

*Vue au microscope électronique à balayage (SEM) de la surface d'une feuille de menthe. © Wellcome Images
(explications en bas de la page Sommaire)*

La

Lettre

de

CHERCHEURS

TOUJOURS

N° 28, septembre 2017

SOMMAIRE

SYNTHÈSE DES CONFÉRENCES-DÉBATS (septembre 2016 - juin 2017)

LA MONNAIE VA-T-ELLE DISPARAÎTRE ?	4
<i>Michel LELART</i>	4
L'ÉNERGIE ET LA VIE : MÉCANISMES MOLÉCULAIRES ET PATHOLOGIES	6
<i>Yaroslav DE KOUCHKOVSKY : Introduction générale à la bioénergétiques cellulaire</i>	6
<i>Francis HARAUX : Bioénergétique mitochondriale</i>	8
<i>Anne LOMBÈS : Maladies mitochondriales</i>	12
MÉDECINE PERSONNALISÉE : TECHNOLOGIE ET ÉTHIQUE	16
<i>Francis QUÉTIER</i>	16
RÊVES ET RÉALITÉ : CONSCIENCE ET IMAGINAIRE	21
<i>Pierre ETEVENON</i>	21
<i>Gérard OSTERMANN</i>	24
INTÉRÊT DE L'ERREUR EN SCIENCE ET EN MÉDECINE	26
<i>Laurent DEGOS</i>	26
L'IMAGERIE CELLULAIRE	28
<i>Yaroslav DE KOUCHKOVSKY : Quelques jalons historiques et sémantiques en imagerie cellulaire</i>	28
<i>(Jean SALAMERO)</i>	-
<i>(Graça RAPOSO)</i>	-

PROCHAINES MANIFESTATIONS

CALENDRIER PRÉVISIONNEL DES MANIFESTATIONS	31
<i>Conférence-débat : LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES</i>	32
<i>Atelier : ANALYSE DE LA CONSCIENCE AUX FRONTIÈRES DE LA SCIENCE ACTUELLE</i>	33
<i>Visite commentée : LE COLLÈGE DE FRANCE</i>	34

Photo de couverture :

Image au microscope électronique à balayage d'une feuille de menthe (couleurs interprétées). On voit des « stomates », pores - quasiment fermés ici - permettant le passage de gaz (CO₂, O₂ et vapeur d'eau de transpiration). Leur ouverture est sous le contrôle des deux « cellules de garde » plus ou moins turgescents selon la pression osmotique interne. Un poil (« trichome ») est également visible ainsi que deux gouttes d'essence de menthe secrétées par des cellules foliaires.

Source : <https://wellcomeimages.org/indexplus/image/B0008750.html> (copyrighted work available under Creative Commons by-nc 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/> Credit: Annie Cavanagh, Wellcome Images. Scanning electron micrograph 2013).

SYNTHÈSE DES CONFÉRENCES-DÉBATS

septembre 2016 - juin 2017

27 septembre 2016, Institut Curie

LA MONNAIE VA-T-ELLE DISPARAÎTRE ?

Modératrice : Rodica RAVIER, Directrice de recherche honoraire au CNRS

MICHEL LELART

Directeur de recherche émérite au CNRS

La monnaie ne peut pas disparaître car elle remplit des fonctions essentielles (1) ; mais elle s'est beaucoup transformée en se dématérialisant (2) ; elle se transforme de plus en plus, au point de donner l'impression que l'on va peut-être pouvoir s'en passer (3) ; c'est moins sûr toutefois pour la monnaie dite manuelle (4).

1) Les fonctions de la monnaie

La monnaie est à la fois unité de compte – elle permet de compter, elle exprime la valeur des choses – et instrument d'échange – elle permet d'acheter et de vendre, donc d'échanger tout ce qui a été produit. Elle assure la circulation des biens, en même temps qu'elle met en contact les agents économiques : elle crée du lien social. C'est ainsi depuis toujours, du moins depuis que le troc a disparu. Sa fonction se réalise donc dans l'espace. Des économistes mettent en avant cette dimension anthropologique et font de la monnaie « un fait social total ».

La monnaie est aussi réserve de valeur. Elle peut être conservée (les billets trop abîmés sont remplacés par des neufs automatiquement !). Elle peut aussi être prêtée pour quelques jours ou quelques années. Et si elle peut être prêtée par les uns, elle doit être empruntée par les autres. En faisant naître le crédit, elle devient la « matière première » de la finance. En faisant naître des créances et des dettes, elle favorise une certaine accumulation. C'est cette fois dans le temps que cette fonction se réalise.

Peut-on imaginer aujourd'hui une économie sans monnaie moyen d'échange, sans que les biens et les services puissent être achetés et vendus et sans que les hommes se rencontrent à cette occasion ? Et peut-on imaginer une société sans monnaie réserve de valeur, sans que les agents puissent prêter l'argent qu'ils ont en trop à certains moments et

emprunter celui dont ils ont besoin à d'autres moments, ou à d'autres agents ?

2) La dématérialisation de la monnaie

Dans les sociétés dites primitives, la monnaie a d'abord été « naturelle », elle avait une valeur marchande, ou symbolique. Ce pouvait être des coquillages en Mélanésie, des peaux de castor au Canada... ce pouvait être des métaux, d'or et d'argent surtout, dont on a fait des pièces, sans doute entre le Xème et le Vème siècle avant Jésus-Christ. Les échanges se multipliant, on a frappé des pièces sans valeur et on a commencé à utiliser une monnaie de papier (les assignats, la monnaie de carte au Canada...), puis le billet de banque émis par une institution et qui était au début garanti par ses avoirs en or. Il ne l'est plus maintenant. Cette monnaie-là n'a donc plus aucune valeur en soi, mais elle est émise par une institution qui doit inspirer confiance : elle est « fiduciaire ».

La dématérialisation a progressé de plus belle avec les banques commerciales. Les billets qu'un agent dépose sont inscrits sur un compte à son nom : on parle de monnaie « scripturale ». Il n'y a plus cette fois aucun support, tout est écriture. Mais comment utiliser cette monnaie si on ne veut pas aller retirer les billets que l'on a déposés ? Il faut cette fois inventer un moyen de faire circuler ce compte. Ce sera le chèque qui n'est pas lui-même de la monnaie, comme on le pense très souvent. Il est un ordre donné à la banque de débiter un compte et d'en créditer un autre du montant indiqué. Il est le moyen,

absolument nécessaire, d'utiliser cette monnaie transformée en écriture.

D'autres moyens vont être imaginés : c'est le titre interbancaire de paiement (TIP), encore un papier transmis cette fois par le créancier ; c'est le virement (par le débiteur) et le prélèvement (par le créancier) qui deviennent automatiques et n'exigent plus la transmission d'un papier chaque fois. C'est enfin la carte de paiement qui permet le règlement avec la simple saisie d'un code PIN, qui centralise les opérations et permet, au choix de l'utilisateur, d'obtenir un crédit à peu près jusqu'à la fin du mois. Ces innovations qui se sont succédées depuis une cinquantaine d'années concernent les règlements effectués avec de la monnaie scripturale. Ils présupposent toujours l'existence d'un compte ouvert dans une banque... dont le solde bien sûr dépasse le montant de la transaction : c'est là qu'est la monnaie.

3) De nouveaux moyens de paiement

La carte n'a pas été adoptée rapidement. Il a fallu des années pour qu'elle se démocratise. Maintenant qu'elle est devenue le moyen privilégié de règlement (65 millions de cartes bancaires en France, 50% des paiements chaque année), c'est par elle que les innovations se poursuivent. Elles se manifestent notamment par le paiement sans contact, rendu possible par l'utilisation d'une puce qui permet à deux appareils d'échanger des données par simple rapprochement (Near Field Communication – NFC). L'exemple le plus connu est la carte Navigo que l'on recharge pour pouvoir régler le métro, le bus, le Vélib... sans avoir à donner son code. Les cartes bancaires elles-mêmes sont de plus en plus sans contact (près de 60% à l'heure actuelle); non seulement il n'est plus nécessaire de les recharger, mais il n'est plus nécessaire de les introduire dans le terminal de paiement. On peut aussi introduire des données bancaires dans la carte SIM du téléphone portable ou du smartphone avec lesquels on peut alors régler la plupart de ses achats.

Une autre innovation est le paiement en ligne qui présuppose l'ouverture d'un « portefeuille électronique » auprès d'un « établissement de monnaie électronique » (EME) qui offre des services de paiement faciles et rapides par internet. Ces EME peuvent aussi émettre et gérer « de la monnaie électronique » que le Code monétaire et financier définit comme « une valeur monétaire qui est stockée sous une forme électronique, y compris magnétique ». Voilà donc une nouvelle forme de monnaie, totalement dématérialisée elle aussi puisqu'elle n'existe que sur internet. Elle est cependant considérée parfois comme « un équivalent numérique de l'argent liquide », une sorte de substitut moderne aux pièces et aux billets. Certains n'hésitent

pas à envisager – voire à souhaiter – la fin pure et simple de ces deux formes traditionnelles de monnaie.

Peut-on vraiment l'imaginer ? Quand on voit l'effervescence que ces dernières dispositions entraînent, on doit se poser la question. Ce ne sont pas seulement les banques, mais des opérateurs de téléphonie, des fabricants de smartphones, des gérants du Web... et une multitude de start-up qui se font concurrence et se disputent ce marché en pleine expansion. « Pas une journée ne se passe sans qu'une nouvelle solution soit annoncée... Il y a « 700 à 800 projets de paiement mobile en ce moment ! » (Le Monde, 2 mars 2016). Comment peut-on imaginer que la monnaie puisse disparaître ?

4) Et si la monnaie manuelle disparaissait ?

Nous avons retenu une définition large de la monnaie définie à partir de ses fonctions. Une définition plus étroite pourrait avoir un sens : la monnaie manuelle, c'est-à-dire les pièces et les billets, les « espèces » comme on dit parfois, qui sont utilisées par tous et pour tout : par tous, y compris les plus pauvres qui parfois n'ont pas de compte bancaire, et pour tout, pour tous les besoins de la vie quotidienne qui nécessitent un grand nombre de petits paiements. C'est cette conception qui suscite de nouveaux débats à propos de la fin de la monnaie : « Supprimons les billets de banque » (Financial Times, 28 mai 2015), « Requiem pour l'agent liquide » (Le Monde, 26 avril 2016).

Les arguments ne manquent pas pour en finir avec les pièces et les billets. Le premier concerne la fraude et toutes les activités illicites que la monnaie manuelle facilite parce qu'elle est anonyme. Dans les pays du Sud il faut ajouter toute l'activité informelle qui s'organise hors des circuits bancaires. Un deuxième argument est le coût de fabrication des pièces, plus élevé mais les pièces durent plus longtemps, et des billets, moins élevés mais il faut les remplacer plus souvent. C'est aussi l'entretien des distributeurs comme leur approvisionnement régulier. Et que penser des billets apportés par les touristes et qu'il faut renvoyer dans leur pays ! Ce retrait de l'argent liquide ne serait-il pas déjà commencé ? Il est probable que le billet de 500 euros va être retiré de la circulation, sans doute aussi la pièce de un centime. La Suède où la circulation des billets a déjà sensiblement diminué pourrait être le premier pays sans monnaie manuelle !

Nous ne le pensons pas. Les arguments en faveur de cette monnaie ne manquent pas. Les Français l'utilisent toujours pour régler un achat sur deux. Et lors d'une enquête récente 74% des personnes interrogées ont répondu qu'elles ne pourraient pas s'en passer. La force des habitudes l'emportera

probablement. Et pense-t-on aux personnes âgées et à celles qui ne maîtrisent pas internet ou qui sont rebutées par ses progrès incessants ? Les « espèces » ont l'avantage d'être une monnaie facile à utiliser, qui ne coûte rien ou presque et qui ne présente pratiquement pas de risques car il n'y a plus guère de faux billets. Et sans les pièces, il faudrait supprimer bien des machines.

En conclusion, la monnaie ne va certainement pas disparaître. Ce qui devrait changer, c'est la proportion des transactions qui sont effectuées chaque année en monnaie manuelle, en monnaie bancaire, en monnaie électronique. Du fait de la concurrence entre les banques et entre les acteurs impliqués d'une façon ou d'une autre dans « l'industrie du paiement », ces changements varieront certainement beaucoup d'un pays à l'autre.

15 novembre 2015, Institut Curie

L'ÉNERGIE ET LA VIE : mécanismes moléculaires et pathologies

Modérateur : Yaroslav de Kouchkovsky, Directeur de Recherche honoraire au CNRS

Introduction générale à la bioénergétique cellulaire

YAROSLAV DE KOUCHKOVSKY

Ancien directeur de recherche au CNRS, campus CNRS de Gif-sur-Yvette [kouchkovsky@orange.fr]

La vie d'un organisme biologique impose la coopération de trois flux : de matière, ce qui correspond au métabolisme, d'information, ce qui est du domaine de la génétique et de l'environnement, et d'énergie, indispensable aux deux précédents. Malgré la diversité des processus, la source primaire d'énergie est remarquablement

conservée chez les procaryotes et les eucaryotes, qu'ils soient du règne animal (souris), végétal (arbre) ou des champignons (levure). Cette source est une petite molécule, l'adénosine triphosphate, ATP, qui joue le rôle de "monnaie unique" à circulation aisée permettant de coordonner et réguler les milliers de réactions se déroulant dans une cellule.

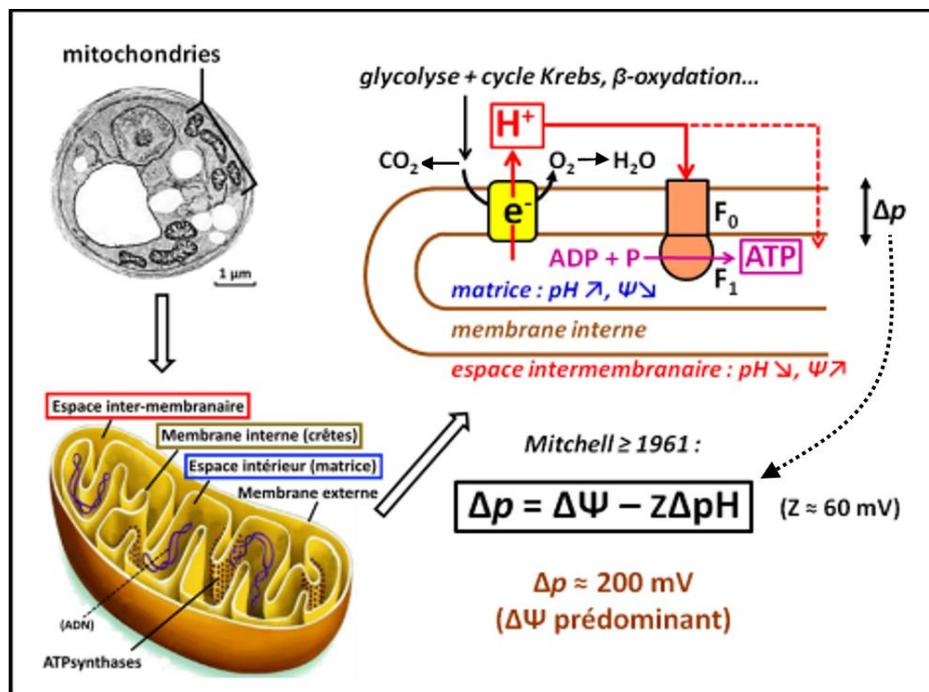


Figure 1. Structure et fonctionnement des mitochondries (sources iconographiques, moitié gauche : <http://slideplayer.fr/> et <http://www.britannica.com/>).

Δp = « force protomotrice » ou « gradient de protons » ; Ψ = potentiel électrique membranaire.

Le mécanisme énergétique de loin le plus important pour la formation d'ATP a une base structurale ubiquiste, une *membrane biologique* fermée délimitant, de manière non étanche, un intérieur et un

extérieur : thermodynamiquement, les systèmes biologiques sont "ouverts", ce qui autorise des flux sélectifs bidirectionnels de matière et d'énergie. Il s'agit ici de la membrane plasmique d'une bactérie

comme *Escherichia coli* ou des membranes internes des organites intracellulaires complexes que sont les *mitochondries* (animaux et plantes), sièges de la *respiration*, et les *chloroplastes*, plus exactement leurs *thylacoïdes* internes (plantes), sièges de la *photosynthèse*. [Une cellule peut contenir des centaines de mitochondries et des dizaines de chloroplastes ; tous deux possèdent plusieurs copies d'ADN qui leur est spécifique.]

La *Figure 1* représente, à gauche en haut, la coupe, vue au microscope électronique, d'une cellule et en dessous sa description structurale ; à droite est illustré le schéma fonctionnel décrit ci-dessous.

La membrane interne comprend des complexes multiprotéiques enchâssés et des molécules mobiles, ubiquinone et cytochrome c. Tous transfèrent les électrons d'un substrat initial jusqu'à l'oxygène de manière très strictement ordonnée.

Cette *chaîne de transfert d'électrons*, CTE, alterne des complexes transporteurs d'électrons seuls et des transporteurs d'électrons et protons, une disposition qui assure la translocation orientée, « vectorielle », de protons de l'espace intérieur, appelé *matrice*, vers l'extérieur. Il en résulte une augmentation du pH de la matrice et une diminution du pH extérieur. La *différence*, ΔpH , entre ces compartiments reste quand même limitée : une trop forte alcalinisation de la matrice serait dénaturante pour les protéines et

l'espace intermembranaire, communique avec le cytoplasme qui est un vaste réservoir tamponné.

À cet effet osmotique du ΔpH s'ajoute une *différence de potentiel transmembranaire*, $\Delta \Psi$, car le proton est chargé positivement. Leur somme constitue la « *force promotrice* » : $\Delta p = \Delta \Psi - Z \Delta pH$ (Z est un paramètre valant environ 60 mV dans les conditions biologiques et le signe moins est dû à ce que le pH, nombre sans dimension, est un cologarithme). Ce *gradient de protons*, dû principalement ici à $\Delta \Psi$, atteint ainsi environ 200 mV, ce qui crée un fort champ électrique à travers la bicouche lipidique de la membrane (30 millions de volts par mètre, considérant ses quelque 6 nm d'épaisseur). Il en résulte que ~200 mV est une limite au-delà de laquelle des dommages structuraux risqueraient d'apparaître. Ceci est évité par des fuites naturelles, représentées par un pointillé *Figure 1*.

En plus de la chaîne de transfert d'électrons, la membrane inclut des *ATP-synthases*, complexes multiprotéiques comprenant une partie intramembranaire, F_0 , et une partie extra-membranaire, F_1 , d'environ 9 nm de "diamètre". En retournant dans la matrice via cette ATP-synthase, les protons initialement expulsés par la chaîne de transfert d'électrons, fournissent l'énergie nécessaire à la formation d'ATP, par condensation d'adénosine diphosphate, ADP, et de phosphate "inorganique", P_i .

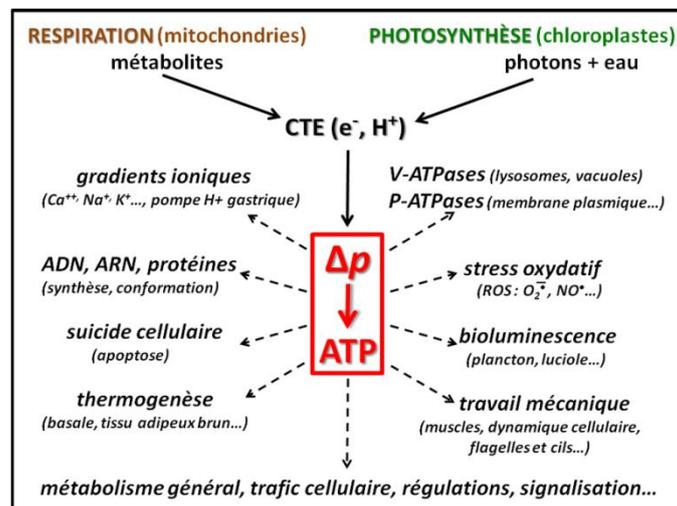


Figure 2. Rôles énergétiques et régulateurs du gradient de protons et de l'ATP (CTE : chaîne de transport d'électrons ; ROS : Reactive Oxygen Species).

Ainsi peut se résumer la *théorie chimiosmotique* élaborée par Peter Mitchell (1920-1992). Solidement étayée sur le plan expérimental et théorique, elle lui a valu le prix Nobel de chimie en 1978. Le mécanisme lui-même de formation d'ATP par l'ATP-synthase – un véritable nanomoteur rotatif – a été décrit par Paul Boyer (1918-) sur le plan fonctionnel et par John Walker (1941-) sur le plan structural, ce qui a également été couronné par le prix Nobel de chimie en 1997.

Le monde végétal obéit au même paradigme que ci-dessus. Les mitochondries des plantes (et d'autres) sont plus complexes : plusieurs entrées possibles des nucléotides réduits dans la chaîne de transfert d'électrons et une *oxydase alternative* supplémentant la cytochrome-oxydase. D'autre part, et surtout, la cellule végétale chlorophyllienne comprend des organites spécifiques, les *chloroplastes*, dont les membranes internes, les *thylacoïdes*, sont le pendant des crêtes mitochondriales. Dans les thylacoïdes, la

circulation des électrons et le sens des vecteurs protoniques sont inversés. Cela résulte d'une topographie membranaire symétrique de celle des mitochondries. Quant à leurs ATP-synthases, elles sont globalement identiques à celles des mitochondries, avec quelques variantes de leurs sous-unités protéiques.

L'ATP consommé par la cellule est continûment régénéré par la mitochondrie et ce mécanisme chimiosmotique couvre l'essentiel des besoins de la cellule : la glycolyse seule ne pouvant le faire qu'à 5 % : pour les organismes aérobies, la *phosphorylation oxydative* est cruciale. (Certains organismes peuvent se contenter d'une phosphorylation anaérobie, comme les levures lors de la fermentation alcoolique.)

Le besoin nutritionnel de l'Homme en conditions d'activité réduite est d'environ 2 000 kcal par jour, soit 8 400 kJ (1 cal = 4,18 joules), ce qui correspond à 100 W en continu (1 W = 1 J s⁻¹ et 1 jour = 86 400 secondes). Cela veut dire que 500 ampères protoniques parcourent en permanence l'ensemble des membranes mitochondriales, considérant un Δp de 0,2 V (100 W/0,2 V = 500 A). Le recyclage quotidien de l'ATP, environ 140 moles ATP/jour, correspond donc à une synthèse égale à la masse corporelle (ATP = 0,5 kg mol⁻¹ et 140 x 0,5 = 70 kg). Les principaux consommateurs d'énergie sont le

métabolisme général et l'activité musculaire (cœur compris), mais le cerveau représente quand même 20 % du total alors que sa masse n'est guère supérieure à 2 % de celle du corps.

La *Figure 2* montre les multiples rôles du gradient de protons (Δp) et de l'ATP dans l'énergétique et la régulation des activités biologiques. Beaucoup sont communes à l'ensemble du monde vivant (transport d'ions et de métabolites, formation de radicaux libres, ROS, signalisation cellulaire...), mais certaines sont propres à quelques espèces (bioluminescence, flagelle bactérien, un autre nanomoteur à protons) ou à des cellules spécialisées (comme le "tissu adipeux brun" des nourrissons et des mammifères hibernants, qui dissipe en chaleur le gradient de protons mitochondrial, découplé ainsi de la synthèse d'ATP).

Bibliographie générale

David G. Nicholls & Stuart J. Ferguson (2013) *Bioenergetics 4*, Academic Press, 419 pages (dernière édition d'une monographie de référence à dominante de biophysique structurale et fonctionnelle).

Claude Lance (2013) *Respiration et Photosynthèse*, EDP sciences, 596 pages (disponible aussi en téléchargement ; exposé à dominante de biochimie et physiologie ; remarquable histoire des sciences dans les premiers 50 % de l'ouvrage).

BIOÉNERGÉTIQUE MITOCHONDRIALE

FRANCIS HARAUX

Directeur de recherche au CNRS, CEA-Saclay, Institut de Biologie Intégrative de la Cellule (I2BC), UMR 9198 CNRS-CEA-Université Paris-Sud, Gif-sur-Yvette [francis.harau@cea.fr]

Tous les organismes vivants consomment de l'énergie pour se développer, se mouvoir, se reproduire, assurer leur maintenance, réguler leur température, etc. Chez l'être humain l'apport d'énergie est assuré par l'alimentation. Un adulte ayant une activité physique modérée consomme entre 2000 et 2500 kilocalories par jour, ce qui représente une puissance dissipée d'environ 100 watts, équivalente à celle d'une grosse ampoule à incandescence.

Dans l'organisme, cette énergie est convertie d'une forme en une autre par des systèmes spécialisés. Plusieurs formes d'énergie interconvertibles sont ainsi rencontrées dans le monde vivant : énergie lumineuse, chimique, électrochimique, osmotique, mécanique. Dans les cellules vivantes, certaines de ces formes d'énergie peuvent être converties en une énergie chimique particulière appelée « potentiel phosphate ». Celle-ci résulte de l'accumulation d'une molécule, l'adénosine triphosphate (ATP), formée par

la condensation de l'adénosine diphosphate (ADP) et du phosphate inorganique, réaction qui libère une molécule d'eau. Aux concentrations de réactifs présentes dans la cellule, cette réaction dite « de synthèse d'ATP¹ » est endergonique, et la réaction inverse d'hydrolyse d'ATP est exergonique.

Ces conversions s'effectuent au sein de complexes enzymatiques spécifiques capable de coupler la synthèse ou l'hydrolyse de l'ATP à un autre processus énergétique : déformation mécanique, synthèse de macromolécules, repliement de protéines, ou bien encore transport d'ions ou de molécules² à travers la membrane délimitant la cellule ou l'un de ses compartiments internes (*Figure 1*). Les cellules contiennent en effet de nombreux organites délimités par des membranes : noyau, réticulum, vacuoles, mitochondries, etc. Parmi eux, la mitochondrie joue un rôle essentiel dans l'énergétique cellulaire.

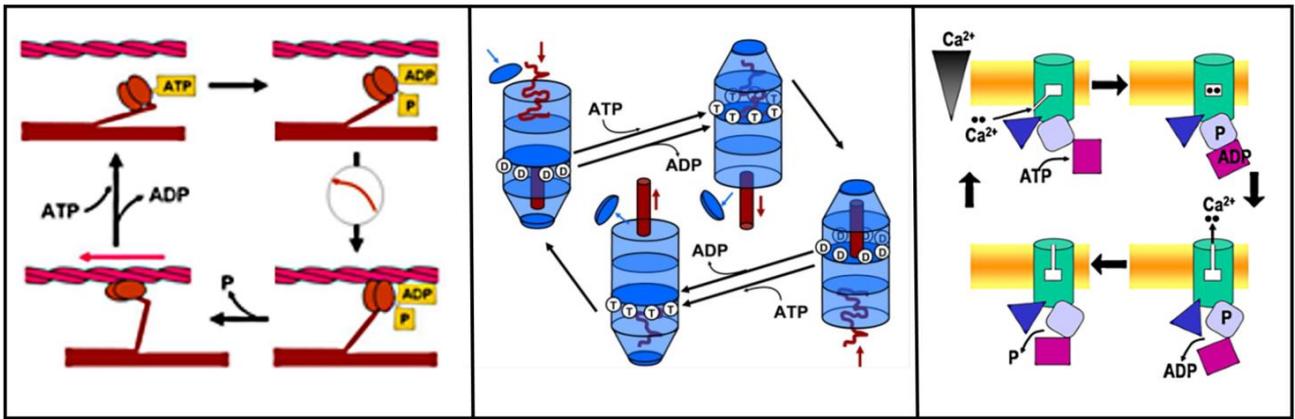


Figure 1. Trois exemples de systèmes couplant l'hydrolyse d'ATP à un processus endergonique. **Gauche** : le couple actine-myosine (contraction musculaire). **Milieu** : une chaperonine de type GroEL/ES (repliement d'une protéine). **Droite** : le transporteur SERCA (transport du calcium).

Les mitochondries et la phosphorylation oxydative.

Les mitochondries sont des organites présents dans les cellules de tous les eucaryotes. Leur taille est de l'ordre du micromètre lorsqu'elles sont isolées, mais une partie importante d'entre elles fusionne pour former le réseau mitochondrial (*Figure 2 gauche*). Les mitochondries comprennent deux membranes, la membrane externe et la membrane interne (*Figure 2 droite*). La première forme la frontière entre la mitochondrie et le milieu

cellulaire (cytosol) ; la deuxième forme un grand nombre d'invaginations, les crêtes mitochondriales. Elle sépare deux compartiments distincts, l'espace intermembranaire et la matrice, schématisés *Figure 2 droite*. La membrane interne est le siège de la phosphorylation oxydative, processus qui assure la majeure partie de la synthèse d'ATP chez les eucaryotes non photosynthétiques. De ce fait, la mitochondrie est souvent qualifiée de « centrale énergétique » de la cellule.

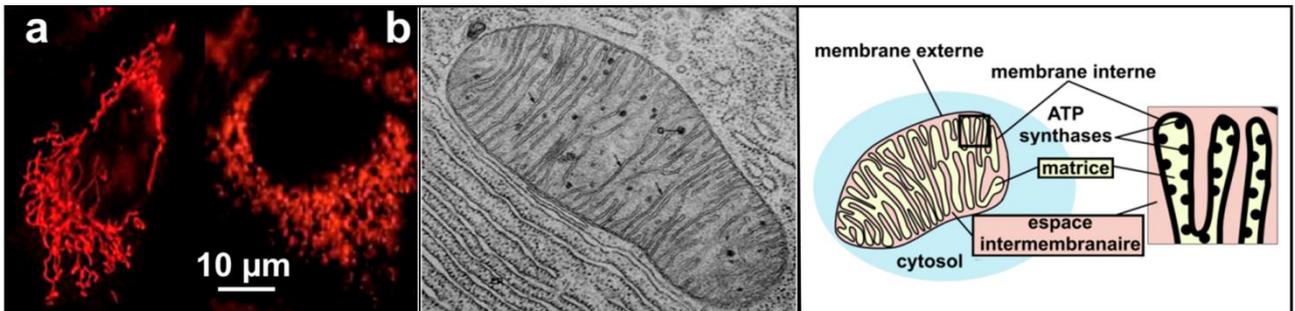


Figure 2. **Gauche** : cellule dont les mitochondries (coloration rouge) sont principalement organisées en réseau filamenteux (a) ou sous forme d'organites discrets (b). **Milieu** : mitochondrie individuelle vue en coupe par microscopie électronique. **Droite** : schéma montrant les deux membranes et les trois compartiments d'une mitochondrie.

L'énergie nécessaire à la synthèse d'ATP provient de l'oxydation de molécules produites par le métabolisme, catalysée par des complexes protéiques enchâssés dans la membrane interne et numérotés de I à IV (*Figure 3*). Ces complexes opèrent en série. Peu mobiles, ils sont connectés par des molécules rédox diffusibles qu'ils fixent de façon transitoire sur des sites spécifiques. L'ensemble constitue la chaîne respiratoire. Les deux principaux substrats métaboliques utilisés sont le NADH et le succinate, qui transfèrent leurs électrons respectivement au Complexe I et au Complexe II. Ces deux complexes réduisent à leur tour un pool de molécules membranaires, les ubiquinones (UQ). Une fois réduites en UQH₂, celles-ci cèdent leurs électrons au Complexe III (appelé également cytochrome bc₁), qui à son tour réduit le cytochrome c, petite protéine soluble diffusant dans l'espace intermembranaire.

Enfin, le cytochrome c réduit le Complexe IV (ou cytochrome c oxydase) qui transfère ses électrons à l'oxygène pour produire de l'eau. L'organisation topologique des complexes fait qu'au cours de ces réactions d'oxydoréduction en cascade, les électrons traversent deux fois la membrane. De plus, à certaines étapes, des ions H⁺ sont prélevés dans la matrice (réduction de UQ ou de O₂) ou libérés dans l'espace intermembranaire (oxydation d'UQH₂). En d'autres points (à l'intérieur des complexes I et IV), le transfert d'électrons est couplé à un transport dit « vectoriel » d'ions H⁺ à travers la membrane. La membrane interne étant étanche aux ions H⁺, une différence de pH et de potentiel électrique apparaît à travers cette membrane⁴. La différence de potentiel électrochimique d'ions H⁺ qui en résulte, appelée « gradient de protons », est la force thermodynamique alimentant la synthèse d'ATP. Le

retour exergonique des ions H^+ dans la matrice s'effectue dans la partie membranaire du complexe V, appelé « ATP synthase ». Il est couplé à la synthèse d'ATP qui s'effectue dans la partie extrinsèque de l'ATP synthase. L'ATP transporté dans l'espace intermembranaire³ traverse la

membrane externe pour alimenter la cellule, sauf dans certains tissus où il transfère son groupement phosphate à la créatine présente dans l'espace intermembranaire. C'est alors la phosphocréatine qui sert de « carburant » cellulaire.

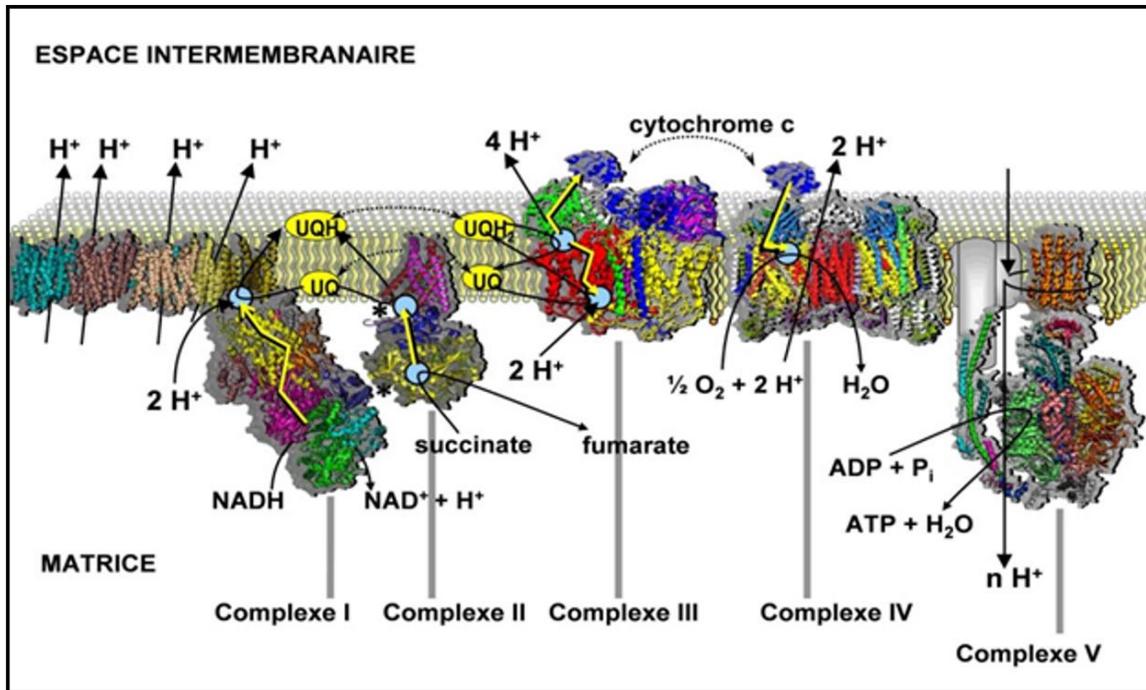


Figure 3. Disposition des complexes protéiques et autres constituants de la chaîne respiratoire, avec indication des transports de H^+ vectoriels et de phosphorylation de l'ADP en ATP.

Ratés de la chaîne respiratoire. Une faible proportion des électrons ne traverse pas intégralement la chaîne respiratoire et participe à la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS). La semiquinone, intermédiaire furtif entre l'ubiquinone (UQ) et l'ubiquinol (UQH₂), est susceptible de réduire directement l'oxygène pour former l'ion superoxyde O_2^- . Cette réaction parasite peut se produire sur les complexes I, II et III où se trouvent les sites de fixation des quinones. Elle est généralement considérée comme favorisée par une valeur élevée du gradient de protons. O_2^- peut être transformé en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 par une enzyme, la superoxyde dismutase. Ces espèces réactives de l'oxygène sont impliquées dans la signalisation cellulaire et dans le « suicide cellulaire » (apoptose). Une autre enzyme, la catalase, peut transformer H_2O_2 en eau et en oxygène. Mais O_2^- peut aussi être la source du radical hydroxyle OH^\cdot , espèce toxique à faible rayon d'action qui peut endommager les lipides, les protéines et les acides nucléiques.

Mécanismes de couplage. Dans la chaîne respiratoire mitochondriale, la nature a bricolé trois mécanismes différents pour le couplage entre le transfert d'électrons et la translocation endergonique des ions H^+ . 1) Un transporteur d'hydrogène soluble dans la membrane (UQ/UQH₂) est réduit sur une face

de la membrane où il capte des protons, et oxydé sur l'autre face où il en libère. 2) Dans le Complexe I, la fixation d'UQ et la libération d'UQH₂ induisent à longue distance des mouvements de groupes protonables appartenant à des sous-unités transmembranaires. 3) Dans le Complexe IV, les différentes étapes de la réduction de l'oxygène s'accompagnent de subtiles réorganisations des réseaux conducteurs d'ions H^+ au voisinage du site catalytique, aiguillant alternativement les protons venus de la matrice vers le site catalytique, où ils se combinent à l'oxygène et aux électrons pour former de l'eau, et vers l'espace intermembranaire. Le couplage entre la translocation exergonique des ions H^+ et la synthèse d'ATP est assuré par l'ATP synthase, qui est un moteur moléculaire rotatif. Le flux d'ions H^+ entraîne la rotation d'un cylindre transmembranaire formé de 8 à 10 sous-unités c (Figure 4). Celui-ci transmet son mouvement à un axe central asymétrique (sous-unité γ) plongeant dans la partie extrinsèque du complexe. Cet axe déforme alors séquentiellement les trois sites catalytiques disposés en couronne, provoquant la fixation de l'ADP et du phosphate, leur condensation en ATP, et la libération de l'ATP. Ainsi l'énergie électrochimique (gradient de protons) est convertie en énergie mécanique, laquelle est ensuite convertie en énergie chimique (potentiel phosphate).

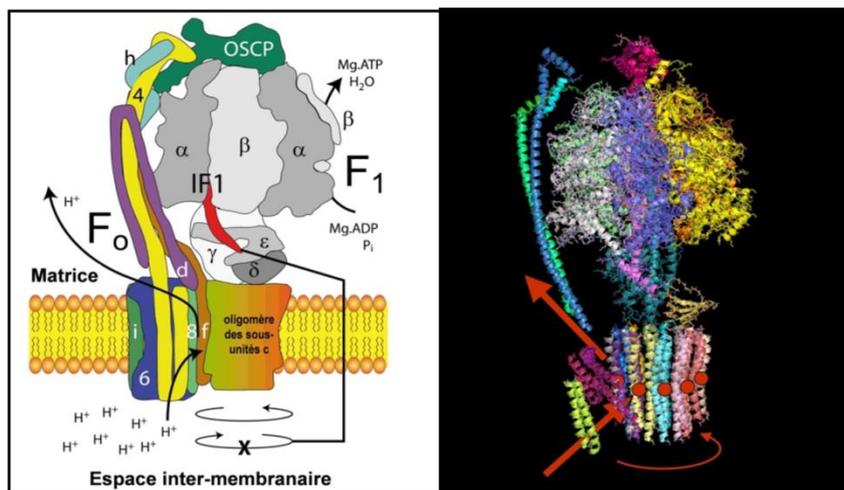


Figure 4. À gauche, schéma de l'ATP synthase mitochondriale de levure. L'orientation est inversée par rapport à la Figure 3. F_1 (en gris), partie extrinsèque ($\alpha\beta$) $\gamma\delta\varepsilon$ portant les trois sites catalytiques (interfaces $\alpha\beta$). F_0 , secteur membranaire et pied périphérique (couleurs). Rotor : $c_{10}\gamma\delta\varepsilon$; stator : autres sous-unités. IF_1 (rouge) sous-unité régulatrice dissociable. À droite, structure tridimensionnelle d'une ATP synthase bactérienne (*Paracoccus denitrificans*) obtenue par radio-cristallographie. Les flèches rouges montrent les points d'entrée et de sortie des ions H^+ , ainsi que le sens de rotation du rotor membranaire ; les points rouges indiquent les sites protonables des sous-unités c de ce rotor.

Fonctions autres que la phosphorylation oxydative. Du point de vue métabolique, la mitochondrie est le siège du cycle de Krebs, de la dégradation des acides gras et de certaines étapes de la biosynthèse des hormones stéroïdes. Par ailleurs, elle participe à la biosynthèse des hèmes. Elle peut aussi accumuler des ions calcium et de ce fait participer à l'homéostasie calcique de la cellule. Enfin, elle joue un rôle central dans l'apoptose, qui peut d'ailleurs être déclenchée par une accumulation excessive de calcium dans la matrice. Une étape majeure de l'apoptose est la libération dans le cytosol du cytochrome c, lequel active des protéases particulières, les caspases.

Dynamique mitochondriale. Les mitochondries ne sont pas des organites statiques. Comme toutes les structures biologiques, elles renouvellent constamment leurs constituants, et leur quantité augmente lors de la division cellulaire. Elles sont également soumises à des cycles de fission et de fusion (cf. Figure 2 gauche), au cours desquels les mitochondries ayant une faible ddp transmembranaire sont éliminées pour être détruites par un processus appelé mitophagie.

Les mitochondries sont des bactéries sédentarisées. Il est communément admis que les mitochondries, comme d'ailleurs les chloroplastes des cellules végétales, dérivent de bactéries internalisées par des cellules eucaryotes primitives il y a 1,5 ou 2 milliards d'années. Les mitochondries ont gardé une petite partie de leur génome bactérien : chez *Homo sapiens*, 13 sous-unités des complexes de la phosphorylation oxydative sont codées par l'ADN mitochondrial. Ce génome est d'origine strictement maternelle, car les mitochondries paternelles sont éliminées lors de la fécondation. La

plus grande partie des gènes codant pour les protéines mitochondriales ont par ailleurs été relocalisés dans le noyau au cours de l'évolution. Les protéines codées par le génome nucléaire doivent être importées dans la mitochondrie. En examinant le monde bactérien, on réalise que la chaîne respiratoire mitochondriale n'est qu'un cas particulier parmi la grande diversité des chaînes d'oxydoréduction présentes dans la nature. Mais les complexes enzymatiques qui les constituent sont composés des mêmes modules de base : métalloprotéines (dont les différents types de cytochromes), flavoprotéines, protéines fer-soufre, protéines liant les quinones, et canaux ioniques pour le couplage avec le transport des ions H^+ . Les ATP synthases, quant à elles, sont assez bien conservées, avec quelques variantes, dans tout le monde vivant.

Mutations et dysfonctionnement mitochondrial. Certaines maladies génétiques graves résultent d'un dysfonctionnement mitochondrial. Celui-ci peut être dû à une mutation touchant une sous-unité d'un complexe enzymatique et altérant ses propriétés catalytiques. Mais ce n'est pas la seule cause possible, car il y a loin du gène à la protéine. Tout d'abord, que le gène soit nucléaire ou mitochondrial, sa transcription en ARN messager dépend de facteurs protéiques dont la mutation peut compromettre la production du messager. Une fois produit, ce dernier peut encore être dégradé avant même d'être pris en charge par les ribosomes. Son repliement, qui le protège en principe contre une dégradation précoce, peut en effet être affecté par certaines mutations de sa séquence, y compris dans les régions non codantes. Après la traduction, les protéines codées par le génome nucléaire doivent encore être importées dans la mitochondrie, par une

machinerie complexe qui reconnaît leur extrémité N-terminale (peptide signal). Des mutations dans cette partie peuvent affecter l'importation. Après l'importation, l'extrémité N-terminale doit être éliminée. Enfin, d'autres protéines, les facteurs d'assemblage, prennent en charge l'incorporation des sous-unités matures dans le complexe enzymatique. Des mutations de ces facteurs d'assemblage peuvent compromettre cette dernière opération. A cette complexité s'ajoute le fait que l'expression et l'assemblage de certains complexes peuvent dépendre de l'intégrité d'autres complexes. Enfin, les protéines subissent des modifications post-traductionnelles (phosphorylation, nitration, etc.). Bien qu'à l'heure actuelle il n'y ait pas d'exemple probant concernant les mitochondries, des modifications post-traductionnelles anormales peuvent conduire à des pathologies. En conclusion, remonter d'une

pathologie mitochondriale constitutive à sa cause génétique n'est pas chose aisée. L'affaire est d'autant plus complexe que deux génomes sont impliqués et que le génome mitochondrial peut être hétérogène (hétéroplasmie).

Références

- F. Sun, Q. Zhou, X. Pang, Yi Xu & Z. Rao (2013) Revealing various coupling of electron transfer and proton pumping in mitochondrial respiratory chain. *Curr. Opin Struct. Biol.* **23**, 526-538
- J. E. Walker (2013) The ATP synthase: the understood, the uncertain and the unknown. *Biochem. Soc. Trans.* **41**, 1-16
- Q. Long, K. Yang, Q. Yang (2015) Regulation of mitochondrial ATP synthase in cardiac pathophysiology. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* **5**, 19-32

¹ Ce terme couramment utilisé est, en toute rigueur, abusif puis qu'il ne s'agit pas de la synthèse de la molécule entière mais juste de la fixation d'un groupement phosphate sur la molécule d'ADP.

² En fait, la synthèse de macromolécules, le repliement des protéines par les chaperonines et le transport par des systèmes enzymatiques passent par d'importants changements de conformation protéique, ce qui fait qu'en dernière analyse, l'hydrolyse d'ATP est là encore couplée à des déformations mécaniques.

³ Énergétiquement, une différence de pH transmembranaire d'une unité équivaut à une ddp d'environ 60 mV. Dans la plupart des mitochondries, la ddp peut atteindre 150 ou 200 mV, et la différence de pH dépasse rarement 0,5.

⁴ Au niveau de la membrane interne, l'ATP³⁻ est échangé contre de l'ADP²⁻ par un transporteur spécifique, aux dépens de la différence de potentiel électrique transmembranaire,

MALADIES MITOCHONDRIALES

ANNE LOMBÈS

Directrice de recherche à l'INSERM, Institut Cochin, Paris [anne.lombes@inserm.fr]

Définition

Les maladies mitochondriales sont le plus souvent définies comme l'ensemble des maladies dues à un défaut de la production d'ATP par la chaîne mitochondriale des oxydations phosphorylantes (OXPHOS). Ce sont essentiellement des maladies génétiques, en fait les plus fréquentes des maladies héréditaires du métabolisme avec une incidence estimée de 1/6000 naissances.

La voie des OXPHOS est composée d'une centaine de protéines organisées en cinq complexes hétéropolymériques nichés dans la membrane interne mitochondriale (*Figure 1*). Les complexes I à IV forment la chaîne respiratoire. Elle reçoit les électrons provenant de la dégradation des substrats énergétiques : sucres, lipides ou acides aminés et les transfère jusqu'à l'oxygène qu'elle réduit en eau. Le complexe V, ou F₁F₀ ATP synthase, assure l'essentiel de la production d'ATP chez l'Homme,

équivalant chaque jour au poids corporel de l'individu.

L'importance majeure de la voie des OXPHOS dans l'énergétique et sa présence ubiquitaire implique *a priori* que ses déficits auront des conséquences extrêmement sévères pour les patients et qu'ils toucheront tous les organes, avec une prédilection pour ceux qui ont une consommation énergétique très importante : le cœur, le cerveau et les muscles squelettiques. De nombreux patients présentent effectivement ce type de maladie. Il existe cependant de très nombreux exemples de déficit mitochondrial de sévérité modérée et/ou d'expression tissulaire très restreinte. Les mécanismes expliquant ces différences d'expression sont encore souvent mystérieux. Les comprendre ouvrirait sans aucun doute la voie pour des stratégies thérapeutiques qui sont pour l'instant quasi-inexistantes dans les maladies mitochondriales.

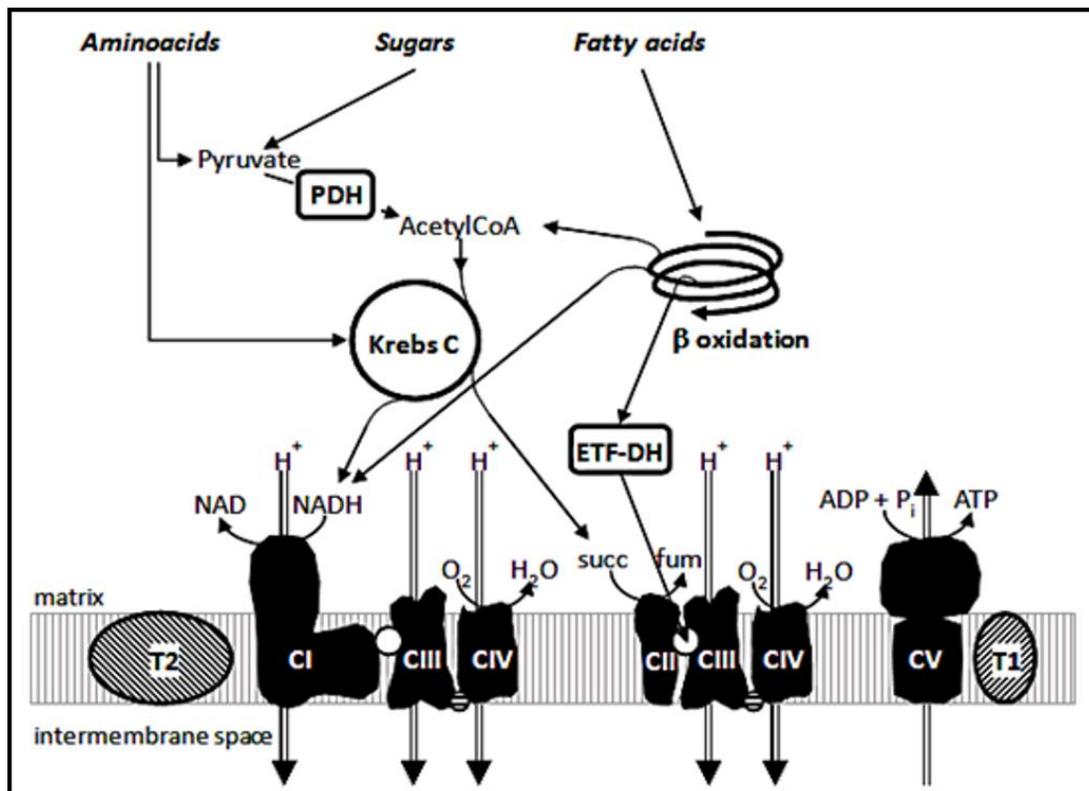


Figure 1. Vue schématique de l'arrivée des électrons sur les complexes respiratoires. Les complexes respiratoires sont arrangés en unités fonctionnelles recevant les électrons du NADH (dessiné à gauche) ou du succinate (dessiné au milieu). Les complexes respiratoires I, III et IV couplent le transfert d'électrons à l'expulsion de protons vers l'espace intermembranaire. Le complexe V utilise le gradient de protons pour la synthèse d'ATP. L'ubiquinone (symbolisée par un rond blanc, entre CI ou CII et CIII) transfère les électrons depuis les complexes I ou II vers le complexe III mais en reçoit aussi directement, par exemple par l'ETF déshydrogénase (ETF-DH). Le cytochrome c (petit rond rayé) transfère les électrons du complexe III au IV. Les deux ellipses T1 et T2 représentent les très nombreux transporteurs essentiels pour le fonctionnement des OXPHOS : les transporteurs des nucléotides adényliques et du phosphate inorganique (symbolisés par T1) sont indispensables à l'activité du complexe V. Les très nombreux transporteurs assurant l'import des substrats (acides gras, acides aminés, pyruvate...) et l'export des produits du métabolisme intermédiaire sont symbolisés par T2. PDH = pyruvate déshydrogénase, succ = succinate, fum = fumarate.

Signes des maladies mitochondriales

Les maladies mitochondriales sont extrêmement diverses dans leur âge de début (depuis la naissance jusqu'à plus de 50 ans). Elles s'aggravent en règle générale avec le temps mais à un rythme très variable. Les signes qui leur sont associés sont extrêmement variables (Tableau 1).

Tous les organes peuvent donc être atteints. De plus, l'atteinte est variable au sein d'un même organe. Dans le cerveau par exemple, les structures atteintes peuvent être très différentes dans leur nature (substance blanche ou grise) ou dans leur topographie (noyaux gris de la base, cervelet, cortex...). Les mécanismes de cette grande diversité sont loin d'être élucidés.

Physiopathologie des maladies mitochondriales

Les mécanismes potentiels expliquant l'expression tissulaire restreinte d'un déficit des OXPHOS ubiquitaire sont essentiellement inconnus.

Muscle (intolérance à l'effort, ophtalmoplégie, faiblesse progressive...)
Cerveau (retard mental, épilepsie, mouvements anormaux, ataxie, dystonie...)
Nerfs périphériques (atteinte axonale, démyélinisante, sensitive, motrice...)
Organes sensoriels (rétinopathie, surdité, atrophie optique)
Coeur (myocardiopathie, trouble de conduction)
Hormones (diabète, insuffisance gonadique, déficit en hormone de croissance, ...)
Rein (tubulopathie proximale, atteinte glomérulaire, insuffisance rénale...)
Foie (cirrhose, insuffisance hépatocellulaire...)
Cellules sanguines (anémie sidéroblastique, pancytopénie...)

Tableau 1. Signes associés aux maladies mitochondriales.

Les conséquences bioénergétiques du déficit, plus développées dans l'article de Francis Haraux, ne peuvent probablement pas expliquer à elles seules l'extrême diversité tissulaire des maladies mitochondriales (Figure 2).

Defect	ATP	$\Delta\psi$	redox
CI, III, IV	↓	↓	↑
CV	↓	↑	↑
Uncoupling	↓	↓	↓

Figure 2. Conséquences bioénergétiques des déficits des OXPHOS. ATP = potentiel phosphate reflété par le rapport ATP/ADP, $\Delta\psi$ = potentiel de membrane, redox = équilibre redox intramitochondrial, CI, CIII, CIV = déficit des complexes I, III, IV. Si la baisse de la production d'ATP est un facteur commun à tous les déficits, les autres aspects bioénergétiques diffèrent selon la cause du déficit.

La très grande variété des origines génétiques d'altération des OXPHOS est par contre une cause probable de la diversité phénotypique. L'expression mono- ou pauci-tissulaire d'une maladie mitochondriale pourrait en effet être expliquée par une expression tissulaire restreinte dans le cas de gènes portés par l'ADN nucléaire.

Plusieurs centaines de gènes sont nécessaires pour la mise en place d'une chaîne des OXPHOS fonctionnelle et on ne connaît pas souvent leur profil d'expression tissulaire. Les éléments directement constitutifs de la chaîne des OXPHOS sont très nombreux : environ 90 sous-unités de structure des complexes des OXPHOS mais aussi molécules navettes (ubiquinone et cytochrome c). En outre ces complexes dépendent étroitement des phospholipides et des nombreux centres redox (centres Fer-Soufre, cytochromes, atomes de cuivre) qui leur sont associés. Par ailleurs, 13 des sous-unités de structure sont codées par l'ADN mitochondrial. Ils dépendent donc de la machinerie mitochondriale de réplication, transcription et traduction de l'ADN mitochondrial. Au total, presque 200 gènes ont été à ce jour impliqués en pathologie. Leur répartition en classes fonctionnelles est montrée dans le Tableau

Le nombre de gènes identifiés croît très rapidement grâce à l'efficacité des méthodes de séquençage à grand débit (séquençage d'exome complet notamment). Un certain nombre de ces gènes n'a encore qu'une fonction peu ou mal connue. L'implication du produit du gène dans la chaîne des OXPHOS a d'ailleurs, pour certains de ces gènes, été découverte au travers de leur implication dans une maladie mitochondriale.

1- GÈNES DE STRUCTURE	
ADNmit	ADN nucléaire
CI (7), CIII (1), CIV (3), CV (2)	CI (18), CII (4), CIII (5), CIV (4) CV (2), Hèmes/cytochromes (3) Ubiquinone (6), FeS (10), Cu (3)
2- RÉPLICATION/EXPRESSION DE L'ADN MITOCHONDRIAL	
ADNmit	ADN nucléaire
ARNt (22), ARNr (2)	Pool des nucléotides (7) Réplication (6), transcription (3) et traduction de ADNmit (24)
3- BIOGENÈSE DES COMPLEXES RESPIRATOIRES	
	ADN nucléaire
	Assemblage des complexes (25) Import mitochondrial (5) Phospholipides (4) Protéases mitochondriales (4)
4- AUTRES	
	ADN nucléaire
	Fusion/fission membranaire (3) Toxicité/apoptose (6), fonction ? (4)

Tableau 2. Répartition fonctionnelle des gènes impliqués dans une maladie mitochondriale. ADNmit = ADN mitochondrial, nombre de gènes indiqué entre parenthèses, CI, CII... = complexe respiratoire I, II....

Une expression tissulaire restreinte n'est pas probable pour les mutations de gènes portés par l'ADN mitochondrial puisque la régulation de leur expression semble surtout reposer sur la quantité de l'ADN mitochondrial lui-même. Par contre les mutations de l'ADN mitochondrial peuvent être hétéroplasmiques, c'est-à-dire coexistant avec une population résiduelle d'ADN mitochondrial normal. Ce phénomène d'hétéroplasmie permet une ségrégation intertissulaire de la mutation. La maladie aura une expression restreinte aux tissus où la proportion de mutation est très élevée (au-dessus du seuil pathologique qui est souvent proche de 90%). Les mutations tronquantes du gène du cytochrome b par exemple sont toujours hétéroplasmiques, quasiment toujours uniquement présentes dans le muscle et responsables d'une atteinte musculaire totalement isolée.

L'hétéroplasmie ne peut cependant pas expliquer l'atteinte très restreinte associée à une mutation homoplasmique de l'ADN mitochondrial (présentes sur 100% des molécules d'ADN mitochondrial). Par exemple la maladie de Leber due à des mutations de différentes sous-unités du complexe I codées par l'ADN mitochondrial comporte une atteinte isolée du nerf optique.

Les mécanismes sous-tendant la spécificité tissulaire des signes induits, soit par une mutation homoplasmique de l'ADN mitochondrial, soit par l'atteinte d'un gène nucléaire à expression

ubiquitaire, sont pour l'instant essentiellement hypothétiques. La compensation par d'autres gènes, eux d'expression tissu-spécifique, est l'une des pistes suivies. Il est également possible que certains tissus soient particulièrement sensibles à des aspects particuliers induits par le déficit des OXPHOS. Par exemple, les cellules neuronales, très consommatrices d'ATP pour assurer leur homéostasie ionique, pourraient induire l'apoptose pour des stress métaboliques qui seraient parfaitement tolérés dans d'autres tissus.

Une deuxième interrogation très importante dans la physiopathologie des maladies mitochondriales est l'identification des réponses tissulaires compensatrices d'un déficit des OXPHOS.

Leur efficacité est démontrée par l'observation de cas de sévérité extrêmement différente malgré une cause génétique identique. Cette situation est de reconnaissance relativement récente puisqu'elle nécessite d'avoir fait un diagnostic génétique précis chez un nombre suffisant de patients. Elle est observée dans deux maladies dues à des gènes impliqués dans la réplication de l'ADN mitochondrial (*POLG* et *TK2*, codant respectivement pour l'ADN polymérase γ et la thymidine kinase 2). Dans ces deux maladies, une même mutation, présente à l'état homozygote, est responsable d'une maladie soit infantile très sévère conduisant au décès avant l'âge de 2-3 ans, soit adulte, compatible avec une survie prolongée au-delà de 40-50 ans.

Il est évident que l'identification des mécanismes de compensation présents dans les formes adultes pourrait ouvrir la voie vers des abords thérapeutiques. Leur recherche est actuellement en cours par la comparaison des profils de transcription de muscle de patients à expression différente.

Investigations des maladies mitochondriales

Les conséquences métaboliques d'un déficit des OXPHOS sont une accumulation de lactate et une augmentation du rapport lactate/pyruvate témoignant de l'altération de l'équilibre redox cellulaire. Ces anomalies sont recherchées dans le sang, les urines ou le liquide céphalo-rachidien.

Les investigations moléculaires d'une maladie mitochondriale devraient toujours être effectuées sur un tissu symptomatique à cause de la possibilité d'une expression tissulaire restreinte du déficit des OXPHOS. Cependant cette nécessité se heurte évidemment à l'impossibilité ou la très grande difficulté de biopsie de certains organes. Des tissus de substitution plus faciles à obtenir, leucocytes ou fibroblastes cutanés, sont souvent analysés. Ils permettent souvent de démontrer la présence d'une anomalie des OXPHOS. Cependant leur normalité ne peut pas en aucun cas faire écarter le diagnostic.

De plus la taille des fragments obtenus par biopsie est toujours très limitée ce qui implique d'utiliser des techniques adaptées.

L'identification de l'altération des OXPHOS repose sur la mise en évidence d'anomalies histologiques des mitochondries (le plus souvent dans le muscle) et d'activité(s) déficitaires par histochimie (*Figure 3*), spectrophotométrie ou respirométrie.

Le diagnostic proprement dit repose sur l'identification de la cause génétique comportant la démonstration de son caractère délétère (nature de la mutation, quantité de celle-ci dans le cas de l'ADN mitochondrial, et, si besoin, démonstration directe dans des modèles cellulaires).

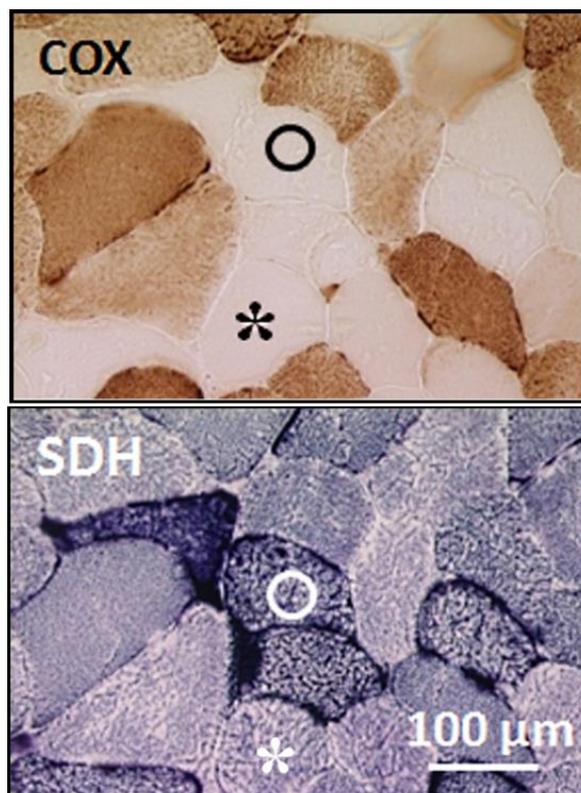


Figure 3. Anomalies histologiques caractéristiques d'une myopathie mitochondriale due à une délétion de l'ADN mitochondrial. Activités histochimiques de la cytochrome c oxydase ou complexe IV (COX) et de la succinate déshydrogénase ou complexe II (SDH) sur coupes sériées. Le rond et l'astérisque indiquent deux fibres musculaires déficitaires en COX présentant une prolifération mitochondriale (rond) ou pas (astérisque).

Thérapeutique des maladies mitochondriales

Très peu de traitements ont fait la preuve de leur efficacité dans les maladies mitochondriales. La supplémentation en ubiquinone est partiellement efficace dans les déficits de biosynthèse de cette molécule. L'épuration des nucléosides toxiques par apport d'enzyme exogène (greffe de moelle osseuse) stoppe la progression des signes induits par le déficit en thymidine phosphorylase. Ces deux traitements s'attaquent directement à la cause du

déficit mitochondrial. Tous les autres traitements visent les conséquences secondaires du déficit : essentiellement stress oxydant (combattu par des molécules anti-oxydantes) et défaut de production d'ATP (combattu par une augmentation de la masse mitochondriale grâce à un entraînement à l'exercice). Il existe de nombreuses publications rapportant un effet bénéfique de telle ou telle médication, chez un ou quelques patients. Cependant aucune étude réglée, c'est-à-dire suivant les règles nécessaires pour l'obtention d'un résultat non-biaisé, n'a démontré de façon formelle une quelconque efficacité thérapeutique.

Les obstacles à l'avancée thérapeutique sont multiples. Le premier est la faible compréhension des mécanismes induits par les mutations dans les tissus cibles. Les modèles cellulaires ne permettent pas d'aborder le point majeur de l'expression tissulaire. L'impossibilité d'étude extensive sur les prélèvements humains pourrait être compensée par l'existence de modèles adaptés. De fait, de nombreux modèles murins de déficit mitochondrial dû à un gène nucléaire sont maintenant disponibles.

Plusieurs problèmes restent à régler. 1- Les modèles murins sont surtout des invalidations complètes (knock out) qui diffèrent des mutations souvent hypomorphes chez l'Homme. 2- Les différences métaboliques entre souris et Homme sont évidentes mais leur impact est particulièrement important dans l'étude de déficits mitochondriaux. 3- Les analyses moléculaires fines des conséquences du déficit sont parfois difficiles du fait de la petite taille du tissu cible (par exemple la rétine). 4- Elles sont de toute façon rarement pratiquées car elles nécessitent des expertises de Physiologie qui sont peu répandues et mal « récompensées » au niveau des publications dans les grands journaux généralistes.

Dans le domaine médical les essais thérapeutiques sont particulièrement difficiles du fait de la grande diversité des causes de maladie mitochondriale.

Chaque maladie mitochondriale spécifique est une maladie très rare même si le groupe des maladies mitochondriales est important. En l'absence de certitude sur les mécanismes induits par les différentes causes, il faut en effet constituer des groupes de patients atteints de la même maladie. Des études multicentriques sont donc nécessaires. Elles se heurtent à l'hétérogénéité des protocoles d'investigations entre centres. Ces difficultés ne sont pas spécifiques aux maladies mitochondriales mais communes aux maladies rares en général. Elles font l'objet d'un effort spécial par le NIH (National Institute of Health) qui publie des protocoles communs d'investigation (« Common Data Elements ») dans le but de favoriser les essais thérapeutiques multicentriques.

Conclusion

Les maladies mitochondriales forment un groupe très hétérogène de déficit des oxydations phosphorylantes. Leurs mécanismes restent encore très peu connus, notamment les réponses des différents types cellulaires leur permettant de survivre malgré la diminution significative de leur production énergétique. Connaître ces mécanismes permettrait d'envisager des solutions thérapeutiques, pour l'instant quasi-inexistantes, mais aussi apporterait un éclairage essentiel dans la gestion énergétique des différents tissus de l'organisme.

Références

- Lombes A, Aure K, Bellanne-Chantelot C *et al.* Unsolved issues related to human mitochondrial diseases. *Biochimie* 2014 ;100: 171-6.
- Graham BH. Diagnostic challenges of mitochondrial disorders: complexities of two genomes. *Methods Mol Biol* 2012 ;837: 35-46.
- Ylikallio E, Suomalainen A. Mechanisms of mitochondrial diseases. *Ann Med* 2011 ;44: 41-59.

8 décembre 2016, Institut Curie

MÉDECINE PERSONNALISÉE : technologie et éthique

Modératrice : Françoise Sainteny, Directrice de recherche honoraire au CNRS

Francis QUÉTIER

Professeur émérite à l'Université d'Évry et Chargé de mission Recherche à Genopole, Évry

La présente synthèse a été rédigée par l'association avec des extraits (non modifiés, sauf sur quelques détails nécessités par la cohérence du texte et la mise en page) de l'article de **Pierre TAMBOURIN et Francis QUÉTIER, LA MÉDECINE PERSONNALISÉE RENTRE EN SCÈNE : POUR QUI, POUR QUOI ET COMMENT ?** in *Médecine de la Reproduction, Gynécologie, Endocrinologie* (2015) 17, 247-254 (avec bibliographie).

La médecine évolue par acquis successifs de connaissances fondamentales et par l'émergence de nouvelles technologies. Les progrès de l'imagerie médicale ont apporté une aide fulgurante dans l'établissement des diagnostics. C'est maintenant le tour de la médecine personnalisée et de la médecine de précision, avec l'arrivée massive des séquençages complets de génomes individuels qui ont déjà commencé à bouleverser le paysage médical actuel en apportant des informations capitales pour des diagnostics assis sur des bases génomiques et en permettant le choix des médicaments en fonction des anomalies ou des variations génomiques décelées chez le patient. Globalement, la médecine personnalisée peut être présentée comme la sélection de *la bonne*

thérapie/molécule au bon patient, à la bonne dose, au bon moment, par la bonne méthode de délivrance et si possible sans effet secondaire : il est admis qu'actuellement, plus de 50 % des médicaments donnés en première intention sont inefficaces. La médecine de précision veut, quant à elle apporter une nouvelle taxonomie des pathologies humaines en intégrant des données de génomique, d'imagerie et de biochimie, ainsi que le dossier clinique. Ce nouvel outil va également permettre de progresser plus rapidement dans l'identification des gènes impliqués dans les maladies multifactorielles. L'impact médical sera important et le déploiement de la médecine personnalisée et de la médecine de précision avance rapidement dans différents pays, dont la France.

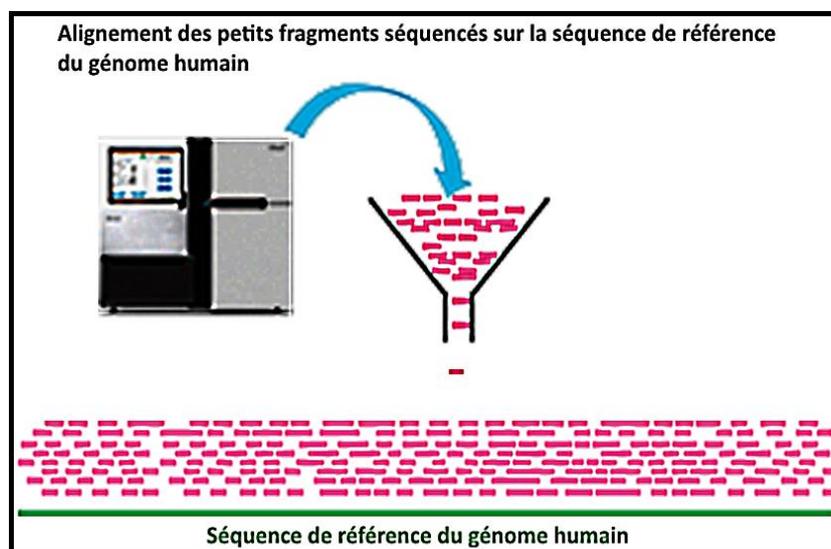


Figure 1. Reconstitution d'un génome individuel : les séquences des courts fragments d'ADN du génome du patient, obtenues par un robot haut débit, sont alignées une par une sur la séquence de référence du génome humain par un logiciel qui scanne la séquence des 24 chromosomes de la référence jusqu'à trouver l'endroit où les 200 nucléotides s'alignent parfaitement ou à quelques nucléotides près.

Le premier saut quantique

Une étape clé a été franchie entre 1992 et 2006 avec le séquençage complet du génome humain. Le programme public international (*Human Genome Project*, HGP), réunissant les États-Unis, le Royaume Uni, la France, l'Allemagne et le Japon, a permis, dans un premier temps, d'établir la séquence de chacun des vingt-quatre chromosomes, avec l'X et le Y, ces séquences constituant, mises bout à bout, notre patrimoine génétique de 3,2 milliards de nucléotides A, G, C et T dont l'ordre constitue le système de gestion d'information du vivant et permet par exemple le développement d'un être humain et sa reproduction.

Dans un deuxième temps, les chercheurs ont décrypté les informations biologiques contenues dans nos chromosomes ; environ 10 % de ces

séquences correspondent à 20 000 gènes, qui servent à fabriquer l'ensemble de nos protéines, ainsi qu'à de petits ARN qui interviennent dans la régulation de la synthèse des protéines. La fonction du reste des séquences, c'est-à-dire la grande majorité - et si tant est qu'elles en aient une ! - est inconnue. Par ailleurs, à peine plus de la moitié des gènes codant nos protéines conduisent à une maladie identifiée lorsqu'ils sont touchés par une mutation, suggérant que la liaison gène/maladie reste à établir pour de nombreux gènes.

Nous sommes tous (à l'exception des jumeaux monozygotiques) différents dans notre génome

En raison des nombreuses mutations accumulées indépendamment dans les deux génomes parentaux, notre statut d'hétérozygote nous exposerait à de très nombreuses maladies sans le

phénomène de récessivité. Par le double jeu des brassages intrachromosomiques et interchromosomiques, et bien que nous soyons tous équipés de la même liste de gènes, nous sommes tous différents les uns des autres.

Ces variations sont réparties aléatoirement le long des chromosomes et celles qui touchent des gènes peuvent altérer leur fonction. Ces altérations de séquences peuvent être soit d'amplitude très réduite, touchant un seul nucléotide - les SNP (pour *single nucleotide polymorphisms*) – ou quelques-uns, adjacents – les INDELS (pour *insertion/deletion*) -, soit toucher de très longues séquences, de 10 000 à 2,5 millions de nucléotides (c'est-à-dire de un gène à une série de gènes) qui sont dupliquées en une ou plusieurs copies dispersées dans le génome, et appelées CNV (pour *copy number variations*). Un grand projet public international a pris en charge la collecte de toutes les variations rapportées pour des génomes humains séquencés, SNP et CNV. Une partie des variants SNP, INDELS et CNV conduisent à des maladies.

Comment séquence-t-on un génome humain ?

L'ADN est extrait de cellules du sang ou de biopsies, et est séquencé sur des robots à très haut débit qui traitent en parallèle jusqu'à seize

génomés en moins de trois jours. Cette opération revient actuellement à un peu moins de 1 000 \$ par génome (sans la main-d'œuvre), ce qui représente une diminution de coût fantastique, de plus de 2 millions de fois, et ce prix devrait encore baisser vers 200 \$ d'ici à quelques années. Ces robots séquenceurs délivrent des morceaux de séquences très petits, de l'ordre de 200 nucléotides seulement, alors que nos chromosomes représentent chacun un ruban dont la taille va de 48 millions de nucléotides à 249 millions de nucléotides ATGC grand. Le génome individuel est simplement et rapidement reconstitué par ordinateur en utilisant des logiciels qui positionnent chaque petit fragment sur la séquence de référence obtenue par le HGP (Figure 1). Dans le cas des cancers, il est nécessaire de séquencer deux génomes, celui de la tumeur et celui d'un tissu sain, comme contrôle (en général des fibroblastes de peau).

Ce génome personnel se présente donc sous forme de fichiers informatiques linéaires ATGC pour chaque chromosome : des jeux de logiciels informatiques vont identifier les portions précises de chromosomes qui correspondent aux gènes et à leurs séquences de régulation d'expression. L'atlas est continuellement mis à jour par des organismes publics en fonction des précisions qui arrivent par les publications.

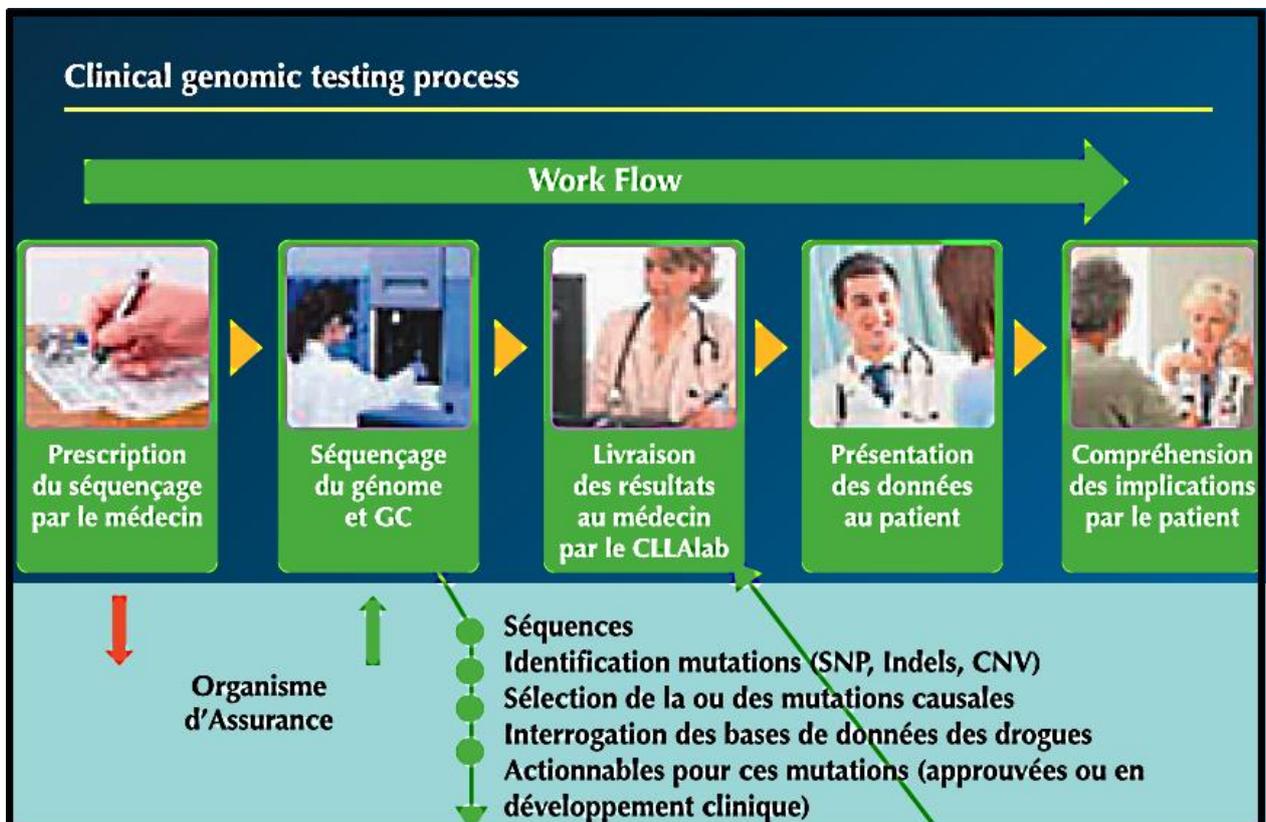


Figure 2. La suite des étapes de la médecine personnalisée basée sur le séquençage complet de génome individuel, depuis la prescription initiale par un médecin jusqu'au retour final au patient. (Adapté de Nazneen Aziz, College of American Pathologists).

Les différentes utilisations d'un génome individuel aujourd'hui

Les génomes individuels peuvent être utilisés dans le cadre de visées non médicales, telles que l'histoire évolutive du génome humain, la structuration des populations, etc. L'utilisation des génomes individuels en médecine se décline en plusieurs applications, que l'on peut ranger en deux catégories, suivant que :

- que ces données génomiques bénéficient directement à la personne qui a fait l'objet du séquençage ; on parle dans ces cas d'une utilisation en « retour au patient »
- ou d'un « retour au lit du patient »,
- le génome individuel est, après anonymisation, utilisé en recherche pour identifier de nouveaux gènes impliqués dans des maladies, améliorer le choix thérapeutique, etc.

Bénéfice du retour des données issues du génome individuel au patient

Les premières utilisations du génome individuel en retour au lit du patient sont apparues aux États-Unis et en Allemagne vers 2008. Elles ont majoritairement porté sur l'aide au diagnostic difficile des maladies rares, donc de type monogénique, et des cancers.

La séquence des étapes est typiquement la suivante (*Figure 2*) :

- le médecin prescripteur ordonne le séquençage complet après consentement éclairé du patient ; à défaut de couverture sociale ou d'assurance, l'établissement de soin effectue la prise en charge,
- l'échantillon biologique prélevé dans l'établissement de soin est envoyé au centre de séquençage qui peut porter :
 - sur le *génom*e complet (ADN),
 - sur l'*exome* (séquences ADN de l'ensemble de tous les exons de tous les gènes codant des protéines, accompagné maintenant de l'ensemble des séquences ADN correspondant aux miARN régulateurs),
 - sur le *transcriptome*, c'est-à-dire l'ensemble de tous les ARN transcrits
- la phase d'annotation biologique et médicale consiste à comparer les séquences obtenues précédemment avec la séquence de référence du génome humain. Les séquences différentes sont rangées en deux catégories. Les variants de type SNP qui sont soit localisés dans les régions purement intergéniques, soit dans les exons mais sans changer la séquence en acides aminés sont écartés. Les autres variants SNP ainsi que les variants structuraux CNV sont comparés aux variations déjà connues. La liste des gènes codant des protéines qui sont touchés est

générée par un pipeline informatique enchaînant des logiciels dédiés à chacune des catégories. Quand le patient est affecté par une maladie, le ou les variants candidats pour l'implication dans la maladie sont retenus sur la base de la confrontation entre le rôle fonctionnel décrit dans les bases de données et les éléments du dossier médical patient (DMP),

- pour le retour au lit du patient malade, les connaissances sur les variants sont confrontées à la liste des médicaments utilisables, qui comprend actuellement plus de 250 entrées, afin de fournir au médecin prescripteur la ou les solutions thérapeutiques possibles. Dans les cas d'urgence médicale absolue, une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU en France) peut permettre d'employer des médicaments non encore autorisés, mais qui sont en essais cliniques très avancés.
- dans une dernière étape, le médecin prescripteur et son équipe médicale sélectionnent la ou les solutions thérapeutiques qu'ils vont présenter au patient dans le cadre d'un consentement éclairé.

Le pipeline d'annotation et d'identification des médicaments utilisables est générique pour toutes les maladies. Les différentes étapes doivent être menées par des entités détentrices des certifications. Sur le plan légal, il y a une obligation de vérifier tous les SNP et INDELS par séquençage classique Sanger.

L'état de l'art actuel dans l'obtention et l'efficacité du génome individuel

Le séquençage complet de l'ADN du génome d'un individu s'est rapidement doublé du séquençage de l'ADN de l'exome et, depuis quelques années, de l'ARN du transcriptome (RNA-Seq). Cette dernière donnée est souvent très informative, car seuls les gènes qui s'expriment dans les catégories de cellules constituant l'échantillon prélevé sur le patient sont présents.

Une couche informative très intéressante est le *méthylome*, nom donné à la fraction des cytosines de notre génome qui comportent un groupement méthyl supplémentaire et qui sont impliquées dans la régulation de la transcription des gènes qui les portent (*épigénomique*). Plusieurs maladies/syndromes humains sont liées à des changements dans le méthylome.

À l'heure actuelle, le temps nécessaire pour aller de la prescription initiale du séquençage au retour des résultats est réduit à cinq ou six semaines dans les meilleurs centres. Depuis les premières utilisations en 2008, les « success stories » de diagnostic difficile définissant une thérapeutique salvatrice ne cessent de s'accumuler. Le taux de

succès dans les cas à un variant causal probable a franchi les 50 %. Dans la majeure partie des cas, ce sont des mutations *de novo* qui ont été trouvées. L'efficacité la plus élevée porte sur les maladies rares et l'oncologie ; les maladies multifactorielles sont moins avancées sur le plan de la connaissance des gènes impliqués.

Un problème très particulier est lié au fait qu'une approche génomique complète permet également de détecter de manière fortuite des variants qui ne sont aucunement liés aux symptômes affectant le patient mais qui sont susceptibles d'altérer sa santé

dans le futur : doivent-ils être portés à la connaissance du malade et éventuellement à ses descendants ? Cette décision est laissée au médecin spécialiste et à son équipe médicale, les considérations éthiques et génomiques pouvant jouer un rôle majeur.

Le cercle vertueux de la médecine personnalisée

Les deux grandes catégories d'utilisation des génomes individuels présentées plus haut forment en fait un cercle vertueux impliquant trois acteurs : le patient, le clinicien et les chercheurs (*Figure 3*).

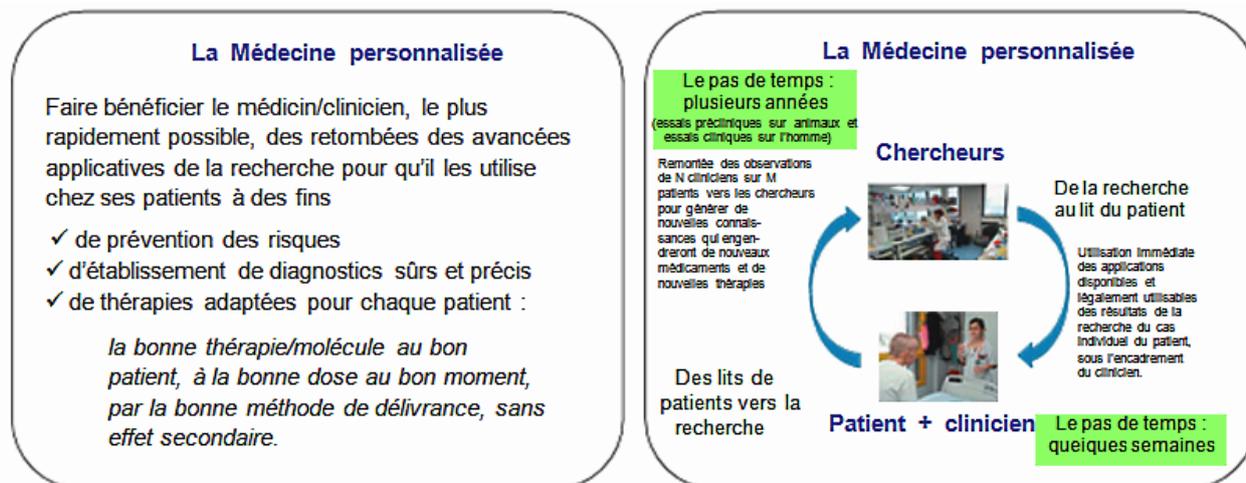


Figure 3. Le cercle vertueux de la médecine personnalisée basée sur le séquençage de génomes individuels : de la recherche au lit du patient et du lit du patient vers la recherche.

La première partie de ce cercle est l'utilisation en retour, pour le bénéfice de la personne.

La deuxième partie du cercle est la remontée des informations médicales et génomiques récoltées par le clinicien vers les chercheurs.

L'identification de gènes impliqués dans les maladies multifactorielles (complexes) utilise massivement des séquençages bruts de génomes individuels réalisés sur des cohortes de patients atteints et des cohortes de témoins sains. En suivront des études transcriptomiques, protéomiques, métabiologiques et biochimiques pour identifier la fonction précise du gène dans le processus physiopathologique. Ce n'est qu'après ces étapes que des thérapies pourront être élaborées et testées avant de pouvoir être proposées aux patients. Le pas de temps pour un retour à des patients est supérieur à trois ans.

Les conditions pour un déploiement territorial et l'implantation d'une filière nationale

En plus des utilisations médicales, plusieurs autres se profilent. Les projections considérées comme les plus futuristes prédisent que le séquençage des nouveau-nés dès la naissance s'imposera à terme

et que les données génétiques seront incorporées dans la carte d'identité nationale et/ou dans la carte Vitale. Ce qui n'est pas vraiment futuriste car la présence de cellules fœtales dans le sang de la mère a été rapportée et qu'une nouvelle technologie, appelée *single cell sequencing*, permet déjà de couvrir plus de 70 % de la séquence du génome d'une cellule isolée et, qu'en séquençant plusieurs, il serait théoriquement possible de couvrir la totalité du génome. Le *single cell RNA-seq* couvre, lui, l'ensemble des transcrits.

Par ailleurs, la médecine régénérative progresse très vite et l'utilisation des cellules souches pluripotentes humaines, embryonnaires ou induites (iPS), est en pleine expansion. Dans le processus de thérapie cellulaire, des cellules somatiques du patient sont prélevées et induites à la pluripotence, et leur génome est corrigé (*editing*) pour éliminer la mutation causale. La dernière technologie disponible, basée sur le système CRISPR-Cas9 dans sa dernière version a très fortement diminué les insertions off-target, mais il est nécessaire de séquencer le génome après l'*editing*. Ces cellules sont ensuite multipliées par culture *ex vivo* en fermenteur et finalement différenciées puis réinjectées au patient. Le total de l'ensemble de

ces demandes est difficile à chiffrer, mais il se situera vraisemblablement au minimum à plusieurs centaines de milliers de personnes d'ici à quelques années.

Les acteurs à mobiliser pour le déploiement d'une filière sur le territoire national réunissent évidemment des personnels médicaux, des chercheurs académiques et des industriels :

- les médecins spécialistes, pour plusieurs étapes : prescription du séquençage, retour des informations validées vers le patient et choix des thérapeutiques,
- les scientifiques académiques, épidémiologistes, informaticiens et bio-informaticiens pour le traitement des données et les scientifiques économistes de la santé pour les analyses de type *return of investments* (ROI),
- un partenariat public-privé avec des industriels du *big data*, pour les capacités de stockage et de

calculs à gérer par des plateformes informatiques à haut débit,

- les assurances privées qui, à l'instar de leurs homologues aux États-Unis, seront en relation avec des médecins spécialistes capables de les conseiller sur le bénéfice attendu de l'utilisation du séquençage,
- les établissements de soins, publics et privés, responsables de l'établissement et de la gestion du dossier médical patient (DMP).

La mise en place rapide d'un pilote, focalisé sur un nombre limité à quelques types de maladies, est nécessaire avant un déploiement au niveau national, avec les deux activités de type retour au lit du patient et de type recherche. La France a sa place dans le peloton de tête d'un tel déploiement.

Un panorama des initiatives publiques et privées en Amérique du Nord et en Europe a été réalisé par le Genopole d'Évry et Ernst & Young en 2014.

12 janvier 2017, Institut Curie

RÊVES ET RÉALITÉ : conscience et imaginaire

Modératrice: Rodica RAVIER, Directrice de recherche honoraire au CNRS

Pierre ETEVENON

Directeur de recherche honoraire à l'INSERM, Caen

Résumé. Ce témoignage, parce qu'il relève de l'expérience individuelle, se présente d'un point de vue philosophique avec des données scientifiques nécessaires. Pour moi les états de conscience chez l'homme se divisent en trois catégories. D'abord les états altérés de conscience, puis les états naturels d'éveil, de sommeil et de rêve, puis les états modifiés de conscience. Les états modifiés de conscience comme les méditations, l'hypnose et les transes, sont différents des états de sommeil et de rêve. Toutefois, les rêves pourraient se classer aussi parmi les états modifiés de conscience lorsqu'il s'agit de grands rêves psychiques ou spirituels, et de rares songes prémonitoires. Nos rêves et notre sens de la réalité pourraient dépendre de notre état de conscience multidimensionnelle.

René Thom dans ses Séminaires de biologie théorique à l'Institut des Hautes Études Scientifiques (IHES) de Bures-sur-Yvette, invitait des présentateurs extérieurs aux mathématiques. Le 13 janvier 1975 il invita Krzysztof Pomian, philosophe et historien polonais, qui présenta une conférence intitulée « Vers un métalangage des discours philosophiques. De quel droit prétend-on avoir atteint à des résultats qui ont une validité universelle ? » Le tableau central de son exposé présentait six types de philosophie selon la solution de la contradiction entre Raison et Expérience. Parmi ces philosophies, le rationalisme et son inverse l'empirisme, le monisme (spiritualiste, réaliste avec Spinoza où Dieu = Nature = Substance qui contient elle-même ses raisons d'être, matérialiste), le dualisme de Descartes, l'associationnisme, et le scepticisme. Ce tableau de

Krzysztof Pomian peut être simplifié selon les Points de vue philosophiques du Problème corps-esprit et qui est présenté ci-dessous en distinguant les trois types de monisme du dualisme cartésien. Chacun de ces points de vue peut être pris en compte à propos des états de conscience, en neurosciences, en biologie, en sciences humaines et sociales, et en médecine.

René Thom commenta ensuite l'exposé de Krzysztof Pomian en disant que la science ne doit pas faire l'objet d'une pluralité d'opinions. En philosophie cela est admis avec la face claire de la pensée occidentale contre la face sombre des traditions hermétiques (Scot Erigène, Kepler, l'école platonicienne de Cambridge qui influença Newton, Swedenborg, Messmer, Ampère, Schelling puis Ørsted, Auguste Comte, Hegel).

Points de vue philosophiques du Problème corps-esprit

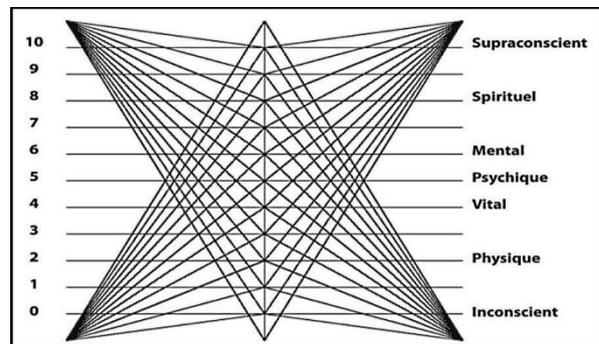
Monisme Esprit Esprit + Corps Corps	Dualisme Esprit / Corps
<ul style="list-style-type: none"> • Spiritualiste Idéaliste • Réaliste ou neutre <li style="padding-left: 20px;">Scot Erigène <li style="padding-left: 20px;">Spinoza <li style="padding-left: 20px;">Antonio Damasio • Matérialiste 	<ul style="list-style-type: none"> René Descartes Sir John Eccles Dominique Laplane Bernard Lechevalier Pierre Buser (2012) : <li style="padding-left: 20px;">dualisme fonctionnel <li style="padding-left: 20px;">objet/sujet

René Thom m'a aussi invité à l'IHES pour présenter un séminaire intitulé « Sri Aurobindo et les plans de conscience et d'existence avec la théorie d'involution-évolution ». Depuis l'enfance je m'intéressai à l'Inde. Dès 1963 je me suis intéressé à la pensée évolutionniste de Sri Aurobindo (1872-1950) qui inspira ensuite Teilhard de Chardin. De 1970 à 1973 je suis allé à Pondichéry rencontrer Mirra Alfassa (1878-1973) qui était depuis 1920 la mère de l'ashram de Sri Aurobindo à Pondichéry et qui a fondé le projet UNESCO d'Auroville en 1968. Mon exposé au séminaire de René Thom fut la première semence d'un article publié en 1972 dans « La Recherche » sur « Les états modifiés de conscience volontairement » (1) suivie d'une publication électrophysiologique en 1973 (2), des résultats de mes analyses d'enregistrements EEG du moine Taisen Deshimaru Roshi (3) en méditation za-zen, le fondateur des principaux dojos zen en Europe ; ainsi que de Lilian Silburn (4), directeur de recherche au CNRS, indianiste, enregistrée dans sa pratique d'expérience vécue intérieure de méditation selon le shivaïsme du Cachemire dont elle était experte. En 1984 j'ai publié mon premier essai « Les aveugles éblouis » (5) sur ces trois types d'états de conscience en disant que nous sommes aveuglés par nos habitudes quotidiennes et éblouis par l'imaginaire. C'est en 2013 seulement que j'ai présenté l'historique des « États de conscience altérés et modifiés », à l'ouverture du « Forum des sciences cognitives 2013 » dont c'était le thème de l'année, au campus des Cordeliers à Paris.

Dans mon dernier essai en deux tomes « Des rêves pour changer votre vie » (6), j'ai d'abord présenté le modèle de « L'ascenseur des rêves » comme un nouveau modèle de compréhension des rêves qui est antérieur à toute analyse et interprétation. Ce modèle est basé sur les différents plans de conscience de Sri Aurobindo et selon un point de vue philosophique qui est aussi celui moniste réaliste de Spinoza (7).

Ce modèle a été ensuite appliqué à une étude longitudinale personnelle de 3 250 souvenirs de récits de rêves collationnés de 1970 à 2013, dans mon journal quotidien à multiples entrées qui comporte actuellement plus de 400 carnets. Dans le deuxième tome de cet essai intitulé « La pratique par des

exemples de rêves » (6), j'ai choisi 141 rêves à publier parmi mon journal de souvenirs de rêves. Cette démarche est celle d'onirologues comme Michel Juvet (8) avec ses 7 155 récits de souvenirs de rêves notés dans 22 grands cahiers depuis 1970. C'est encore celle de la psychologue Patricia Garfield (9), qui a noté plus de 25 000 rêves (communication personnelle) en 63 ans, de 1949 à 2012. De mon point de vue individuel et qui n'engage que moi, l'expérience vécue de nos rêves est unique, intime et personnelle. C'est pourquoi je considère que certains rêves rares peuvent être aussi des états modifiés de conscience : pour de grands rêves qui peuvent être des rêves « psychiques » ou « spirituels » et de rares songes prémonitoires, qui ne sont pas enregistrés en EEG dans des laboratoires de sommeil et encore moins en imagerie cérébrale fonctionnelle



L'ascenseur des rêves

L'introduction récente en médecine des méditations, de la méditation de pleine conscience et de la pratique de l'hypnose, fait que les états de conscience modifiés sont maintenant reconnus et appliqués en clinique. À plus long terme un journal de rêves peut permettre d'ouvrir de nouveaux champs de conscience, pour une recherche toute à la fois philosophique, multidimensionnelle et basée sur l'expérience individuelle. Le nouveau livre holistique, prospectif et philosophique du biologiste Jean-François Houssais (10), va tout à fait dans ce sens et propose des pistes de recherches futures à partir d'« une carte ontologique et de régions inconnues à explorer » qui remettent en cause notre réalité quotidienne et notre imaginaire.

René Thom qui était, m'a-t-il dit personnellement, déterministe et matérialiste, a suscité un débat sur le déterminisme qui a été repris avec lui par Krzysztof Pomian dans un ouvrage collectif (11). Sommes-nous déterminés par notre destin dans un espace-temps élastique et insécable, où le présent peut être situé n'importe où, et qui d'antérograde dans le futur peut devenir rétrograde dans le passé ? Où se trouve alors notre libre arbitre dans cet espace-temps où nous sommes plongés ? Notre sens de la réalité est-il dépendant de notre état de conscience ? C'est ce que je crois maintenant personnellement.

Pour la tradition indienne, la somme des actions de chacun, chaque action étant considérée comme un lien dans une chaîne de causes et d'effets s'étendant sur de nombreuses vies, est le karma de notre passé. Ce karma en tant que concept peut être de nos jours considéré d'un point de vue réductionniste, comme notre patrimoine génétique. Le karma n'empêche pas le dharma qui serait alors comme concept philosophique, le libre arbitre de nos actions que nous pouvons manifester dans notre réalité présente, par une attitude juste qui est guidée et en accord avec l'ensemble des processus qui régissent l'univers. Ce serait encore notre être intérieur, notre être psychique, témoin et guide de notre évolution de vie, qui serait le rêveur en nous qui voyage dans les différents plans de conscience et qui se découvre dans nos grands rêves psychiques et spirituels. Voici une recherche personnelle que chacun de nous peut réaliser au cours des cinq années de rêves que nous aurons vécu à 80 ans et qu'il ne tient qu'à nous d'expérimenter en tenant notre intime journal de rêves. Ce modèle de compréhension des rêves pourrait encore permettre d'innover avec de nouveaux protocoles chez l'homme de la cognition du sommeil paradoxal et des souvenirs associés des récits de rêves.

Références

1. J. G. Henrotte, P. Etevenon, G. Verdeaux. Les états de conscience modifiés volontairement. 3, 29, 1100-1102, La Recherche, 1972
2. P. Etevenon, J. G. Henrotte, G. Verdeaux. Approche méthodologique des états de conscience modifiés volontairement. Rev. EEG Neurophysiol. clin., 3, 2, 232 - 237, 1973
3. Taisen Deshimaru. La pratique du Zen. Robert Laffont, 1995
4. J. Chambon. Lilian Silburn. Une vie mystique. Éditions Alhora, 2015
5. P.R. Etevenon. Les aveugles éblouis. Les états limites de la conscience, Albin-Michel, 1984
6. P. Etevenon. Des rêves pour changer votre vie. Tome 1 : L'ascenseur des Rêves. Tome 2 : La pratique par des exemples de rêves. Erick Bonnier éditions, 2013, www.erickbonnier-editions.com ; www.sgdI-auteurs.org/pierre-etevenon ; www.researchgate.net
7. A. Damasio. Spinoza avait raison. Joie et tristesse, le cerveau des émotions, Odile Jacob, 2003, 2008
8. M. Juvet. De la science et des rêves. Mémoires d'un onirologue, Odile Jacob, 2013
9. P. Garfield. La créativité onirique, La Table Ronde, 1983, Éditions J'ai Lu, 1998, site : creativedreaming.org
10. J.-F. Houssais. Les trois niveaux de la conscience. Préface du Professeur François Gros. Guy Trédaniel éditeur, 2016
11. K. Pomian. La querelle du déterminisme. Philosophie de la science d'aujourd'hui. Le Débat, Gallimard, 1990

GÉRARD OSTERMANN

Professeur de Psychothérapie, Psychothérapeute, Bordeaux

*"Un rêve non interprété est comme une lettre non lue" (Talmud Berakhot 210).
"On ne devrait raconter ses rêves qu'à ceux qui nous aiment" (Le Zohar, Le Livre de la splendeur)*

Je fais souvent ce rêve étrange et pénétrant » écrivait Paul Verlaine. Et, comme lui, nous « avons parfois la chance de nous souvenir de nos rêves. Et, comme lui, nous nous interrogeons souvent sur leurs significations car nous sentons bien que les excursions nocturnes de notre subconscient ont pour but de nous révéler quelque chose à nous-mêmes. Tout humain rêve, chaque nuit, et ceci depuis la nuit des temps. Mais il a fallu attendre le XXe siècle pour que se développe un réel intérêt scientifique, inédit, pour le phénomène.

S'il y a une question que philosophes et scientifiques se posent depuis l'Antiquité, c'est de savoir à quoi sert le rêve. « *C'est une question à laquelle nous n'avons pas de réponse, juste des hypothèses* » Les sciences humaines ont cherché à repérer les structures qui se dissimulent derrière les bouillonnements de l'imaginaire.

Aujourd'hui dans notre culture, avons-nous cette croyance Avons-nous cette attente ? Accordons-nous de la considération au langage onirique ? Faisons-nous confiance à l'inconscient et à ce mode d'information ?

L'imagination est le principal outil adaptatif de l'humanité. Sans elle, nous ne pourrions ni concevoir que notre inconfort présent ou nos privations actuelles ne sont pas forcément immuables, ni planifier des actes futurs. Imagination et imaginaire ne désignent pas tout à fait les mêmes notions. Pourtant elles sont très liées et nous les assimilons souvent l'une à l'autre¹. Selon le *Dictionnaire culturel en langue française* (direction Alain Rey), l'Imaginaire serait « ce qui n'existe qu'en imagination, qui est

¹ Croce C. et Ostermann G. Imagination, imaginaire, imaginal. *Psychomedia*, 47, mai juin 2014

sans réalité », ou « l'ensemble des produits de l'imagination », et l'imagination serait la « faculté que possède l'esprit de former des images, d'imaginer, de manière à fournir une connaissance, une expérience sensible », ou celle « de former des images d'objets qui n'ont pas été perçus ou de faire des combinaisons nouvelles d'images ». L'imagination semble conduire à l'imaginaire, le produire ; comme lui, elle se détournerait du réel. On ne rêve pas pour rien, mais peut-on profiter de ses rêves ?



Message divin. Dans la mythologie grecque, c'était Morphée, le fils de Hypnos - le dieu du sommeil -, qui insufflait les rêves aux humains endormis.

Il va de soi qu'il convient d'être très prudent dans nos définitions étant entendu que la seule preuve de l'existence du rêve est le récit du rêveur.

Ce qui singularise le rêve des autres processus imaginaires, c'est qu'il s'agit de créer une réalité à laquelle le rêveur assiste du dehors, en tant que spectateur, mais qui, en même temps, émane de lui. Le rêve est la possibilité du sujet de s'objectiver, se projeter, dans un monde à la fois externe et interne auquel il croit et adhère complètement, sans distance.

<i>Mythe</i>	<i>Rêve</i>	<i>Éveillé</i>	<i>D'un peuple</i>
<i>Rêve</i>	<i>Mythologie</i>	<i>Dormeur</i>	<i>Singulier</i>

Paul Ricoeur suggère dans l'un de ses ouvrages sur l'interprétation une analogie (ou homologie plutôt me

semble-t-il), qui me semble très fructueuse sur le plan individuel.

Comment pouvons-nous nous souvenir de nos rêves ? Comment les interpréter ?

La fonction du rêve est encore largement mystérieuse. On ne sait pas aujourd'hui. Il y a plusieurs hypothèses. Concept simultanément psychologique et biologique, l'imaginaire est destiné à fonder ce qu'on entend par santé et maladie, dans la mesure où l'une et l'autre relèvent d'un processus psychosomatique régi par la variabilité symptomatique. L'imaginaire n'est pas réductible à la représentation par images, parce qu'il est la subjectivité même. Si le rêve peut être tenu pour l'accomplissement du désir, ce n'est pourtant pas le désir qui met le rêve en mouvement. Le rêve, avec son contenu particulier, n'est que la crête d'une vague qui se renouvelle et qui vient de plus loin. On ne peut, aujourd'hui, affronter la problématique du rêve sans tenir compte également de ce que la neuropsychologie a apporté à l'élargissement du concept d'inconscient, mais sans abandonner l'idée qui considère le rêve comme le meilleur moyen d'atteindre l'inconscient du patient. Les patients dits « psychosomatiques », pris dans un fonctionnement adaptatif, ne rêvent pas ou manifestent peu d'intérêt à l'égard de leurs rêves, car la fonction onirique tout entière est sous l'emprise d'un refoulement réussi.

Privés des ressources imaginatives du rêve, ils risquent de se confronter à des situations relationnelles sans solution, qui constituent de véritables impasses. Dans ce contexte, des maladies organiques peuvent se développer.

L'interprétation du rêve doit se rechercher dans ses détails. Plus une interprétation est correcte, plus elle intègre de détails du rêve. Les pensées du rêve deviennent des conditions préalables pour la capacité de penser. Le rêve apparaît comme une machine à construire des hypothèses.

Les apports du rêve dans un travail thérapeutique

- Renforcement de l'alliance thérapeutique.
- Enrichissement de la connaissance du patient. Prises de conscience. C'est souvent au cours de l'analyse de rêves que certains patients prennent conscience d'un problème ou d'un comportement dysfonctionnel.
- Restructuration cognitive. Parfois, le travail sur un rêve permet une restructuration cognitive, c'est-à-dire une nouvelle vision des choses qui remplace un point de vue biaisé et à l'origine de difficultés ou souffrances du patient.

L'erreur est humaine dit l'adage. Mais qu'est ce que cela signifie ? L'erreur peut perturber notre quotidien mais aussi être un moteur d'évolution et d'adaptation. Elle est à la base de tout apprentissage et peut être source de multiples innovations et découvertes.

L'erreur n'est pas un ennemi. C'est un outil de connaissance. L'esprit de génie s'oppose à l'esprit de découverte. L'un vise à maîtriser totalement une situation, l'autre doit rester en éveil, prêt à réagir devant l'inattendu. L'esprit de découverte pousse à oser toujours plus et incite à effectuer des expériences inédites. Si on regarde la liste des prix Nobel en médecine et physiologie, par exemple la découverte de la radioactivité avec Marie Curie ou la pénicilline par Alexandre Flemming, leur mérite est d'avoir reconnu dans l'événement inattendu « l'erreur » qu'ils ont su décrypter.

L'erreur est inhérente au fait d'avancer, d'aller plus loin, d'évoluer. Il ne faut pas confondre l'*erreur* et la *faute*. *Faute* vient de « fallere » et signifie le manquement aux règles établies et donc connues. L'erreur vient d'« errare » et signifie errer. Cette confusion fait parfois considérer l'erreur comme notre ennemie. Or, l'erreur c'est errer au sens de l'aventure dans un environnement inconnu. Faire l'éloge de l'erreur c'est faire l'éloge du progrès et de l'innovation. L'homme ne serait pas apparu sans les errements et les chaos qui fondent l'évolution du monde vivant. La nature sélectionne, fait le tri entre erreur bénéfique conservée et erreur nocive éliminée.

Les règles établies au cours du passé et acquises au cours d'un apprentissage, professionnelle ou autre, permettent de gérer notre quotidien et de connaître la conduite à tenir dans des situations complexes, que ce soit pour la construction d'un château de cartes, la conduite automobile, la prise en charge d'un patient etc.... Considérée comme un manquement accidentel aux règles, l'erreur doit être corrigée ou assimilée dans le système considéré.

Un système complexe adaptatif évolue constamment entre deux tendances : l'inertie et le chaos. Si, d'un côté, la sécurité des règles établies et strictes permet de maîtriser le système, de l'autre, il y a risque de le figer, de le rendre inapte à s'adapter et de le voir basculer vers le chaos face à un événement imprévu. Comme exemple d'inertie et absence de réaction peut être cité celui de Kodak qui est resté sur des films photographiques sans avoir pris le tournant du numérique ce qui l'a conduit à sa perte.

Dans le cadre du système de santé actuel certaines situations évoluent et modifient la relation médecin-

malade d'autrefois. La variabilité des médicaments, les effets secondaires, la multiplicité des examens complexifient le circuit des actes successifs nécessaires à la prise en charge du malade et de la maladie. Il faut à la fois suivre les règles mais aussi savoir s'adapter à leur évolution.

Sécuriser est nécessaire mais pas à n'importe quel prix. L'ultra-sécurité est difficile à atteindre et difficile à conserver. Trois paradoxes lui sont rattachés :

1) dans les conditions extrêmes de sécurité, le système adaptatif ne fonctionne plus. Le système se fige et ne permet plus l'innovation.

2) plus on accroît la sécurité moins on dispose d'informations pour la gérer. Tout est fait pour supprimer les erreurs et donc les variations du système, sources d'information. C'est le « paradoxe de la régulation ».

3) plus le système est complexe, plus l'erreur est compensée et donc cachée. C'est le « paradoxe de visibilité ». Cette stratégie de compensation peut servir à échapper aux contraintes trop fortes du système. Mais il faut pouvoir la retrouver pour réparer exactement le système.

La fable du chêne et du roseau s'applique bien aux systèmes complexes adaptatifs. C'est par le maintien d'une certaine souplesse liée à la diversité et à la variabilité qu'il y a possibilité d'échapper à l'adversité.

Éviter les accidents dus aux erreurs. Améliorer la sécurité. L'erreur génère des améliorations qui permettent l'évolution d'un système.

Face à un événement inattendu et grave, deux attitudes sont possibles selon que l'on se place du côté de la sanction ou que l'on se concentre sur la réparation. D'un côté on se focalise sur les notions de responsabilité-culpabilité, de l'autre on recherche les causes de la défaillance et on améliore le système. La loi Kouchner de 2002 sur les aléas thérapeutiques a voulu distinguer l'erreur involontaire due au hasard, de la faute qui est poursuivie par le tribunal.

Il est intéressant de noter que quelles que soient les régions et les périodes de temps analysées, la fréquence de survenue d'un événement indésirable lors d'une hospitalisation est estimée autour de 6%, comme s'il s'agissait de l'atteinte de la limite humaine. Par contre un problème au cours d'un voyage en avion, milieu contraint, est de l'ordre de un par million.

L'erreur conduit vers des besoins de plus de sécurité. Ce qui nécessite qu'au moment de la découverte de son origine, il faut savoir en réparer le défaut.

Exemples : prescription hospitalière sur papier ou par informatique avec erreurs de recopiage ; médicament urgent non disponible à temps par changement d'emplacement dans l'armoire à pharmacie du service ...

L'amélioration n'est pas toujours bénéfique dans un contexte d'urgence ! Pour qu'un incident ne se reproduise pas il faut savoir en analyser tous les aspects.

Dans le monde vivant, le moteur de survie est l'**interaction** entre un **monde évolutif** et un **environnement changeant**.

Les chercheurs en matière de sécurité se dirigent actuellement vers l'étude de la capacité de s'ajuster, de s'adapter. Ouvrir les yeux plutôt que de les fixer sur des protocoles.

Là intervient la **résilience** qui est une attitude d'adaptation face à la variabilité en anticipant à chaque moment. Elle diminue le risque de catastrophe mais laisse place à la variabilité et aux erreurs mineures.

Dans un service de santé, la recherche d'une solution particulière pour parer au plus pressé et

éviter un événement grave est parfois préférable au maintien de soins totalement réglés et établis.

Par exemple, quand une infirmière prend des initiatives devant un patient dont l'état s'aggrave, change les traitements prévus et se met en porte-à-faux avec sa hiérarchie absente, elle joue son rôle dans le cadre de la résilience, alors qu'elle pourrait se conformer aux prescriptions devenues inadaptées.

L'homme moderne crée des systèmes complexes comme la communication via internet, ou devenus complexes comme la santé, l'éducation, les finances etc. En même temps que son pouvoir s'accroît des principes de précaution se mettent en place pour que soit respecté le bien-être de l'homme, dans une nature et une biodiversité préservées.

Les limites à ne pas dépasser dans la gestion des systèmes adaptatifs sont définies par des notions d'**éthique**. La « bioéthique » lorsqu'il s'agit du système de santé, est en relation avec notre « sagesse », avec le sens que nous donnons à la vie. Plus généralement cette éthique, véritable gouvernail propre à chaque système, permet d'orienter, en réponse aux aléas, une évolution adaptée aux objectifs poursuivis par la société humaine telle que nous la souhaitons.

6 juin 2017, Institut Curie

L'IMAGERIE CELLULAIRE photonique et électronique

Modérateur : Yaroslav de Kouchkovsky, Directeur de Recherche honoraire au CNRS

Ne pouvant disposer à temps des synthèses des deux intervenants de cette conférence, seule l'introduction du modérateur, complétée par un glossaire, figure ci-dessous.

Jean SALAMERO, responsable de l'équipe « Imagerie spatio-temporelle de la dynamique des organelles et des endomembranes » à l'UMR144 CNRS-Institut Curie, Paris (Compartimentation et dynamique cellulaire) et Directeur de l'UMS CNRS 3714 CEMIBIO – France Bioimaging, a présenté des résultats obtenus grâce aux multiples approches de la **microscopie photonique** moderne.

Graça RAPOSO, directrice adjointe de l'UMR 144 et responsable de l'équipe « Biogénèse et fonctions des lysosomes et organites apparentés », a illustré son exposé sur les mélanocytes par des images en **microscopie électronique**.

Quelques jalons historiques et sémantiques en imagerie cellulaire

Yaroslav DE KOUCHKOVSKY

Directeur de recherche honoraire au CNRS, campus de Gif-sur-Yvette [kouchkovsky@orange.fr]

Sans vouloir faire de rapprochement anachronique avec l'universalité de la « théorie » cellulaire », il est intéressant de rappeler qu'il y a près de 2400 ans, Aristote avait déjà

conclu que, malgré leur grande complexité, les animaux et les plantes devaient avoir en commun un nombre réduit d'éléments fondamentaux. Il fallut des siècles pour que cette intuition trouve une

confirmation par l'observation détaillée des structures du vivant. Elle fut rendue possible par la fabrication d'outils optiques appropriés, en particulier des premiers microscopes de qualité par Antoni van Leeuwenhoek, un drapier et scientifique amateur hollandais (au départ, c'était pour vérifier la qualité de ses tissus). Ce fut ainsi qu'en 1665-1667, le physicien anglais Robert Hooke observa, sur des coupes de liège, des alvéoles répétées qu'il appela *cellules* par référence aux chambres monacales contiguës. Grâce à ses talents dans la fabrication des lentilles et poussé par sa grande curiosité, van Leeuwenhoek participa largement à ces découvertes initiales. Il décrivit ainsi, à partir de 1674, de multiples microorganismes et les spermatozoïdes.

L'étude des structures biologiques par *microscopie photonique* est limitée par ce qu'on appelle la *constringence*, quantifiée par la formule qu'Ernst Abbe établit en 1873. Elle établit qu'avec les indices de réfraction existants, la résolution directe ne peut être inférieure à 0,2 μm . Mais l'observation cellulaire - en fait, bien plus que la simple observation ! - a fait depuis d'énormes progrès grâce à de nouveaux outils conceptuels et techniques. Il suffit de comparer les appareils modernes aux microscopes de recherche des années 1950 et encore plus aux microscopes verticaux mono-objectif en laiton qui, certes très beaux, trônaient encore dans les salles de travaux pratiques de l'Université de cette époque.

Les bases théoriques et techniques de la microscopie photonique se sont donc diversifiées, avec une explosion de nouveautés depuis le dernier quart du vingtième siècle. Nombre d'entre elles ont été rendues possibles par l'utilisation du rayonnement cohérent (*laser*) et de *sondes moléculaires fluorescentes*, synthétisées chimiquement ou extraites d'organismes biologiques comme la *Green Fluorescent Protein* (GFP) de la méduse *Aequorea victoria* et ses variantes. Une de ces grandes innovations a été la mise au point de la *microscopie confocale*, commercialisée à partir des années 1980 par application des travaux de Marvin Minsky, à Harvard, publiées en 1953 et brevetées peu après. Son principe conjugue l'emploi de fluorophores excités par un rayonnement laser et la mesure de la fluorescence émise passant à travers un diaphragme en « trou d'épingle ». Avec l'aide de l'informatique, ceci permet de n'analyser qu'un plan étroit de l'échantillon, réduisant ainsi le flou des plans adjacents. En multipliant les coupes optiques, on peut reconstituer la structure tridimensionnelle de l'objet et même l'étudier au cours du temps.

De nombreux autres outils ont été développés au cours de cette période récente. On peut citer ainsi la *microscopie à double photons [excitateurs]*, mise au

point à l'Université Cornell en 1990 et dont le principe remonte à la thèse de Maria Goeppert-Mayer en 1930, la *microscopie à feuille* (ou *nappe*) *de lumière*, développée à partir des recherches de Zsigmondy et Siedentopf en Autriche au début du 20^{ème} siècle, etc. (voir le glossaire figurant en annexe).

Cependant, même si ces techniques ont permis de contourner en quelque sorte les limites de l'optique photonique, elles finissent par buter sur des principes physiques fondamentaux. Comme dans la plupart des travaux de recherche, c'est donc en faisant appel à une approche radicalement différente que l'on a pu descendre dans l'échelle de résolution spatiale. Il s'agit de la *microscopie électronique*, inventée en 1931 par Max Knoll et Ernst Ruska qui s'appuyaient sur la mécanique ondulatoire développée par Louis de Broglie en 1924. Elle a permis d'aborder des infrastructures beaucoup plus fines, allant même jusqu'au niveau moléculaire nanométrique.

Initialement, le faisceau d'électrons traversait l'échantillon et c'est pourquoi cette microscopie est appelée par *transmission*. Elle fut complétée une trentaine d'années plus tard par l'étude des surfaces (selon les cas, après cryo-décapage ou cryo-fracture). Cette *microscopie électronique à balayage* a été mise au point en 1965 grâce aux travaux de Charles Oatley à Cambridge exploitant le principe des interactions onde-matière développé à Berlin par Max Knoll et Manfred von Ardenne dans les années 1930.

Cependant, alors que la microscopie optique reste applicable à des objets vivants, les conditions de la microscopie électronique ne l'autorisent pas. De mémoire cependant, le physicien Gaston Dupouy, à Toulouse, imagina dans les années 1960 une chambre isolée préservant les conditions biologiques. Toutefois, l'épaisseur de l'échantillon nécessitait une tension de l'ordre du million de volts et ce fut, apparemment, une tentative sans lendemain.

Enfin - mais on sort ici du domaine cellulaire - une analyse au niveau atomique a été rendue possible par l'invention en 1981 du *microscope à effet tunnel* (une propriété quantique) par Gerd Binnig et Heinrich Rohrer et, en 1985, du *microscope à force atomique* par Gerd Binnig, Calvin Quate et Christoph Gerber. Il faudrait leur ajouter les *microscopes optiques à champ proche*, basés sur l'existence d'ondes évanescentes, construits par D. W. Pohl en 1984 d'après les concepts de E. H. Synge de 1928. Dans ces techniques, une pointe (à l'échelle atomique), couplée à un levier, balaye la surface de manière à maintenir constant le champ électrique établi entre les deux et c'est la mesure du mouvement de la pointe qui restitue la surface de l'échantillon.

BREF GLOSSAIRE DE MICROSCOPIE

Présentation par ordre alphabétique, sauf lorsqu'une technique dérive de celle mentionnée en tête ; liste non exhaustive, revue en 2016 avec Jean Salamero, Directeur de recherche au CNRS et Directeur de France-Bioimaging, Institut Curie.

PHOTONIQUE	
Classique	
BFM	Bright Field Microscopy
DFM	Dark Field Microscopy
DIC(M)	Differential Interference Contrast Microscopy (Nomarski)
FL(M)	Fluorescence Microscopy
PCM	Phase Contrast Microscopy
P(L)M	Polarized (Light) Microscopy
	...
Moderne	
CLSM	Confocal Laser Scanning Microscopy
FE-SEM	Field Emission Scanning Electron Microscopes
FLIM	Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy
FLIP	Fluorescence Loss In Photobleaching
FRAP	Fluorescence Recovery After Photobleaching
FRET	Fluorescence Resonance Energy Transfer
BRET	Bioluminescence Resonance Energy Transfer
(L)LSM	(Lattice) Light Sheet Microscopy
PRIM	PRoximity IMaging
PALM	Photo-Activated Localization <i>Microscopy</i>
PALM-FIAsH	<i>PALM-Fluorescein Arsenical Helix binder</i>
SIM	Structured Illumination Microscopy
SPM	Scanning Probe Microscopy
NSOM / SNOM	Near-field Scanning / Scanning Near-field Optical Microscopy
TIRF	Total Internal Reflection Microscopy
STED	Stimulated Emission Depletion Microscopy
SPIM	Single Plane Illumination Microscope
STORM	Stochastic Optical Reconstruction Microscopy
TPM	Two [excitation] Photon Microscopy
	...
ÉLECTRONIQUE	
(C)TEM	(Conventional) Transmission Electron Microscopy
FE-SEM	Field Emission-Scanning Electron Microscopy
FIB-SEM / SBF	Focused Ion Beam-Scanning Electron Microscopy / Serial Block Face
REM	Reflection Electron Microscopy
S(R)EM	Scanning (Reflection) Electron Microscopy (FE, FF : Freeze-Etch, Freeze-Fracture)
STEM	Scanning Transmission Electron Microscopy
	...
ATOMIQUE/QUANTIQUE	
AFM	Atomic Force Microscopy
SNOM	Scanning Near-field Optical Microscopy
STM	Scanning Tunneling Microscopy

Une autre technique complémentaire, indirecte mais essentielle, est la *cytométrie en flux* dont le principe a été développé par A. Moldavan en 1934 et dont le premier appareil a été commercialisé dans les années 1980. Il rend possible l'étude statistique et le tri individuel d'une population complexe d'objets cellulaires et même sub-cellulaires : noyaux, mitochondries, chloroplastes... Dans ces appareils, un flux laminaire dans une veine capillaire liquide entraîne ces objets un à un devant des faisceaux laser convergents et leurs multiples paramètres sont photodétectés (jusqu'à près d'une vingtaine pour les appareils actuels les plus performants contre trois au départ). Récemment le couplage de cette méthode à la microscopie optique individuelle a été tenté.

Au total, on dispose maintenant de plus d'une trentaine d'approches méthodologiques résumées dans le glossaire ci-joint. Nombre de ces méthodes ont été de remarquables ouvertures conceptuelles et techniques et, à ce titre, ont été couronnées par des prix Nobel. La plupart sont basées sur des principes

physiques développés dans les années 1930, sinon avant, et donc concrétisés à au moins un demi-siècle d'écart. Ceci illustre une fois encore combien on ne peut préjuger à court terme de l'« utilité » d'une recherche fondamentale. Réciproquement, celle-ci n'a pu explorer de nouveaux territoires que grâce au foisonnement instrumental rendu possible par les performances industrielles modernes.

Repères bibliographiques

Microscopy and Analysis (revue bimestrielle gratuite, John Wiley & Sons, Ltd, Pub.) [Bien que sponsorisée par les fabricants, elle contient souvent d'intéressants articles généraux de recherche, bien illustrés].

Trugnan G., Fontanges P., Delautier D. & Ait-Slimane T. (2004) *FRAP, FLIP, FRET, BRET, FLIM, PRIM... De nouvelles techniques pour voir la vie en couleurs*. *Médecine/Sciences*, 20, 1027-1034 [Un peu ancienne, cette revue offre néanmoins une introduction aisée à plusieurs techniques optiques nouvelles].

PROCHAINES MANIFESTATIONS

Consulter aussi les mises à jour sur la page Accueil de notre site :

www.chercheurs-toujours.org

CONFÉRENCES-DÉBATS (Institut Curie, sauf indication contraire)

12 octobre 2017, Institut Pasteur. « Résistance aux antibiotiques », avec Patrice Courvalin (partenariat AFAS).

28 novembre 2017, Institut Curie. « Cosmologie », avec Marc Lachièze-Rey (partenariat MURS).

25 janvier 2018, Institut Curie. « Récits et Résilience », avec Boris Cyrulnik et Gérard Ostermann.

13 février 2018, Institut Pasteur. « Nouvelles technologies dans la lutte contre le virus du SIDA », avec Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel, présidente d'honneur de l'Association (en partenariat avec l'AFAS).

6 mars 2018, Institut Curie. « Les volumes cérébraux ont-ils un sens ? » avec Michel Thireau.

27 mars 2018, Institut Curie. « Les perturbateurs endocriniens », avec Claude Monneret.

15 mai 2018, Institut Curie. « Modélisation mathématique et problèmes biologiques », avec Annick Harel-Bellan.

Autres, programmées ou à l'étude :

« La démographie mondiale », avec Gérard-François Dumont.

« La linguistique »

« Le microbiote »...

ATELIERS (discussion libre entre adhérents ; au siège de l'INSERM sauf indication contraire)

19 octobre 2017. « Analyse de la conscience aux frontières de la science actuelle », animé par Jean-François Houssais.

11 janvier 2018. « Valorisation de la recherche par le transfert de technologies et la création d'entreprises », animé par Michel Safars (en relation avec la SEIN).

Début 2018. « Fonctionnement et intérêt des archives en recherche », animé par Hélène Chambefort (en relation avec l'INSERM).

Avril ou mai 2018. « Intelligence artificielle », animé par Denis Andraut et Véronique Pelletier (en relation avec l'ADELI).

Autres à l'étude :

« Déontologie et publications » (en relation avec le MURS).

« La connectique »...

VISITES (en partenariat avec l'AFAS et réservé aux adhérents sur inscription)

10 novembre 2017. « Le Collège de France », avec Pierre Corvol.

Autres, programmés ou à l'étude :

« Les jardins du Muséum », avec Anne-Marie Slezec.

« Visite d'une grande bibliothèque » (Mazarine, Polytechnique, Collège des Irlandais...).

« Musée de l'histoire de la médecine ».

« Palais de la Découverte ».

« Musée du CNAM »...

ADELI : Association pour la Maîtrise des Systèmes d'Information (Association pour le Développement de la Logique Informatique)

AFAS : Association Française pour l'Avancement des Sciences.

MURS : Mouvement Universel de la Responsabilité Scientifique.

SEIN : Société d'Encouragement pour l'Industrie Nationale

CHERCHEURS  **TOUJOURS**

ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

soutenue par le CNRS et l'INSERM

Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, Paris 13^{ème} ; http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr
Contact : CNRS, bâtiment H, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; chercheurs.toujours@inserm.fr

CONFÉRENCE-DÉBAT

en partenariat avec l'AFAS

(Association Française pour l'Avancement des Sciences)

LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

avec

Patrice COURVALIN

Professeur émérite, Département de Microbiologie,
Institut Pasteur

Modératrice : Rodica Ravier

Directrice de Recherche honoraire au CNRS

Jeudi 12 octobre 2017 à 15 h

**Institut Pasteur, auditorium François Jacob
28 rue du Dr. Roux Paris 15^{ème}**

**Par application de l'État d'urgence et du plan Vigipirate :
inscription obligatoire auprès de secretariat.ct@gmail.com
pièce d'identité exigible à l'accueil**

CHERCHEURS  **TOUJOURS**

ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

soutenue par le CNRS et l'INSERM

Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13 ; http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr

Contact : CNRS, bâtiment H, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; chercheurs.toujours@inserm.fr

L'association invite ses adhérents à participer à un

ATELIER

(discussion libre entre adhérents)

ANALYSE DE LA CONSCIENCE aux frontières de la science actuelle

animé par

Jean-François HOUSSAIS

Directeur de Recherche honoraire au CNRS

Jeudi 19 octobre 2017 à 14 h

**INSERM, 101 rue de Tolbiac, Paris 13^{ème}
salle 133, dixième étage**

**Inscription obligatoire auprès de
*secretariat.ct@gmail.com***

**Par application de l'État d'urgence et du plan Vigipirate :
pièce d'identité exigible à l'accueil**

CHERCHEURS  **TOUJOURS**

ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

soutenue par le CNRS et l'INSERM

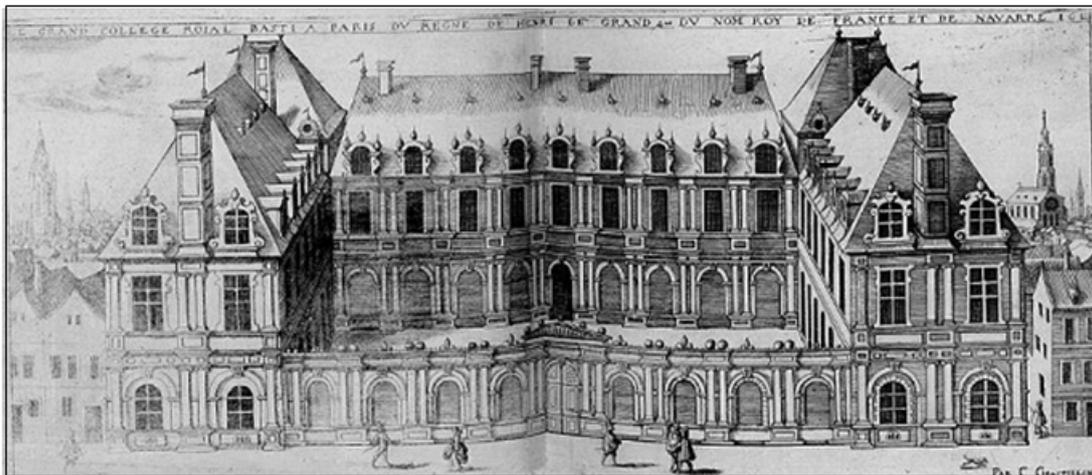
Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13 ; http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr

Contact : CNRS, bâtiment H, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; chercheurs.toujours@inserm.fr

En partenariat avec l'Association Française pour l'Avancement des Sciences

VISITE DU COLLÈGE DE FRANCE

commentée par Pierre CORVOL
Professeur honoraire et ancien Administrateur



Le Collège de France doit sa création à François Ier qui nomma en 1530 les premiers « lecteurs royaux ». Leur fonction était d'enseigner des disciplines qui n'étaient pas encore admises à l'Université. Aujourd'hui, les anciens lecteurs royaux sont devenus 47 professeurs travaillant avec plusieurs centaines de chercheurs, ingénieurs, techniciens et administratifs.

La construction du Collège Royal s'effectue, au cours des siècles, en plusieurs étapes. En 1772, Louis XV confie son agrandissement à l'architecte Jean-François Chalgrin. Les dernières modifications de ce Collège devenu « de France » datent du milieu du XIXe siècle.

Le Collège de France est un établissement public d'enseignement supérieur, institution unique en France, sans équivalent à l'étranger. Depuis sa création, il répond à une double vocation : la recherche et son enseignement. Voué à la recherche fondamentale, le Collège de France enseigne « le savoir en train de se constituer dans tous les domaines des lettres, des sciences ou des arts », en partenariat avec le CNRS, l'INSERM et plusieurs autres grandes institutions. Les cours sont accessibles à tous, gratuitement, sans inscription préalable.

Vendredi 10 novembre 2017, 14 h

Inscription obligatoire auprès de mfmerck@gmail.com

Les détails du rendez-vous seront donnés avec la confirmation d'inscription



CHERCHEURS TOUJOURS – ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

Association scientifique inter-disciplines et inter-organismes soutenue par le CNRS et l'INSERM
Présidente d'honneur : Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel

***Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13 ; http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr
Correspondance : CNRS, Bâtiment H, 7 rue Guy Môquet, 94800 Villejuif ; chercheurs.toujours@inserm.fr***