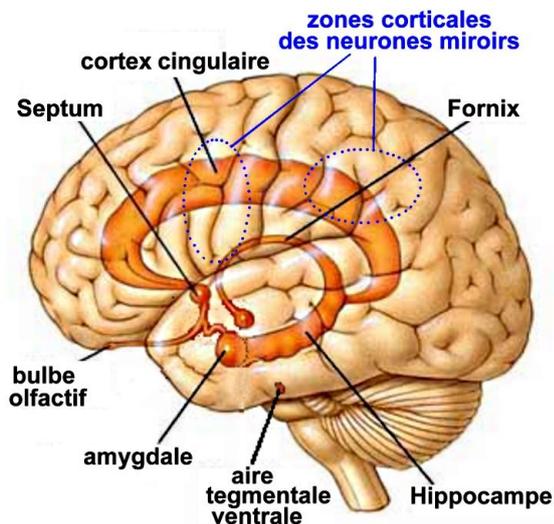
Le cerveau affectif

Rémy LESTIENNE

Directeur de Recherche honoraire au CNRS

Le cerveau ne fait pas que penser et calculer pour agir. Le comportement des animaux supérieurs et de l'Homme dépend aussi très étroitement de la valeur affective qu'ils attribuent aux informations qu'ils reçoivent. Pour cela, un système nerveux distinct du cerveau cognitif (mais étroitement relié à lui) a été développé, fortement lié aussi à son système mémoriel.

Chez les animaux, le système limbique, comme on l'appelle, s'est développé d'abord pour préserver des dangers grâce aux émotions négatives (peur) et aux réactions immédiates qu'elles provoquent. L'évolution spécifique de la lignée humaine lui a permis de privilégier les émotions positives, tels la joie et les affects sociaux.



Le système limbique, comme on l'appelle, occupe principalement la partie centrale et profonde du cerveau, à droite et à gauche de la fissure qui divise le cerveau en deux hémisphères. On y distingue d'abord les amygdales, qui jouent le rôle de déclencheur des émotions. Ce sont deux petits centres nerveux de la grosseur d'une cerise, placées juste en avant des hippocampes, en forme de doigts recourbés, qui sont eux des centres d'élaboration et de traitement de la mémoire épisodique (Figure 1). Ces centres neuronaux logés à la base interne des lobes temporaux sont en communication constantes avec de nombreux autres centres du cerveau, parmi lesquels on distinguera plus particulièrement le cortex préfrontal, siège présumé de ce que l'on appelle la mémoire de travail (c'est-à-dire le lieu où les données sensorielles du moment sont comparées à des expériences mémorisées pour décider de ce qu'il convient de faire), et le cortex cingulaire, étalé sur la partie profonde du cortex médian, juste au-dessus du dense faisceau de fibres (le corps calleux) qui réunit les deux hémisphères cérébraux. Le cortex

cingulaire est plus particulièrement le siège du traitement cognitif des affects sociaux.

« Rien ne marque mieux la progression de l'état animal à celui d'être humain que la réduction des conditions où la peur intervient », observait William James dès la fin du XIX^e siècle. Le système limbique est en effet un système ancien, permettant l'expression des émotions primaires, quasiment réflexes, mais indispensables à la survie en cas d'agression. Déclenchée par l'amygdale, une peur intense provoque par exemple la production par l'hypophyse d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) qui libérée dans le sang provoque à son tour la libération par les surrénales de cortisol, lequel entraîne toute une cascade d'adaptations comme l'augmentation de l'éveil et la mise en alerte des systèmes de réponse.

Les émotions jouent également un rôle important dans le transfert de la mémoire à court terme vers la mémoire à long terme et pour la consolidation de cette dernière. Les neuropsychologues ont confirmé que les épisodes les plus émotionnants d'un récit sont mieux mémorisés, et ils ont observé que des patients dont les amygdales sont lésées ne présentaient pas cette capacité. Les neurobiologistes ont montré que pour obtenir une bonne mémorisation, le système limbique doit mobiliser, dans des conditions optimales (ni trop ni trop peu) les systèmes neuromodulateurs qui régulent la transmission de l'information dans le cerveau, en particulier dans l'hippocampe : le système noradrénergique, celui de l'acétylcholine et surtout celui de la dopamine. Le système noradrénergique sollicité par l'amygdale accompagne surtout les situations de surprise, de nouveauté. Celui de l'acétylcholine accompagne l'augmentation de l'éveil, et celui de la dopamine dans l'hippocampe semble nécessaire à la pérennisation des faits mémorisés. On a observé par exemple qu'un rat, dans les hippocampes duquel on a injecté un antagoniste des récepteurs de la dopamine, oublie en quelques heures l'emplacement appris d'une plate-forme de survie immergée dans une piscine laiteuse.

À côté du système limbique, un autre système intervient fortement dans nos comportements sociaux. L'empathie, c'est-à-dire la faculté de se mettre à la place de l'autre, n'est ni une émotion ni un sentiment, mais elle conditionne évidemment les sentiments sociaux. Le cerveau des primates et de l'homme possède un système spécialisé pour l'empathie, l'imitation et l'apprentissage : le système des neurones miroirs. Ces neurones s'activent non seulement quand on fait un geste, mais quand on voit une autre personne faire le geste, voire, chez l'homme, lorsqu'on devine qu'elle se prépare à faire ce geste. Les neurones miroirs occupent deux territoires corticaux particuliers, l'un dans le cortex prémoteur (y compris, chez l'homme, l'aire de Broca, spécialisée dans la production du

langage), l'autre dans le cortex pariétal inférieur. Ces territoires sont en communication entre eux et communiquent aussi très étroitement avec le sillon temporal supérieur et avec l'insula, aire des sensations corporelles enfouie dans la scissure latérale du cerveau (fissure de Sylvius). Le système des neurones miroirs et le système limbique coopèrent naturellement étroitement dans nos comportements sociaux, en dialogue également avec le cerveau cognitif.

Comme les émotions négatives, la joie implique également le système limbique. Le développement des techniques d'imagerie médicale en situation (par résonance magnétique fonctionnelle) a récemment permis d'aborder la difficile question des corrélats

neuronaux de la joie et des sentiments forts, tels l'amour romantique. Dans ce dernier cas, les premiers résultats confirment une implication marquée du cortex cingulaire, des noyaux de la base, de l'insula, et l'activation du noyau tegmental ventral (localisé dans le bulbe rachidien), source de dopamine pour l'hippocampe et le cortex préfrontal.

Bibliographie

Rémy Lestienne *Miroirs et Tiroirs de l'Âme, le cerveau affectif* (CNRS Éditions, 2008).
 Rémy Lestienne et Pierre Buser *Cerveau, Information, Connaissance* (CNRS Éditions, 2001).

27 mars 2012

LES CELLULES SOUCHES

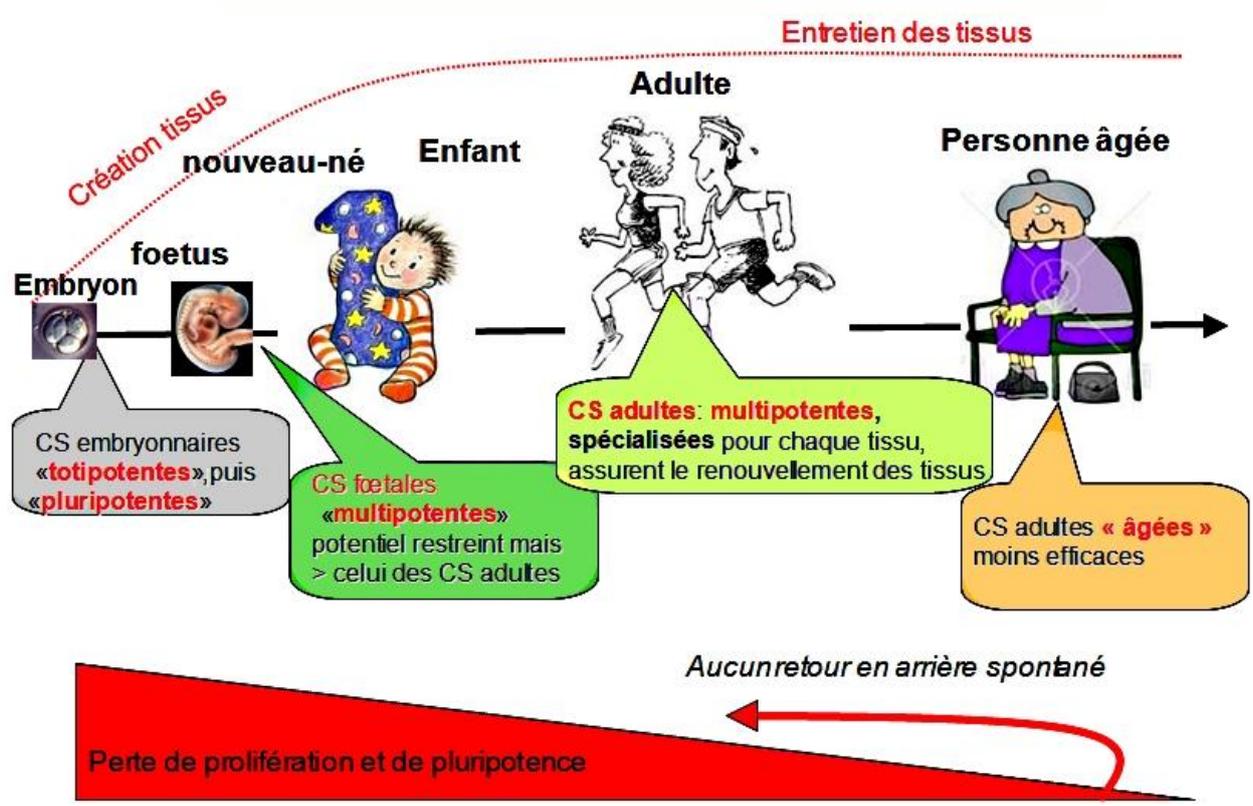
Modératrice : Françoise SAINTENY, Directrice de Recherche honoraire au CNRS

Les cellules souches de A à Z et au-delà

Laure COULOMBEL

Directrice de Recherche à INSERM, UMR S 936, Université Paris-Sud, Villejuif

Des cellules souches pour tous les âges

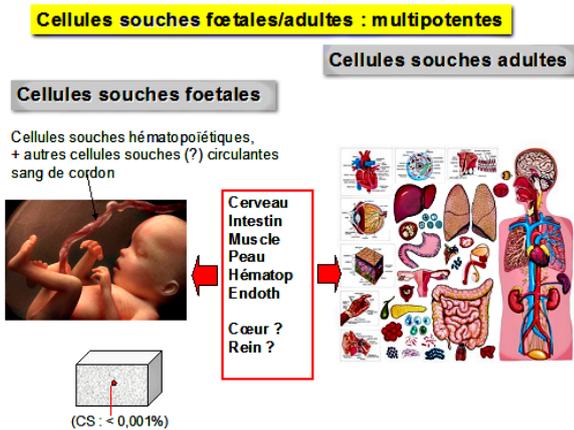


Le domaine des cellules souches (CS) est devenu extrêmement complexe ces dernières années : les progrès techniques ont permis d'isoler et de

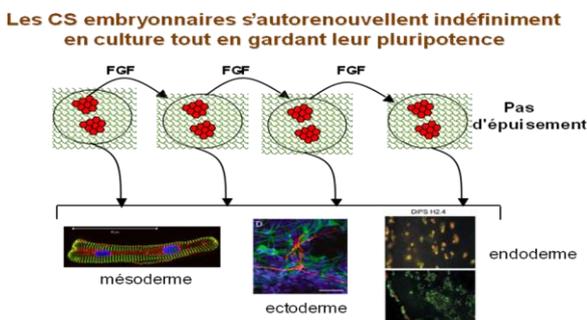
caractériser, de l'embryon à l'adulte, de multiples populations cellulaires se comportant comme des CS, dont certaines très rares. Mais nous n'avons qu'un seul

terme, cellule souche, pour désigner ces entités cellulaires extraordinairement diverses, dont le seul point commun est la propriété de produire, avec plus ou moins d'efficacité, un ou plusieurs types de cellules spécialisées (ou différenciées).

Qu'y a-t-il en effet de commun entre une cellule souche hématopoïétique (CSH), une cellule souche mésenchymateuse (CSM) et une cellule souche embryonnaire (CSE), hormis le fait qu'elles exercent toutes une fonction physiologique à une étape de notre développement ?



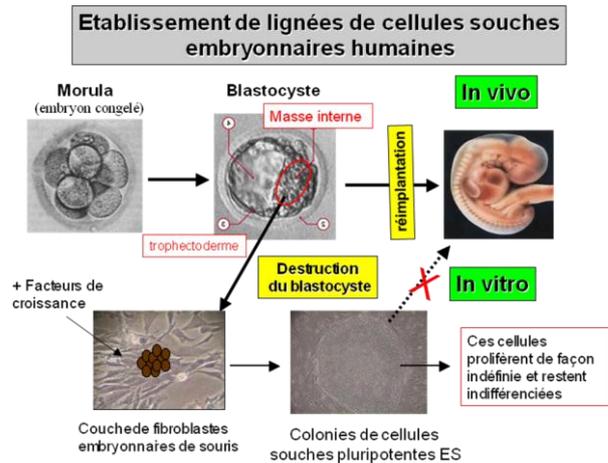
Qui plus est, nous avons depuis 2007 le pouvoir d'obtenir des cellules souches pluripotentes (iPS, *induced pluripotent stem cells*) humaines par la « reprogrammation » de cellules différenciées, alors que physiologiquement, seules les cellules souches de l'embryon expriment transitoirement ce potentiel.



Les cellules souches se renouvellent sans se différencier (autorenouvellement). Mais à chaque étape, elles peuvent être engagées vers un processus de différenciation et se spécialiseront alors en cellules spécifiques d'un tissu donné

Cette « révolution » illustre de façon magistrale que, hors des contraintes qu'impose la cohérence d'un organisme entier, le destin de nos cellules n'est pas irréversiblement fixé et peut être modulé relativement aisément. Les moyens sont variés : transfert nucléaire, fusion cellulaire, ou « simple » surexpression de facteurs de pluripotence, mais tous entraînent la modification de l'organisation de la chromatine et donc du profil de gènes activés, de telle façon que la cellule puisse adopter un état différent de celui dans lequel elle se trouve dans l'organisme. Ce processus, qui ne peut pas se produire spontanément, abolit en quelque sorte l'évolution inéluctable qui prévaut *in vivo* de la

naissance à la mort et redonne à une cellule « âgée » le potentiel d'un zygote fécondé ou d'une cellule souche embryonnaire. Il confère à l'expérimentateur un « pouvoir », mais aussi une responsabilité, qui ne sont pas sans susciter d'interrogations.



Il y a mille et une façons de parler des cellules souches :

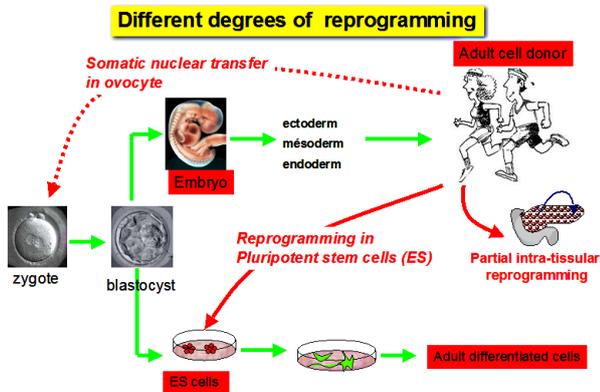
- Dérouler l'ordre *chronologique* dans lequel les différentes CS se succèdent au cours de la vie, de l'embryon – qui crée les tissus – au fœtus et à l'âge adulte – où les tissus ne font que se renouveler ou se réparer en cas de lésion, plus ou moins efficacement ; cette succession temporelle extrêmement précise et complexe de cellules souches dont les capacités décroissent au cours de la vie de l'individu explique non seulement qu'elles ne soient pas « équivalentes », mais que seul l'embryon précoce héberge des cellules souches pluripotentes, le fœtus et l'adulte étant complètement « organisés » en de multiples organes dont chacun dispose de ses propres cellules souches, indépendantes et non interchangeables, et qui n'ont rien d'immortel.

- Classer les CS selon leur *potentiel* - qualificatif également ambigu et souvent surinterprété - totipotent, pluripotent, multipotent. Ce « potentiel » est un conditionnel et, pour qu'il se réalise, il faut que les conditions adéquates pour qu'il s'exprime se trouvent réunies ; c'est le principal défi dès lors que l'on veut manipuler les CS hors de l'organisme et surtout hors de leur « niche ».

- Classer les CS selon le rôle *physiologique* qu'elles exercent : celles dont personne ne nie l'existence - cellules souches hématopoïétiques, épidermiques ou intestinales, celles dont le rôle *in vivo* est obscur et qui ne sont définies comme souches qu'après un temps de culture - CSM ou CSE -, enfin celles dont on aimerait qu'elles soient plus nombreuses et fonctionnent mieux – cellules souches neurales ou cardiaques...

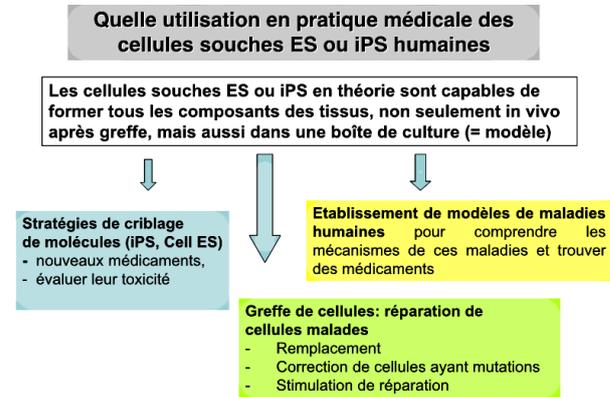
Cette conférence tentera de brosser un panorama forcément superficiel de ce vaste champ, en insistant sur les concepts qui fondent la diversité des cellules souches et sur les critères permettant d'en identifier le potentiel, à travers quelques exemples concrets et en n'hésitant pas à louer leurs dons, mais aussi à indiquer leurs faiblesses.

Que peut-on anticiper pour les prochaines années ? Côté scientifique, on peut parier que les recherches sur les iPS et les CSE garderont la vedette, tant les enjeux associés sont importants. Il est probable que les secrets du fonctionnement des CS adultes *in situ* dans leur niche nous seront révélés grâce aux progrès spectaculaires de l'imagerie *in vivo* ; ces connaissances sont indispensables au succès espéré de la thérapie cellulaire.



Autre recherche clé, celle dans le domaine des biomatériaux – plus discrète mais indispensable à toute démarche thérapeutique avec les CS – progressera elle aussi. Enfin, les mathématiciens investissent progressivement le champ biologique, et gageons que leur approche de modélisation associée aux analyses exhaustives des constituants d'une cellule entière ne tardera pas à mettre les CS en équation. C'est déjà le cas pour les CSE et les iPS, et cela permet d'anticiper leur comportement si on altère l'un ou plusieurs de ses composants ; c'est essentiel pour guider nos recherches de futurs médicaments et notre compréhension des maladies.

Enfin, il ne faut pas oublier l'énorme impact sociétal de ce champ d'investigation : non seulement parce que les cellules souches, grâce à la diversité de leurs sources et de leurs potentiels, pourraient bouleverser profondément la thérapie cellulaire de demain, mais aussi en raison de l'ambiguïté des réactions de la société : fascinée par des cellules susceptibles de réparer ou retarder la dégradation inéluctable du corps humain, impatiente d'en bénéficier, mais en même temps inquiète d'éventuelles dérives dans l'utilisation de ce potentiel.



Le débat éthique, focalisé initialement sur les recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, sera rapidement sollicité par les questions nées de cette innovation scientifique qu'est la reprogrammation, qui permet aujourd'hui de « déprogrammer et reprogrammer » une cellule à volonté. Le scientifique sait-il lui-même distinguer ce qui est réellement possible et ce qui relève de l'imaginaire ? Compte tenu de la complexité du domaine, il faut prendre le temps pour une information scientifique compréhensible et sereine de nos concitoyens, à l'écart des enthousiasmes excessifs, mais aussi des croyances partisans.

Les cellules souches embryonnaires humaines : pourquoi nous tenons tant à cette recherche

Marc PESCHANSKI

Neurophysiologiste, Directeur scientifique de l'I-Stem (unité INSERM 861) au Génomôle d'Évry

Les cellules souches pluripotentes humaines font aujourd'hui partie des ressources biologiques considérées avec le plus grand intérêt pour la thérapie cellulaire substitutive, dans le cadre de ce que l'on a coutume d'appeler la médecine régénératrice.

Des essais cliniques ont déjà commencé aux États-Unis et en Grande-Bretagne – notamment pour le traitement de pathologies de la rétine – et bien d'autres sont en préparation, dans notre pays comme ailleurs. Il est probable cependant que, dans un futur proche, l'application des cellules souches à la santé humaine soit plus dans le champ de la recherche pharmacologique *in*

vitro que dans celui des applications cliniques.

Les cellules souches pluripotentes humaines possèdent en effet deux propriétés cardinales, l'immortalité et la pluripotence, qui en font potentiellement des outils de choix pour l'industrie dans la recherche de médicaments et la toxicologie prédictive.

L'immortalité – la capacité illimitée à s'auto-renouveler, c'est-à-dire à produire, à chaque cycle de prolifération, deux cellules parfaitement identiques à la cellule mère – permet d'envisager la production du nombre souhaité de cellules, quel qu'il soit. Elle ouvre donc la voie à des criblages portant sur des centaines de milliers voire des millions de molécules sur des cellules

provenant d'une lignée cellulaire physiologique parfaitement identiques les unes aux autres sur le plan génotypique. La pluripotence – la capacité des cellules à se différencier dans n'importe lequel des phénotypes cellulaires de notre organisme – donne à cette ressource biologique une versatilité totale pour répondre aux besoins diversifiés de l'industrie.

Une troisième propriété est venue récemment compléter ces deux premières, la possibilité qui nous est offerte de sélectionner à volonté des génotypes d'intérêt. Grâce à la mise au point de techniques de reprogrammation génétique de cellules somatiques par l'équipe de Shinya Yamanaka, nous pouvons aujourd'hui créer des lignées cellulaires induites à la pluripotence (dites iPS) à partir de donneurs de n'importe quel âge sélectionnés à partir de critères d'intérêt quelconques. Ne serait-ce que la diversité génétique de la population humaine est ainsi à portée pour des études *in vitro* qui rechercheraient, par exemple, l'effet de polymorphismes sur la réponse à un médicament. Des exemples de l'activité réalisée dans notre Institut I-STEM (Institut des cellules Souches

pour le Traitement et l'Étude des maladies Monogéniques – co-fondé par l'INSERM et l'AFM, et financé à 50 % par les fonds du Téléthon) sur la médecine régénératrice et sur l'identification de composés thérapeutiques par criblage et la toxicologie prédictive, grâce aux cellules souches embryonnaires humaines et aux cellules iPS sont présentés.

Bibliographie

Marteyn A., Maury Y., Gauthier M.M., Lecuyer C., Vernet R., Denis J.A., Pietu G., Peschanski M., Martinat C. *Mutant human embryonic stem cells reveal neurite and synapse formation defects in type 1 myotonic dystrophy*. Cell Stem Cell. 2011 Apr 8; 8(4) :434-44.

Guenou H., Nissan X., Larcher F., Feteira J., Lemaitre G., Saidani M., Del Rio M., Barrault C.C., Bernard F.X., Peschanski M., Baldeschi C., Waksman G. *Human embryonic stem-cell derivatives for full reconstruction of the pluristratified epidermis: a preclinical study*. Lancet. 2009 Nov 21; 374(9703) :1745-53.

3 mai 2012

VIH/SIDA : TRENTE ANS PLUS TARD, TOUJOURS DES DÉFIS

Modératrice : Rodica Ravier, Directeur de recherche honoraire au CNRS

(texte paru le 05/07/2012 sur le site <http://lecercle.lesechos.fr> du journal *Les Échos*)

Françoise BARRÉ-SINOUSI

Prix Nobel de Médecine 2008

Professeur à l'Institut Pasteur

Présidente d'honneur de Chercheurs Toujours

Le 5 juin 1981, le CDC (Center for Disease Control) rapporte les cas de 5 patients admis dans des hôpitaux de Los Angeles et atteints de pneumocystose liée à une immunodépression sévère, affectant leurs lymphocytes T. Ces premiers cas concernent des jeunes hommes homosexuels et les médecins américains font rapidement l'hypothèse d'une maladie transmise par voie sexuelle. Très vite, les cliniciens observent des cas d'immunodéficience similaire chez les hémophiles et soupçonnent alors la transmission d'un agent infectieux par le sang et ses dérivés. À partir de là, toutes les familles connues de virus transmissibles par voies sanguine et sexuelle vont être passées au crible. L'unique famille laissée de côté est celle des rétrovirus. Et pour cause, le HTLV associé à des leucémies T chez l'adulte et seul rétrovirus connu capable d'infecter l'homme venait seulement d'être découvert en 1980.

Face à l'émergence de cas d'immunodéficience profonde, similaires à ceux rapportés par le CDC, quelques cliniciens français s'organisent en groupe de travail. C'est au nom de ce groupe que Willy Rozenbaum nous contacte à la fin de l'année 1982. La première réunion fut déterminante dans le choix du patient, du prélèvement et de la méthode. Les

observations cliniques montraient alors que la maladie entraînait une disparition massive des lymphocytes T CD4+. Il était donc impossible d'envisager l'isolement de l'agent infectieux à partir de ces cellules chez des patients en phase terminale de SIDA. Il fut décidé de rechercher le virus chez un patient qui présentait un syndrome de lymphadénopathie généralisée, un stade déjà décrit à l'époque comme précédant celui du SIDA. Ainsi nous décidions de rechercher l'agent infectieux responsable de cette maladie dans un prélèvement ganglionnaire d'un premier patient qui accepta de participer à cette recherche.

En janvier 1983, Willy Rozenbaum nous fit parvenir une première biopsie ganglionnaire dont les cellules furent mises en culture. Sans présumer qu'il s'agissait du HTLV, nous faisons des prélèvements du surnageant de culture tous les deux ou trois jours, pour y détecter une activité de transcriptase inverse. Au bout de 3 semaines nous avons détecté cette activité qui, malheureusement, s'est vite mise à décliner en relation avec la mort des cellules T. Cette activité fut détectée à nouveau après avoir rajouté à la culture, des globules blancs frais issus d'un donneur de sang. Nous avons alors réalisé que le virus lui-même provoquait la disparition des lymphocytes.

C'est ainsi, que fut isolé ce rétrovirus humain, initialement nommé LAV, pour Lymphadenopathy Associated Virus, puis VIH pour virus de l'immunodéficience humaine (HIV en anglais). Cette découverte fut rapportée pour la première fois dans un article publié dans la revue *Science* en mai 1983. Il nous restait pourtant encore à convaincre la communauté scientifique et médicale qu'il s'agissait bien d'un virus nouveau responsable de la maladie SIDA. Pour cela, il nous fallait mobiliser des experts dans de nombreux domaines en réponse à l'urgence en matière de prévention de la transmission de l'agent infectieux dans le sang et les dérivés sanguins. Dès 1983, nous avons arrêté toutes les recherches en cours dans notre laboratoire pour nous consacrer exclusivement au VIH en nous appuyant sur des collaborations fortes avec des biologistes moléculaires, des cliniciens, des virologistes et des immunologistes hospitaliers.

Ce réseau de collaborations pluridisciplinaires permit d'avancer très vite dans la connaissance du virus au bénéfice des patients. Les observations cliniques et épidémiologiques ont nourri la recherche fondamentale dont les résultats ont pu rapidement conduire à des applications en termes de santé publique. L'identification et la caractérisation des protéines virales ont ainsi abouti à la mise au point des premiers tests de diagnostic sérologique. Ces tests commercialisés dès 1985 grâce au partenariat efficace avec la société Sanofi-Pasteur, permettent alors de tester le sang et les dérivés sanguins pour prévenir les infections par voie transfusionnelle. La connaissance des modes de transmission du virus et son lien avec la maladie SIDA déclenchent les premières campagnes d'information et de conseils en matière de dépistage volontaire destiné à la prévention de la transmission sexuelle. La démonstration dès 1983 que les lymphocytes T CD4 sont la cible majeure du virus et que ces cellules meurent suite à l'infection, renforce l'utilisation du monitoring des CD4 comme critère de suivi des patients. Le clonage et le séquençage du virus, réalisé par les biologistes moléculaires de l'Institut Pasteur, a fourni la preuve scientifique définitive que le VIH était un rétrovirus nouveau, distinct du HTLV, hautement variable et proche de virus similaires chez les singes. La connaissance du génome viral est aussi à la base du développement d'outils de diagnostic moléculaire appliqués au suivi de la charge virale et de la résistance au traitement des patients. L'étude du cycle de réplication du virus et la caractérisation de l'activité de la transcriptase inverse ont justifié le développement de stratégies thérapeutiques basées sur l'utilisation d'inhibiteurs de cette enzyme. L'azidothymine ou AZT fut la toute première molécule antirétrovirale (ARV) qui montre une certaine efficacité chez les patients mais aussi pour prévenir la transmission mère-enfant du virus. L'identification de patients en échec thérapeutique sous AZT en monothérapie, due à l'émergence de virus résistants a conduit, dès 1996, au développement de combinaisons thérapeutiques associant plusieurs antirétroviraux. Il existe aujourd'hui plus de 20 molécules sur le marché qui agissent sur différents stades du cycle viral pour empêcher la

réplication du VIH. Ces multithérapies ont permis de réduire de plus de 85 % la mortalité des patients.

Au delà du bénéfice thérapeutique, les données récentes montrent également l'efficacité de ces molécules antirétrovirales comme outil de prévention. Ainsi l'utilisation d'ARV en prophylaxie pré-exposition ou incorporés à un gel vaginal microbicide a été associée à une diminution du risque de transmission dans plusieurs essais cliniques. En 2011, l'essai HPTN052 a apporté la preuve que le traitement était un moyen de prévention à l'échelle des populations. Ces résultats ont montré que la transmission du VIH pouvait être réduite de 96 % chez des couples sérodifférents lorsque le partenaire séropositif au VIH était traité de manière très précoce. Ainsi, les projections mathématiques établissent que si l'ensemble des personnes séropositives étaient dépistées et traitées, on pourrait parvenir à une diminution drastique de l'incidence globale du VIH et envisager à terme la fin de l'épidémie. Les premiers signes de cette efficacité du traitement comme outil de prévention sont là : le rapport de l'ONUSIDA 2011 indique qu'au Botswana, où, depuis 2009, 90 % des personnes éligibles sont maintenues sous ARV, le nombre de nouvelles infections est de 30 à 50 % inférieur à ce qu'il aurait été en l'absence d'accès universel au traitement. Ces résultats ouvrent la voie à de nouvelles stratégies de prévention qui viendront enrichir l'éventail déjà existant. Ils plaident également en faveur d'un accroissement de l'effort international en faveur de l'accès universel au traitement.

Des progrès immenses ont été réalisés dans l'accès au traitement au cours de la dernière décennie qui permettent aujourd'hui, à 6,6 millions de personnes dans les pays à ressources limitées de bénéficier d'un traitement. Pourtant, elles représentent moins de 50 % des patients en attente de traitement. Alors qu'en juin 2011 à l'assemblée générale des Nations-Unies, les pays membres se sont engagés à traiter 15 millions de personnes d'ici à 2015, on constate une diminution de l'engagement financier des grands pays donateurs, à cause, selon eux, de la crise économique. Il est donc indispensable de poursuivre la mobilisation pour que les Nations tiennent leurs engagements tout en réfléchissant en parallèle à la mise en place de nouveaux mécanismes de financements innovants pour la santé globale et l'aide au développement.

Le VIH/sida demeure, en effet, un défi majeur pour la santé mondiale responsable de 5500 décès et 7400 nouvelles infections chaque jour. Trente ans après l'identification du VIH, nous avons énormément avancé dans la connaissance de la pathogénèse du virus. On mesure aujourd'hui l'importance des interactions complexes entre le virus et l'hôte. Toutefois, nous avons encore besoin de plus de recherche pour développer de nouveaux outils vaccinaux ou thérapeutiques efficaces, à faible coût et accessibles à tous. D'ailleurs, les mécanismes qui conduisent au développement du SIDA ne sont toujours pas complètement élucidés. Ce que nous savons aujourd'hui c'est que dès les premières heures qui suivent l'infection, le virus perturbe irrémédiablement la capacité de notre système

immunitaire à déclencher une réponse efficace. Nous devons mieux comprendre ce qui se passe dans cette phase très précoce de l'infection pour espérer bloquer la transmission du virus, sa dissémination, l'établissement de réservoirs et prévenir les effets délétères rapides qu'il induit sur notre défense immunitaire.

L'étude des patients dits "contrôleurs du VIH" peut nous apporter des éléments capitaux pour atteindre cet objectif. Ces personnes, qui représentent moins de 1 % des personnes infectées par le VIH, sont capables de contrôler naturellement la réplication du virus en l'absence de tout traitement. Ce contrôle semble associé à une forte réponse de leur immunité cellulaire contre le virus et/ou une résistance naturelle de leurs cellules immunitaires vis à vis de l'infection. Les singes d'Afrique représentent également un modèle d'intérêt. Infectés naturellement par le virus de l'immunodéficience simienne (SIV), proche du VIH, ces singes ne développent pas de sida. Alors qu'ils présentent un niveau élevé de réplication viral, ils sont exempts d'activation anormale en phase chronique de l'infection. Ces singes semblent avoir développé un mécanisme leur permettant d'agir très vite après l'infection pour maîtriser l'inflammation et empêcher l'activation généralisée et persistante des cellules T si délétère dans l'infection humaine par le VIH. Aujourd'hui, tout porte à croire que les acteurs de l'immunité innée constituent une composante importante du devenir des infections VIH/SIV. Des résultats ont montré des anomalies fonctionnelles du dialogue entre des cellules dendritiques (DC) et les cellules tueuses naturelles (NK). Or, les cellules dendritiques sont indispensables au déclenchement de la réponse immunitaire adaptative.

Ces observations ouvrent des voies pour la recherche thérapeutique et vaccinale en nous aidant à mieux comprendre quelles sont les réponses immunitaires qui doivent être induites, y compris au niveau des muqueuses, pour prévenir l'infection VIH et/ou la progression vers la maladie. Ils apportent des éléments nous permettant d'espérer qu'à terme nous serons capables d'induire chez tous les patients un état de rémission permanente en l'absence de traitement, à l'image des contrôleurs du VIH. Récemment, le cas de Timothy Ray Brown, connu comme le « patient de Berlin » a apporté la preuve du concept qu'une telle stratégie, dite de guérison fonctionnelle, était possible. Par ailleurs, en France une étude unique appelée « Visconti » regroupe près de 20 patients. Dépistés et traités dans les 2-3 mois après infection, ces patients ont, en accord avec leur médecin, interrompu après plusieurs années leur traitement et contrôlent depuis leur infection. Ces observations confirment tout le bénéfice d'un traitement extrêmement précoce de l'infection.

Il existe aujourd'hui un regain d'intérêt et d'optimisme apporté par la recherche quant à la possibilité de développer dans le futur des stratégies de guérison du VIH – qu'elles soient stérilisantes (éradication totale du virus de l'organisme) ou fonctionnelles (contrôle permanent de l'infection en absence de traitement). Sous l'égide de la Société Internationale du SIDA

(IAS), une stratégie scientifique « Towards an HIV Cure » a été élaborée par un groupe international de chercheurs et de cliniciens spécialistes du VIH/SIDA. Elle définit les axes prioritaires dans lesquels la recherche doit s'orienter pour avancer au plus vite dans le développement d'une guérison.

Ce document, qui sera rendu public à l'occasion d'un symposium qui se tiendra en juillet prochain en préalable de la conférence mondiale sur le sida (www.aids2012.org), contribuera à la création d'une alliance internationale de recherche et/ou au renforcement des collaborations entre les consortiums déjà existant sur le sujet.

Le chemin est certes long, mais il est certain que nous sommes sur la bonne voie pour parvenir, un jour, à vivre dans un monde sans SIDA. Ce but, nous l'atteindrons en suivant le modèle pasteurien de la recherche : une coopération forte entre recherches fondamentale et clinique, l'investissement des secteurs privés et publics, l'intervention des autorités de santé publique et enfin la participation centrale de la société civile, en particulier des personnes vivant avec le VIH. C'est à elles et au combat qu'elles mènent à nos côtés depuis 30 ans que je tiens tout particulièrement à rendre hommage.

Référence

Françoise Barré-Sinoussi. *Pour un monde sans SIDA. Un combat partagé.* Édition Albin Michel, 2012.



PROCHAINES ACTIVITÉS

PROCHAINE VISITE

(Rappel)

MUSÉE DE L'INSTITUT PASTEUR
18 septembre 2012 à 13h 45 précises
devant le 25 rue du Dr. Roux, Paris 15^{ème}
prévoir 10 € pour la visite

Inscriptions (liste d'attente) auprès de Marie-Françoise Merck (01 45 80 41 79, mfmerck@gmail.com)

PROCHAINE CONFÉRENCE-DÉBAT

2 thèmes :

PENSER, CLASSER
LA BIODIVERSITÉ
Jeudi 4 octobre 2012 à 14h30
Institut Curie, Paris 5^{ème}

Voir les détails page suivante

Association de scientifiques seniors soutenue par le CNRS et l'INSERM

CHERCHEURS TOUJOURS

organise une conférence débat

PENSER, CLASSER LA BIODIVERSITÉ

avec

Guillaume LECOINTRE

Systematicien

Professeur au Muséum National d'Histoire Naturelle

Modérateur : Michel THIREAU

Professeur honoraire au Muséum National d'Histoire Naturelle (thireau@mnhn.fr)

Jeudi 4 octobre 2012 à 14 heures 30

Institut Curie, salle Lacassagne

(aller jusqu'au bout de l'immeuble sur la gauche et monter les quelques marches extérieures)

22 rue d'Ulm, Paris 5^{ème}

Entrée libre

Chercheurs, Universitaires, Ingénieurs qui êtes ou partez à la retraite

REJOIGNEZ NOTRE ASSOCIATION

29 rue Wilhem, 75016 Paris, chercheurs.toujours@inserm.fr, http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr

CHERCHEURS TOUJOURS

*Association de scientifiques seniors, soutenue par le CNRS et l'INSERM
Présidente d'honneur : Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel*

Siège : INSERM, 29 rue Wilhem, 75016 Paris. Secrétariat : CNRS, bâtiment H, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif
chercheurs.toujours@inserm.fr ; http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr