



*Réfugiés Rohingya (source : <https://www.thenewhumanitarian.org>)
voir à l'intérieur une synthèse de la conférence-débat "Migrations, Migrants"*

La

Lettre

de

CHERCHEURS

TOUJOURS

SOMMAIRE

SYNTHÈSE DE CONFÉRENCES-DÉBATS

LES MIGRATIONS INTERNATIONALES AU 21 ^{ème} SIÈCLE : CONTINUITÉ OU CHANGEMENT ?	3
<i>Gérard-François DUMONT</i>	
LE RÉFUGIÉ, LE SUPPLIANT - TÉMOIGNER POUR LE PLUS FAIBLE	6
<i>Éric HOPPENOT</i>	
DEUX EXEMPLES D'UTILISATION DE LA MODÉLISATION MATHÉMATIQUE EN BIOLOGIE	8
<i>Nadya MOROZOVA et Annick HAREL-BELLAN</i>	
MODÉLISATION DES PROCESSUS DE CONSTRUCTION COLLECTIVE DU NID CHEZ LES FOURMIS	10
<i>Guy THÉRAULAZ</i>	
MYTHES ET RÉALITÉS DANS LA MALADIE DE PARKINSON	11
<i>Yves AGID</i>	
MATHÉMATIQUES, ART ET ÉMOTIONS	12
<i>Claude BRUTER</i>	
<i>Complément à la conférence : Concert et vidéos fractales par le groupe YAKAMOZ</i>	

DOCUMENTS RELATIFS AUX ATELIERS

RECHERCHES RÉCENTES CONCERNANT LA PYRAMIDE DE KHÉOPS	15
<i>Jean BILLARD</i>	
L'INDISPONIBILITÉ DES MÉDICAMENTS : AMPLEUR ET CAUSES	18
<i>Claude MONNERET et Rose Agnès JACQUESY</i>	
UNE RÉVOLUTION DANS LE DIAGNOSTIC D'UNE MALADIE GÉNÉTIQUE RARE : LE SYNDROME DU DÉFICIT EN GLUT-1 OU MALADIE DE DE VIVO	21
<i>Luc D'AURIOL et Vincent PETIT</i>	

AUTRES DOCUMENTS

Compte rendu de Colloque : REGARDS DES FEMMES : SCIENCE-INNOVATION-INDUSTRIE	23
<i>Marie-Françoise MERCK</i>	
Mini Monographie : L'ENERGIE ET LA VIE	25
<i>Yaroslav DE KOUCHKOVSKY</i>	

PROCHAINES MANIFESTATIONS

CONFÉRENCE-DÉBAT, ATELIER, VISITE	35
---	----

Ce numéro d'été de *La Lettre de Chercheurs Toujours*, traditionnellement consacré aux *synthèses des conférences débats* de l'année écoulée, s'élargit désormais, chaque fois qu'ils seront disponibles, aux *documents relatifs aux Ateliers* de discussion que leurs animateurs diffusent parfois aux participants ou même rédigent spécialement à cette occasion.

Selon les circonstances, *La Lettre* peut également contenir d'autres rubriques. On peut citer, de manière non exhaustive, des *compte rendus de colloque* (comme ici celui sur "Regards des Femmes : Science-Innovation-Industrie" dont l'association était co-organisatrice), des *textes sur des sujets à impact scientifique*, éventuellement en relation avec des problèmes sociétaux ou technologiques (rapports, opinions), et même des *mini-monographies* couvrant, de manière didactique, un domaine assez large de nos connaissances. Ces mises au point, soigneusement illustrées s'il y a lieu et enrichies de quelques références accessibles d'ordre général, sont limitées à une dizaine de pages tout compris et sont soumises à relecture. Ainsi, trouvera-t-on pour commencer une revue rédigée par l'éditeur mais il est fait appel à nos adhérents pour qu'ils nous envoient leurs propres propositions ou suggestions.

SYNTHÈSE DES CONFÉRENCES-DÉBATS

Jeudi 15 novembre 2018, Institut Curie

MIGRATIONS, MIGRANTS

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

LES MIGRATIONS INTERNATIONALES AU 21^{ème} SIÈCLE : CONTINUITÉ OU CHANGEMENT ?

GÉRARD-FRANÇOIS DUMONT

Géographe, économiste et démographe, Professeur à l'Université Paris IV

Président de la revue « Population & Avenir »

Il convient d'abord de s'interroger sur le vocabulaire. Contrairement à l'expression souvent employée, il n'y a pas eu de crise migratoire en ce début de 21^{ème} siècle. En effet, le mot « crise » signifie un moment de rupture, donc l'existence de facteurs fondamentalement nouveaux engendrant des novations dans les phénomènes migratoires¹. Or, des migrations ont toujours existé dans l'histoire de l'humanité. Comme au cours des

Les facteurs variés des migrations internationales

En 2017, l'ONU évalue à 250 millions le nombre d'immigrants, c'est-à-dire de personnes habitant (depuis au moins un an) dans un autre pays que celui de naissance. Ce chiffre correspond, pour une population mondiale de 7,5 milliards d'habitants, à une petite minorité, soit 3,3 %. Et une grande partie des immigrants ne résulte nullement de migrations contraintes. Dans leur grande majorité, précisément 96,7 %, les êtres humains vivent donc dans le pays de leur naissance. Ils expriment ainsi une préférence pour « vivre et travailler au pays ».

Parmi les facteurs classiques des migrations internationales, certains sont répulsifs et poussent les gens à quitter leur pays, d'autres sont attractifs et sont alors une incitation à s'installer ailleurs. Les génocides, les guerres et conflits civils, les régimes liberticides sont les grands motifs politiques contraignant les personnes à fuir leur pays d'origine. Nous connaissons malheureusement tous autour de nous, en France, des personnes pouvant témoigner de

La nature migratoire plurielle des pays

La distinction souvent faite entre pays d'émigration et pays d'immigration a plutôt perdu de sa pertinence. Par exemple, le Maroc est à la fois un pays d'émigration vers l'Europe et l'Amérique du Nord, un pays de transit pour les ressortissants de l'Afrique subsaharienne voulant rejoindre l'Europe, et un pays

siècles passés, les facteurs des migrations internationales au 21^{ème} siècle sont de nature que j'appelle « classique »², liées à des facteurs politiques, religieux, économiques et démographiques. L'apparition de ce que j'appelle les « nouvelles logiques migratoires » n'annihile nullement les facteurs « classiques », puisqu'elles se combinent avec eux.

ce qui s'est passé au cours du XX^e siècle avec des Arméniens rescapés du génocide effectué par l'Empire Ottoman ou des Juifs rescapés de la Shoah. Les guerres de l'ex-Yougoslavie des années 1990, les conflits en Irak et en Syrie des années 2010³, les conflits civils comme ceux de la Somalie, du Soudan ou du Liberia, les régimes liberticides comme ceux de Cuba, de l'Érythrée, du Nicaragua ou de Corée du Nord... engendrent des émigrations de population vers des pays étrangers, émigrations qui peuvent ou non devenir définitives.

L'histoire et la géographie ont contribué à construire des couples migratoires associant deux pays. Ils peuvent se fonder sur une proximité géographique (Mexique et États-Unis, Malaisie et Singapour, Colombie et Venezuela, Sénégal et Gambie⁴...), maritime (Irlande et Royaume-Uni, Maroc et Espagne...) et/ou sur une histoire commune – en raison des liens hérités de la colonisation.

d'immigration de différentes natures : immigrants arrivés au Maroc dans le cadre de migrations entrepreneuriales, Européens, notamment retraités, y trouvant des conditions et un niveau de vie qu'ils jugent meilleurs, Africains subsahariens restant au Maroc, même si cela n'était pas originellement prévu

dans leurs cheminements migratoires. De même, l'Espagne est un pays d'émigration, en particulier vers des pays du Nord en meilleure santé économique et/ou en besoin de main-d'œuvre comme l'Allemagne ou vers l'Amérique latine dont la grande majorité des pays pratiquent la même langue, un pays de transit pour des Africains se rendant dans d'autres pays européens plus septentrionaux et un pays d'immigration, notamment pour des Marocains ou des ressortissants des pays d'Amérique andine

Le rôle de la gouvernance

Si les facteurs politiques de guerre ou de conflits poussent à l'émigration, les facteurs économiques en sont un important déterminant, dit « proche », qui ne doit masquer un fréquent déterminant dit « lointain », la mauvaise gouvernance explicative d'insuffisants développements. Par exemple, au 20^{ème} siècle, la pauvreté a contraint de nombreux Espagnols ou Italiens à émigrer en France ou en Amérique latine.

Au 21^{ème} siècle, nombre d'émigrations dites de pauvreté à partir d'un pays du Sud sont de nature politico-économique, combinant mauvaise gouvernance et manque d'État de droit avec un mal-

L'adjonction des « nouvelles logiques migratoires »

Depuis les années 1990, les migrations internationales sont facilitées par les nouvelles logiques migratoires, à commencer par le phénomène de globalisation qui découle de décisions politiques rendant plus aisée la libre circulation des marchandises, des capitaux et, explicitement ou non, des hommes. Les règles de l'Union européenne ou celles de la Communauté économique des États de l'Afrique de l'Ouest (CEDEAO)⁶ contiennent des éléments, dont un passeport commun, qui permettent plus facilement les migrations entre les pays membres de ces organisations.

S'ajoute le processus de mondialisation. Des migrations peuvent dépendre de coopérations entre territoires à haute technologie et haute qualification et d'autres en développement, d'échanges assurant une meilleure rentabilité des entreprises, de bassins d'emplois très différents d'un pays à l'autre. La région de Sophia-Antipolis dans les Alpes-Maritimes attire des cadres étrangers et notamment des Américains d'autant qu'elle dispose en son sein d'un lycée international pour leurs enfants, tandis que la Californie attire des compétences originaires de nombreux pays du monde.

Des entreprises comme IKEA, Burger King, Michelin ou Mac Donald installent des établissements dans tous les pays, leurs activités

(Bolivie, Colombie, Équateur, Pérou, Venezuela). De même, la France est un pays d'immigration notamment pour les Africains et des Asiatiques, de transit comme l'atteste l'histoire migratoire du Calais depuis la fin des années 1990, et un pays d'émigration, notamment pour des diplômés de nationalité française. Ainsi il apparaît aujourd'hui que la plupart des États assurent, de fait, les trois fonctions à la fois.

développement. En revanche, la bonne gouvernance rend des territoires attractifs. Ainsi, en 1962, Singapour n'était nullement attractif : ce pays avait un PIB par habitant plus faible que celui de l'Algérie et une mortalité infantile plus élevée. Devenu un « dragon », ce pays a attiré des immigrants.

De même, les attractivités de l'Allemagne ou des États-Unis⁵, même si elles ont connu des variations dans les temps, s'expliquent largement par leur bonne gouvernance facilitée par leur nature d'État de droit avec une organisation institutionnelle globalement stable.

engendrant des migrations pour transmettre leur savoir-faire à leurs établissements répandus dans le monde. En matière d'enseignement supérieur, l'installation de la Sorbonne à Abou Dhabi, qui se veut « un pont entre civilisations », engendre deux types de migrations, celle des collaborateurs de la Sorbonne à Paris dont l'activité professionnelle est désormais dans les Émirats arabes unis ; celles d'étudiants du Moyen-Orient, d'Afrique du Nord, voire d'Afrique subsaharienne qui choisissent de suivre un cursus à la Sorbonne Abou Dhabi.

Les évolutions démographiques sont également, comme dans des siècles précédents, des facteurs de migration. La baisse de la population active dans différents pays développés marqués par ce que j'ai appelé « l'hiver démographique », donc une fécondité durablement abaissée en dessous du seuil de simple remplacement des générations, pousse à faire appel à des actifs étrangers du fait du déficit de main-d'œuvre. Cela peut aussi concerner certaines activités mal rémunérées ou mal acceptées par les nationaux.

D'autres migrations internationales s'expliquent davantage par des opportunités professionnelles, le changement de pays d'habitation relevant, pour des personnes ayant une qualification, de « migrations

entrepreneuriales » dans des territoires offrant de meilleures conditions d'emploi ou de rémunération.

En outre, il importe de noter l'effet du processus d'internationalisation, c'est-à-dire de toutes les techniques qui réduisent l'espace-temps et le coût des circulations entre les territoires de la planète. Les migrations contemporaines bénéficient de techniques de communication donnant aux personnes la possibilité de relations avec leur région d'origine, ce qui lève des freins à la migration. Les communications se font aisément par téléphone ou internet (Skype...). Le coût des transports et leur rapidité facilitent les échanges entre pays de résidence et pays-souche. Dans la mesure où

Un phénomène complexe aux conséquences diverses

Sans oublier la diversité des migrations liées aux changements climatiques, le phénomène migratoire est complexe, multifactoriel et généralisé. Aux facteurs classiques des migrations internationales se superposent de nouvelles logiques. Le 21^{ème} siècle se caractérise aussi par une notable augmentation du nombre de doubles nationalités, liées à l'augmentation du nombre de pays acceptant la double nationalité, comme l'Allemagne depuis le fin des années 2000, ou en raison de double nationalité de fait, lorsqu'un des pays ne reconnaît pas celle de l'autre, comme entre l'Algérie et la France. Il en résulte une augmentation du nombre de personnes dont le ressenti identitaire est celui d'une double territorialité. Mais ceci peut aussi concerner des descendants d'immigrants. Ceci peut s'illustrer par le témoignage d'une doctorante sur l'immigration en Poitou-Charentes, personne née en France et ayant toujours vécu en France mais dont les parents sont des immigrés turcs et qui a connu la Turquie à l'occasion de vacances : « La France, c'est mon pays

l'installation dans le pays d'accueil ne crée pas de coupure définitive avec le pays de départ, il faut parler de migrations à caractère diasporique. Ce terme de « diaspora », qui signifie « dispersion » en grec, était d'abord utilisé exclusivement pour les immigrants de religion juive contraints à migrer de Palestine à plusieurs périodes de leur histoire et ayant la volonté de conserver eux-mêmes et de transmettre à leurs descendants la mémoire de leur terre d'origine. Il s'est ensuite généralisé en 1992 à « l'ensemble des membres d'une ethnie, d'une communauté de pensée » comme pour les Arméniens quittant leur région à la suite du génocide ou les Italiens quittant le leur pour des raisons économiques.

de tous les jours, la Turquie, c'est mon pays de toujours » (*La Nouvelle République*, 19 juin 2004).



Les migrations internationales au 21^{ème} siècle sont donc à la fois dans la continuité des phénomènes migratoires pluriséculaires, même si des évolutions interviennent sous l'effet des phénomènes politique, géographique, et entrepreneurial de globalisation, d'internationalisation et de mondialisation.

Références

- ¹ Dumont, Gérard-François, « Qu'est-ce qu'une crise ? », *Géostratégiques*, n° 4, avril 2001, p. 103-113.
- ² Dumont, Gérard-François, *Géographie des populations. Concepts, dynamiques, perspectives*, Paris, Armand Colin, 2018.
- ³ Avec un phénomène dû à une combinaison particulièrement multiple de facteurs : cf. Dumont, Gérard-François, « L'exode des migrants de Mésopotamie », *La revue socialiste*, n° 61, février 2016.
- ⁴ Sène, Abdourahmane Mbade « La frontière Sénégal-Gambie dans le contexte du conflit en Casamance : mobilités, flux transfrontaliers et géopolitique », *Les analyses de Population & Avenir*, juin 2019.
- ⁵ Kanté, Seydou, *Géopolitique de l'émigration sénégalaise en France et aux États-Unis*, Paris, L'Harmattan, 2014.
- ⁶ Dumont, Gérard-François, « Les migrations internationales et l'Afrique : des logiques Sud-Nord ou Sud-Sud ? », *Les analyses de Population & Avenir*, mars 2019, 14 pages, ISSN 2552-2078
<https://www.population-et-avenir.com/les-analyses-de-population-avenir/>

Références complémentaires :

- <https://www.cairn.info/revue-population-et-avenir.htm>
- <https://www.population-et-avenir.com/revue-population-avenir/>
- <http://halshs.archives-ouvertes.fr/aut/Gerard-Francois+Dumont>
- *Démographie politique. Les lois de la géopolitique des populations*. Gérard-François Dumont, Paris, éditions Ellipses, 2007, 498 pages.

LE RÉFUGIÉ, LE SUPPLIANT - TÉMOIGNER POUR LE PLUS FAIBLE

Éric HOPPENOT

Professeur agrégé de Lettres ESPE (École supérieure du professorat et de l'éducation) Paris-Sorbonne Université

À Michel Agier, ma reconnaissance

« L'hospitalité consiste moins à nourrir l'hôte qu'à lui rendre le goût de la nourriture en le rétablissant au niveau du besoin, dans une vie où l'on peut dire et supporter d'entendre dire : "Et maintenant, n'oublions pas de manger." Sublime parole. », Maurice Blanchot.

« Nous racontons des histoires parce que finalement les vies humaines ont besoin et méritent d'être racontées », Paul Ricœur.

« Sunt lacrima rerum », Virgile.

Dans « La vie des hommes infâmes¹ », Michel Foucault interrogeait ces existences d'hommes « infâmes », c'est-à-dire sans considération, des existences comme indignes d'accéder à la narration et donc destinées à ne laisser aucune marque de leur passage. Des vies invisibles, frappées d'un double déficit social et symbolique : déni de justice et déni de reconnaissance. Si le motif de l'invisibilité sociale est venu depuis quelque temps au centre de nombreuses recherches, Hannah Arendt, dans son *Essai sur la Révolution*, avait déjà souligné avec force la double négation de justice qui accable le pauvre. En effet, la blessure de la pauvreté, ce n'est pas seulement l'incapacité à satisfaire ses besoins vitaux, c'est aussi la honte d'être rejeté dans l'obscurité de l'existence, d'être voué à l'absence de toute vie publique et donc, en un sens, d'être privé de toute forme de reconnaissance.

Au commencement donc, la vie défaite, le dénuement souvent brutal et la multiplicité de l'exclusion : exclusion de chez soi et exclusion de tout lieu que le réfugié traverse où dans lequel il voudrait se poser. Le réfugié comme la figure contemporaine de l'exclusion absolue, il est, par essence, le hors-la-loi. Rebut du monde. Michel Agier dans sa stimulante synthèse, *Aux bords du monde, les réfugiés*², a défini la temporalité qui régit le cheminement du réfugié en trois temps, qui peuvent représenter plusieurs mois et souvent plusieurs années, le temps de la destruction (guerre, misère, changement climatique), le temps de l'attente (traversée, transit, errance) et enfin le temps de l'action, celui de la quête d'un nouveau statut, d'un droit, mais qui bien souvent s'inscrit dans l'illégalité, la marginalité.

Loin du mythe romantique qu'il a pu symboliser, en découvrant ailleurs la possibilité d'un nouveau « chez-soi », le réfugié contemporain, dont le tout monde aimerait bien se débarrasser à bon compte, appartient à ce peuple de l'ombre des « hommes infâmes », ces vies dont on voudrait tout ignorer pour préserver l'absence de sens qu'on leur octroie.

Surtout ne pas les voir. Les reconduire, sinon les éconduire.

Souvenons-nous pourtant des généreux principes de la déclaration universelle des droits de l'Homme de 1948 qui affirmait que « toute personne a le droit de circuler et de choisir sa résidence à l'intérieur d'un État ». Énoncé qui se concrétise politiquement par la création du HCR (1950) et l'adoption d'une convention internationale relative au statut des réfugiés³ (1951). Mais souvenons-nous aussi que moins de cinquante ans plus tard, le gouvernement français de 1995 impose « le délit d'hospitalité »⁴. Ces lois humanitaires de l'après-guerre semblent n'avoir guère de sens aujourd'hui où l'on dénombre plus de cent millions de déplacés, dont plus de 60 % en raison des guerres et des persécutions. On lit dans la presse que l'on dénombre plus de 33 000 migrants et réfugiés morts depuis 1993⁵ et qu'aujourd'hui des migrants sont vendus comme esclaves sur les marchés libyens.

Il faut aujourd'hui interroger la figure du réfugié telle qu'elle peut apparaître (et disparaître) dans quelques œuvres narratives et poétiques ultra-contemporaines. S'agit-il pour les écrivains de donner hospitalité à des corps et à des voix qui en dehors de la fiction ou du témoignage se voient doublement exilés, de leur pays puis de celui où ils espèrent trouver refuge ? S'agit-il pour ces écrivains de « réparer le monde » comme le suggère le titre du dernier essai d'Alexandre Gefen ? Ou s'agit-il enfin de lire dans cette altérité radicale l'émergence de possibles figures héroïques ?

Déjà Hannah Arendt nous interrogeait sur le sort que nos sociétés... [mots manquants dans le manuscrit] : « Seule la célébrité peut éventuellement fournir la réponse à l'éternelle plainte des réfugiés de toutes les couches sociales : « ici, personne ne sait qui je suis » ; et il est exact que les chances du réfugié célèbre sont : plus grandes, tout comme un chien qui a un nom a davantage de chance

de survivre qu'un chien errant qui n'est qu'un chien en général.⁶ »

Pris dans les rets de la fiction ou d'une poétique dont il est encore essentiellement l'objet plus que le sujet, le réfugié n'a peut-être pas encore acquis une réelle identité narrative, hormis lorsqu'il doit convaincre un juge de lui accorder le droit d'asile. Le groupe, la foule dont il ne peut s'extraire le condamne en un sens à ne pas pouvoir sortir de l'anonymat dans lequel il est enfermé par le regard de l'autre. On ne dit d'ailleurs presque jamais « le migrant » ou « le réfugié », comme si son essence était celle de la masse. Il est possible que le documentaire filmique⁷ et le cinéma de fiction⁸, aient trouvé avant la littérature une manière de faire émerger davantage des singularités. Il est également probable que le discours sous forme de *pathos* dans lequel les réfugiés se trouvent enserrés, qu'il s'agisse

d'une parole compassionnelle ou au contraire, hostile et polémique, entrave encore l'émergence d'une identité racontable. Peut-être enfin, manque-t-il aux réfugiés des figures héroïques qui permettraient de fonder un récit épique⁹. Leurs héros ne sont hélas que des victimes, que des morts noyés ou comme cette figure enfantine échouée sur une plage et dont plus personne ne se souvient, ni de son nom, ni de sa nationalité. Aylan Kurdi, trois ans, syrien et dont la photo a ému le monde entier¹⁰.

Dans le recueil *Bienvenue 34 auteurs pour les réfugiés*, Jean-Michel Ribes publie un court texte de deux paragraphes, intitulé sobrement « Réfugiés » et dont le second est une évocation anonyme de l'enfant syrien : « Heureusement, il y a aussi tous ceux qui savent que les gens qui se noient avant d'aborder Lampedusa où ce petit garçon de trois ans immobilisé par la mort sur une plage de Bodrum, c'est notre famille, notre fils. Ils sont tous ce que nous sommes, des humains. Il est urgent de nous accueillir.¹¹ » L'un des vers de Nikki Giannari que nous évoquions ne dira pas autre chose. La littérature qui nous alerte, la littérature compassionnelle n'aurait – et ce serait déjà immense – d'avoir pour seule tâche éthique de nous rappeler le sens réel du mot « fraternité », fut-il, un mensonge originel. Mensonge « noble » selon Platon pour que puisse advenir une gouvernance : « l'idée qu'ils sont vos frères, les enfants de la même terre¹² »

Régis Jauffret, dans le même recueil publie également un texte-mémoire pour l'enfant, titré « Aylan » où par le jeu que permet l'énonciation, le narrateur délègue fictivement sa voix à l'enfant mort : « J'ai à peine existé. Elle était petite ma vie.

[...] La mort m'a annulé comme une erreur. [...] Je ne suis pas tous les enfants du monde à la fois. Je suis celui qui ne vivra pas. Que ma photo rejoigne le néant où vous m'avez envoyé sans même me laisser le temps de savoir le nom du néant.¹³ » Si le texte de Ribes agissait comme une interpellation, une injonction à l'hospitalité celui de Jauffret s'inscrit dans une autre modalité rhétorique où domine une forme de gravité oratoire. À travers la prosopopée, c'est comme si la voix imaginaire d'Aylan nous parvenait comme la figure allégorique de tous ces enfants morts, noyés et anonymes, sans autre sépulture que les fonds marins.

À cet enfant maintenant déjà quasi oublié, Pierre Demarty a consacré un merveilleux livre, dont on eût aimé qu'il ne fût qu'un roman¹⁴... L'auteur ne mentionne (sauf erreur de notre part) jamais le nom d'Aylan Kurdi, comme si son nom « propre » devenait le titre même du roman *Le petit garçon sur la plage* (sur la page ?) qui vient en lieu place d'un nom propre qui n'advient jamais dans l'écriture. Le récit n'est nullement un roman sur les réfugiés, ni même une réflexion sur l'horreur de l'événement. Il s'agit davantage d'être le témoin attentif d'un drame, de décrire au plus près l'indicible de cette photo, comment s'approcher par les mots au plus près, non pas du corps, mais de l'image du corps. De l'image comme reste. Dans le roman, le nom propre paraît mort avec l'enfant, noyé, seul subsiste inscrite, réitérée et mise en exergue par la typographie, la date du 3 septembre 2015, date de la prise de la photo du cadavre de l'enfant.

En somme, le réfugié n'a peut-être même pas (encore) le statut du suppliant. Qui écoute ses gémissements ? Qui se penchera sur ses mots inaudibles, intraduisibles ? On peut aussi convenir que noyé dans la confusion des langues et des nationalités, le réfugié ne peut encore faire entendre sa supplication. Ces vies minuscules, pauvres, mais riches de récits que nous ne voulons pas entendre, nous font pourtant signe, elles exigent comme le



soulignait Ricœur d'être racontées. Entassés dans des bateaux, jetés à la mer ou les pieds dans la boue des camps, la parole des suppliants est toujours prière adressée à des parents sourds. L'étranger est-il venu

au monde pour demeurer dehors ? L'éthique de l'hospitalité ne consiste pas accueillir, mais pour reprendre la pensée de Levinas, il s'agit de devancer l'appel.

Références

- ¹ Michel Foucault, « La vie des hommes infâmes », Les Cahiers du chemin, n° 29, 15 janvier 1977, pp. 12-29, réédité dans Dits et Écrits Tome III : 1976-1979, Gallimard, 1994.
- ² Michel Agier, Aux bords du monde, les réfugiés, Flammarion, 2002.
- ³ Article 1er. A, 2 de la Convention de Genève : « (...) le terme réfugié s'appliquera à toute personne (...) craignant avec raison d'être persécutée du fait de sa race, de sa religion, de sa nationalité, de son appartenance à un certain groupe social ou de ses opinions politiques, (qui) se trouve hors du pays dont elle a la nationalité et qui ne peut ou, du fait de cette crainte, ne veut se réclamer de la protection de ce pays (...) »
- ⁴ Dès 1945, l'article L. 622-1 du code, du séjour des étrangers et du droit d'asile, stipule que « toute personne qui aura, par aide directe ou indirecte, facilité ou tenté de faciliter l'entrée, la circulation ou le séjour irrégulier d'un étranger en France, encourt jusqu'à cinq ans d'emprisonnement et 30 000 euros d'amende ». A contrario, la Nouvelle-Zélande vient de créer un passeport singulier pour les réfugiés climatiques. Lesquels seraient environ 20 millions tous les ans.
- ⁵ Le quotidien allemand Der Tagesspiegel a publié en novembre 2017 une liste de ces milliers de morts, en donnant chaque fois que cela s'avérait possible, les noms, les âges, les pays d'origine et les causes de la mort.
- ⁶ Hannah Arendt, Les Origines du Totalitarisme. Eichmann à Jérusalem, édition établie sous la direction de Pierre Bouretz, Gallimard, coll. Quarto, 2002, p. 566.
- ⁷ Notamment, Des spectres hantent l'Europe de Niki Giannari et Maria Kourkouta, 2016.
- ⁸ Par exemple Welcome (2009) de Philippe Lioret et Le Havre (2011) d'Aki Kaurismäki.
- ⁹ Sylvie Kanté y parvient en un sens, mais son récit déplace la temporalité.
- ¹⁰ Cette photo a fait couler beaucoup d'encre dans la presse, jusqu'à *Libération* qui, dans l'après-midi du 3 septembre, par la plume de Johan Hufnagel s'excuse de n'avoir pas publié la photo, parce que la rédaction n'a pas su déceler son retentissement. Photo qui a été d'ailleurs très recadrée comme la célèbre photo de la petite vietnamienne.
- ¹¹ Jean-Michel Ribes, « Réfugiés », Bienvenue, 34 auteurs pour les réfugiés, Points Seuil, 2015, p. 149.
- ¹² Platon, La République, III, 413-414, Œuvres Complètes I, La Pléiade, Gallimard, 1950, p. 975. Mensonge qui provient selon Platon d'une institution phénicienne, mais « que racontent et font croire les poètes ».
- ¹³ Id., Régis Jaffret, « Aylan », p. 125.
- ¹⁴ Pierre Demarty, Le petit garçon sur la plage, Lagrasse, Verdier, 2017. Sur la page de garde, l'œuvre est désignée comme « roman ».

Jeudi 6 décembre 2018, Institut Curie

MODÉLISATION MATHÉMATIQUE EN BIOLOGIE : QUELQUES EXEMPLES

Modératrice : Rodica Ravier, Directrice de recherche honoraire au CNRS

DEUX EXEMPLES D'UTILISATION DE LA MODÉLISATION MATHÉMATIQUE EN BIOLOGIE

Nadya MOROZOVA

et

Annick HAREL-BELLAN

Directrice de recherche émérite au CNRS

Institut de Biologie Intégrative de la Cellule (I2BC, CNRS UMR 9198, Gif-sur-Yvette)

et Institut des Hautes Études Scientifiques (IHES, Bures-sur-Yvette)

L'utilisation des mathématiques est maintenant quotidienne en biologie. Les applications les plus utilisées sont certainement celles qui permettent d'analyser et d'utiliser de manière

optimale les « big data ». Mais d'autres applications, qui aident à résoudre certains problèmes biologiques en les modélisant, sont certainement tout aussi importantes. Nous présentons, ici deux exemples de telles applications.

Mécanismes d'action des microARN

Les gènes qui codent pour des protéines ont longtemps été tenus pour responsables de tout processus du vivant. Mais on sait depuis les années 70 que les génomes comportent, outre les gènes, des zones « non-codantes », ne comportant aucun « cadre ouvert de lecture » et ne pouvant donc pas porter d'information génétique.

On sait aussi, et de manière encore plus précise depuis que les génomes ont été entièrement séquencés, que la proportion de ces régions non-codantes du génome varie en fonction des organismes et a une forte tendance à augmenter avec leur complexité. Les bactéries n'ont quasiment pas de génome non codant (environ 10 %). Le micro-vers *C. elegans* (très employé comme modèle d'étude) - un organisme très peu complexe - a quasiment le même nombre de gènes que l'homme (un peu plus de 20 000). En revanche, cette partie « codante » du génome occupe 25 % du génome chez *C. elegans*, mais seulement 3 % chez l'homme. Chez l'humain, donc, 97 % du génome est non codant. Et on a appris récemment, depuis la mise au point de techniques de séquençage à haut-débit, que la grande majorité de ces régions non codantes sont en fait transcrites en ARN, dits ARN non-codants.

Parmi les ARN non codants, les microARN sont de très courts ARN (deux ou trois dizaines de nucléotides quand la longueur d'un ARN messenger, qui porte l'information génétique, est environ cent fois plus grande). Ils contrôlent l'activité des ARN messagers en se liant à une de leurs extrémités (région 3' non traduite) et en y recrutant un complexe de protéines qui bloquent la traduction (biosynthèse des protéines par de gros complexes qui comportent des protéines et de l'ARN et appelés ribosomes sur la base de l'information portée par l'ARN messenger) des ARN messagers cibles. Cependant, en raison de résultats expérimentaux contradictoires, le mode

Dynamique des populations de cellules cancéreuses.

Les tumeurs sont composées de populations de cellules différentes. Notamment, elles comportent une (très) petite proportion de cellules qui ont des propriétés remarquables, les cellules initiatrices de tumeurs. À elles seules, elles sont capables de reconstituer la tumeur alors que les autres cellules, qui pourtant en forment la grande majorité, ne le sont pas. Ces cellules initiatrices ont, de fait, des propriétés des cellules dites « souches » normales. Les cellules souches sont à l'origine des cellules différenciées qui forment les tissus. Les plus emblématiques sont les cellules souches

d'action précis des microARN est l'objet d'un débat intense. Pas moins de dix mécanismes sont proposés, comprenant l'inhibition de l'initiation ou de l'élongation de la traduction, le clivage ou la dégradation de l'ARN messenger cible, et même la dégradation de la protéine une fois synthétisée.

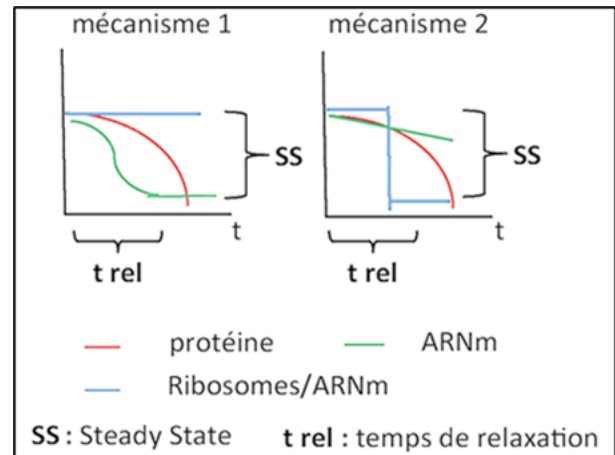


Figure 1 : Paramètres utilisés pour modéliser l'effet des microARN sur la traduction des ARN messagers.

À partir de la quantité de protéine, la quantité d'ARN messenger et le nombre de ribosomes par ARN messenger, mesurables expérimentalement en fonction du temps dans des conditions avec et sans le microARN, deux paramètres ont été calculés pour chaque mécanisme possible (Figure 1). Ces paramètres ont permis d'établir des « signatures cinétiques » pour chaque mécanisme potentiel. Cette analyse a abouti à la formulation d'une hypothèse selon laquelle pour chaque couple microARN/ARNmessenger, tous les mécanismes sont possibles et le mécanisme apparent dépend des paramètres intrinsèques du système, notamment de l'étape limitante dans la chaîne de réactions aboutissant à la synthèse protéique, qui peut varier d'un ARN messenger à l'autre.

embryonnaires, mais les cellules souches adultes sont également essentielles au renouvellement des tissus. Les cellules souches ont des caractéristiques particulières et notamment, elles sont, contrairement aux autres cellules somatiques, capables de divisions asymétriques, donnant naissance à une cellule souche identique à elle-même et une cellule fille différente. Ces cellules filles, après de multiples cycles de division vont ensuite entamer un processus de différenciation vers la forme dite « terminale », processus qui aboutit à la formation ou au renouvellement des tissus. Une autre caractéristique

importante de ces cellules souches est que leur division est nettement plus lente que celle de leurs cellules filles. Les cellules initiatrices de tumeurs, ou cellules souches cancéreuses, ont des caractéristiques proches de celles des cellules souches normales. On admet actuellement qu'elles sont à l'origine des métastases qui disséminent les cancers dans l'organisme et sont responsables de la mortalité. Ayant un faible taux de division, elles sont aussi résistantes aux chimiothérapies qui ciblent les cellules en prolifération, et sont donc également tenues pour responsables des échecs de ces traitements. Les lignées de cellules cancéreuses maintenues en culture possèdent une proportion de cellules souches caractéristique de la lignée. Lorsque ces cellules souches sont purifiées, en utilisant des marqueurs de surface qui leurs sont plus ou moins spécifiques, elles sont capables de reconstituer la population mixte d'origine en quelques générations (Figure 2), alors que les cellules non souches en sont incapables.

Nous avons modélisé ce retour rapide à l'équilibre en prenant en compte pour chaque population de cellules, souches ou non-souches, le type de division (en lui attribuant un coefficient de probabilité), la vitesse de division et la vitesse de disparition par mort cellulaire. Les résultats montrent qu'on ne peut pas rendre compte de la cinétique observée pour le retour à l'équilibre avec des taux fixes de division et de mort cellulaire pour chaque population et les caractéristiques généralement admises pour les deux populations. Si ces taux sont fixes, alors soit il y a un

taux non négligeable de réversion des cellules différenciées vers l'état de cellule souche (une hypothèse très controversée), soit que la probabilité de division symétrique des cellules souches est supérieure à un chiffre qui peut se calculer par rapport à certains paramètres du système.

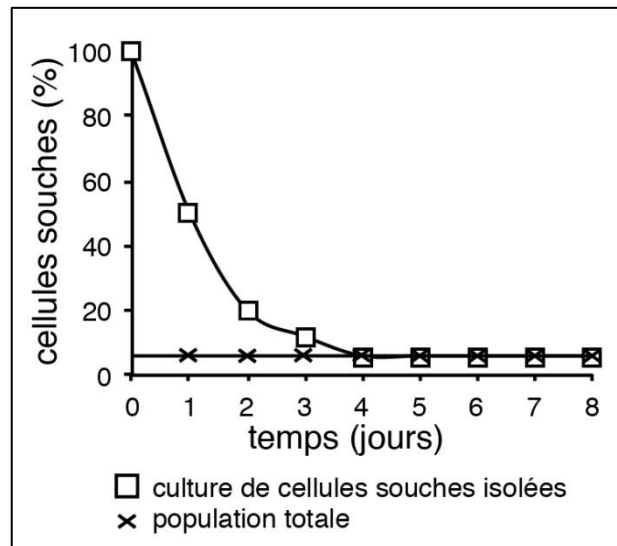


Figure 2 : Dynamique des cellules souches

Une autre solution est que les taux de division et de mort cellulaire de chaque population ne soient pas fixes, mais varient en fonction d'interactions intercellulaires entre les deux populations.

Dans ces deux exemples, la modélisation mathématique a permis de relever des incohérences et de proposer des hypothèses qui peuvent ensuite être testées expérimentalement.

MODÉLISATION DES PROCESSUS DE CONSTRUCTION COLLECTIVE DU NID CHEZ LES FOURMIS

Guy THÉRAULAZ

Directeur de recherche au CNRS, Centre de Recherches sur la Cognition Animale, Toulouse

L'une des manifestations les plus spectaculaires de l'intelligence collective des sociétés d'insectes est leur capacité à construire collectivement des nids dont la taille peut atteindre plusieurs milliers de fois celles des individus et dont l'architecture peut également être très complexe.

Pour construire leurs nids, les insectes ne disposent pas de plan. La coordination des activités bâtisseuses des insectes repose essentiellement sur les interactions entre les individus qui permettent à ces sociétés de s'auto-organiser. Ces interactions ont récemment été décryptées chez la fourmi des jardins

Lasius niger. Ces fourmis construisent des nids composés d'une partie souterraine (un réseau de galeries) et d'un dôme en terre épigé constitué d'un grand nombre de chambres ovoïdes, étroitement imbriquées les unes aux autres. Dans la partie située au-dessus du sol, les insectes entassent leurs matériaux de construction pour former des piliers et des murs qui servent à délimiter des chambres. Les fourmis déposent préférentiellement leurs boulettes de terre dans les zones où d'autres amas ont déjà été réalisés. Elles ajoutent également une phéromone à leurs matériaux, ce qui incite leurs congénères à construire aux mêmes endroits.

Un second type d'interaction permet de réguler la hauteur du plafond des chambres. Dans ce cas, les fourmis utilisent la longueur de leur corps comme gabarit pour déterminer à quel moment elles doivent cesser de construire verticalement et commencer à déposer des boulettes latéralement.

L'implémentation de ces règles comportementales dans un modèle mathématique en 3D a montré que ces deux types d'interaction permettaient de reproduire fidèlement la dynamique de construction et les structures construites par les fourmis dans les expériences. En outre, le modèle a permis de mettre

en évidence le rôle clé joué par la phéromone ajoutée par les fourmis au matériel de construction dans la dynamique de croissance et les formes des nids.

Cet exemple illustre une des caractéristiques fondamentale des processus d'auto-organisation chez les insectes sociaux qui est de permettre l'émergence de dynamiques collectives complexes à partir de la combinaison d'interactions entre les individus d'une colonie, tout en économisant la quantité d'information devant être codée à l'échelle individuelle pour produire cette complexité.

*Jeudi 30 janvier 2019, Institut Pasteur
(en partenariat avec l'AFAS, Association Française pour l'Avancement des Sciences)*

MYTHES ET RÉALITÉS DANS LA MALADIE DE PARKINSON

Modératrice : Rodica Ravier, Directrice de recherche honoraire au CNRS

Yves AGID

Membre de l'Académie des Sciences, Co-fondateur de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière
Professeur émérite de neurologie et biologie cellulaire, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Le terme « maladie neurodégénérative » fait peur. L'idée de vieillir n'est déjà pas très réjouissante. La perspective de perdre progressivement la mémoire, la conscience de soi, la motricité, la vue ou l'audition risque de gâcher une fin d'existence.

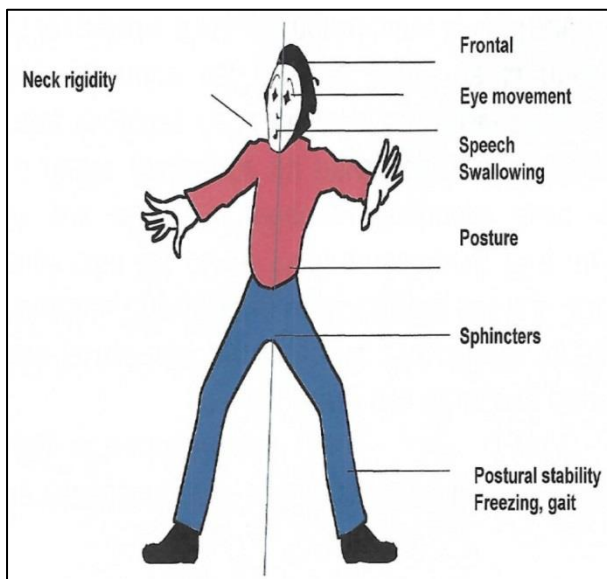


Figure 1 : Levodopa non -responsive symptoms

Les mécanismes intimes qui sont à l'origine de ces affections commencent à être décrits dans le détail, mais les causes en sont inconnues, sauf dans les rares cas de maladies héréditaires. De fait, la quasi-totalité

de ces maladies sont sporadiques. Autrement dit, s'il y a à l'évidence des facteurs de prédisposition génétique, des facteurs de l'environnement sont nécessairement contributifs.

La maladie de Parkinson est une maladie du mouvement, caractérisée par lenteur, rigidité, et tremblement. L'affection est facile à identifier, mais le pronostic est difficile à établir.

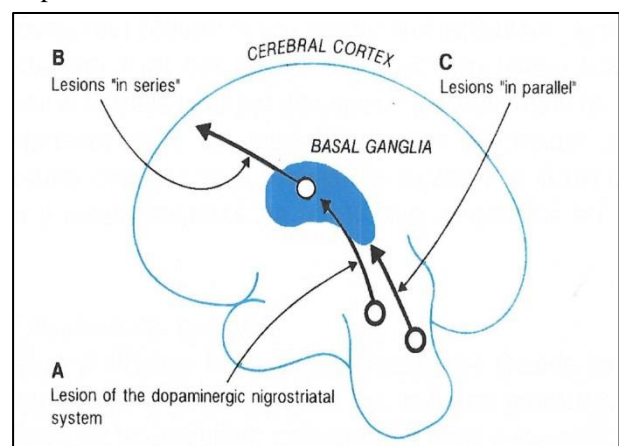


Figure 2 : Brain lesions

La perte des neurones dopaminergiques, présents dans la substance noire du cerveau, caractérise la maladie dont les symptômes apparaissent lorsque plus de la moitié de ces neurones a disparu. La présence de corps de Lewy dans la substance noire du cerveau est également propre à la maladie.

Le traitement par la L-DOPAMINE est actif chez 15 % des malades, moins actif chez 70 % et inactif chez 15 % d'entre eux. Cependant, il ne doit pas être commencé trop tôt car le médicament peut être toxique pour les neurones et ses effets bénéfiques diminuent avec le temps. La stimulation à haute fréquence du noyau sous-thalamique est efficace dans les formes évoluées de la maladie.

Sauf cas exceptionnel, la maladie n'est pas héréditaire. Par ailleurs, la contribution de facteurs environnementaux à son développement a été longtemps ignorée. Mais depuis quelques années, des protéines pathologiques ont été reconnues non seulement au sein du système nerveux mais aussi dans des organes périphériques comme l'intestin. Bien plus, ces protéines sont capables de migrer des organes périphériques vers le cerveau.

Mais comment sont produites ces protéines anormales ? Comment migrent-elles ? Jouent-elles vraiment un rôle dans la genèse et l'évolution de la maladie de Parkinson ? Autant de questions sans réponse aujourd'hui. Cependant, les principaux mécanismes de la mort neuronale étant maintenant connus, on devrait prochainement être capable de ralentir, voire stopper l'évolution du processus

pathologique. Les succès actuels de la thérapie cellulaire et génique sont attendus pour soulager les patients.

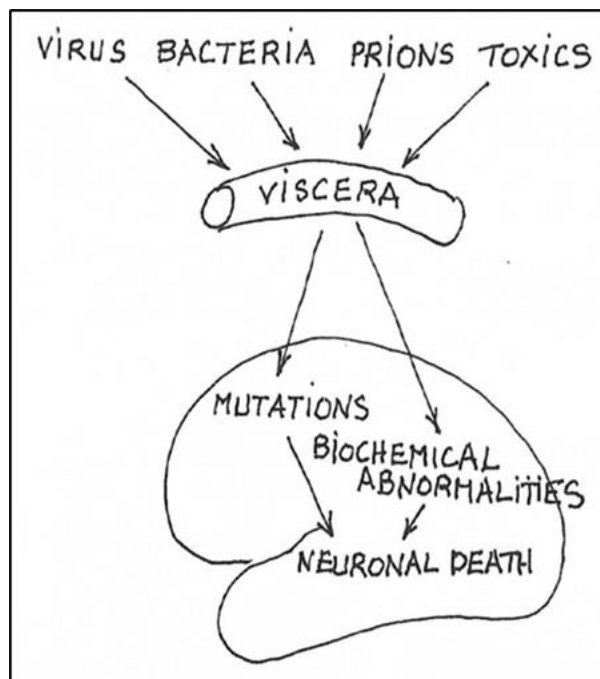


Figure 3 : Agents toxiques de l'intestin vers le cerveau

Jeudi 9 mai 2019, Institut Curie

MATHÉMATIQUES, ART ET ÉMOTIONS

Modérateur : Pierre ETEVENON, Directeur de recherche honoraire à l'INSERM

Claude BRUTER

Professeur, Institut Henri Poincaré, Paris

Président de l'ESMA (European Society of Mathematics and Art, www.math-art.eu)

Le concept de stabilité est sous-jacent au contenu de cet exposé¹. Celui-ci est divisé en deux parties.

Dans la première partie, après rappel des définitions de la beauté et de l'œuvre d'art comme conséquences du principe de Platon « Tout objet s'efforce de maintenir sa stabilité spatio-temporelle, sa stabilité et donc sa présence à travers l'espace et à travers le temps »², une comparaison est présentée entre les œuvres d'art mathématiques en général et les œuvres d'art classiques, notamment sous l'angle des catégories des affects et émotions qu'elles peuvent engendrer. Une classification de base distingue les classes d'émotions engendrées par la réalisation des œuvres mathématiques, émotions qualifiées de rationnelles, des deux classes d'émotions associées à la confection des œuvres relevant des arts classiques : l'une des classes est qualifiée d'affective, l'autre classe est proche de celle des émotions rationnelles partagées par les mathématiciens et provenant de l'observation des objets mathématiques. Les œuvres

d'art par ailleurs, qu'elles relèvent du domaine des mathématiques ou du domaine classique, partagent six points communs auxquels on peut donner les noms de Représentation, de Perfection, d'Inventivité, de Singularité, d'Universalité, et de Phénomènes ondulatoires³. Chacune des quatre propriétés, Perfection, Inventivité, Singularité et Universalité, tend à engendrer des émotions particulières. Ainsi, puisque toutes les œuvres ont en partage ces quatre propriétés, elles auront toutes tendance à susciter les mêmes formes d'émotion primaire. Viendront les nuancer le matériau, la couleur et la luminosité des œuvres, leur contenu affectif, intellectuel et symbolique.

Dans la seconde partie de l'exposé, il est tout d'abord montré que presque toutes les grandes œuvres de l'art classique sont porteuses de propriétés et de thèmes mathématiques. Trois propriétés sont retenues, la symétrie, la répétition et la forme locale, et sont décrites les émotions que chacune d'elle peut engendrer.

Sur la symétrie, l'accent est mis sur la symétrie fondamentale, celle d'ordre 2, qui imprègne également la totalité du règne du vivant. Cette symétrie est celle d'un équilibre des forces : elle est synonyme de stabilité. Chaque fois que nous observons un objet doté de cette symétrie, se produit aussitôt une résonance avec notre organisation anatomique et physiologique profonde qui, par nécessité dynamique, déploie également cette même symétrie. Nous sommes donc alors en quelque sorte naturellement fascinés, le regard est spontanément et irrésistiblement attiré par tout objet présentant cette symétrie première qui, par ailleurs et de manière naturelle, apparaît avec plus ou moins d'ostentation dans la plupart des œuvres d'art. Par une sorte de phénomène d'absorption visuelle, à travers ce phénomène de résonance subtile, la vue de cette symétrie induit en nous la sensation d'un renforcement de notre propre stabilité, créée en quelque sorte en nous un affect qui, s'il vient à franchir un seuil d'expression, devient une émotion. L'objet qui présente de la symétrie porte potentiellement en lui le qualificatif de beau.

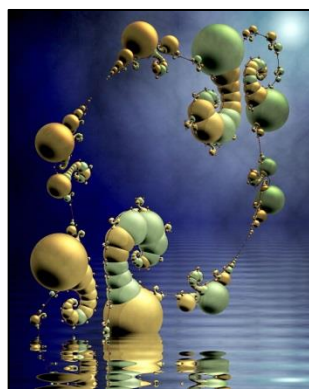
Puisque la symétrie fondamentale d'ordre 2 se confond avec une forme forte de stabilité, la Nature qui vise à construire des objets présentant une certaine permanence va répéter autant qu'elle le pourra ce mécanisme de stabilisation par doublement

symétrique. Naturellement, la symétrie primitive d'ordre 2 se déploie en symétries d'ordre plus élevé, comme celles que l'on trouve dans les polygones et polyèdres réguliers. Pratiquement à toutes les formules mathématiques sont associées des symétries internes : la visualisation des objets créés à partir de données mathématiques fait en général apparaître ces symétries.

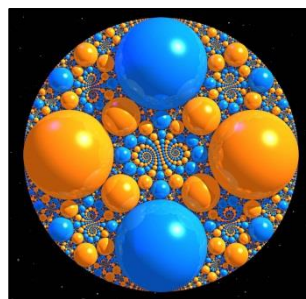
La répétition est caractéristique de la stabilité d'un mécanisme, d'un processus d'engendrement stable. Elle est constante en mathématique. Les objets dits fractals sont ainsi obtenus par synthèse de processus locaux récurrents, comme ceux qui sont présents dans le monde vivant, plus ou moins bien représentés dans les modèles d'évolution de populations. Toutes les fonctions habituelles s'obtiennent comme assemblage d'éléments résultant d'un mécanisme sous-jacent et stable de fractalisation.

Il existe deux formes locales fondamentales dans la nature et dans les mathématiques, deux formes idéales, duales l'une de l'autre, la forme dodue et la forme pointue. La forme dodue, celle de la sphère, douce et lisse, ne possède aucune singularité. La forme pointue comme celle du cône, est au contraire porteuse d'une singularité. La nature, bien sûr, mélange ces deux formes dont les rôles fonctionnels sont bien définis⁴.

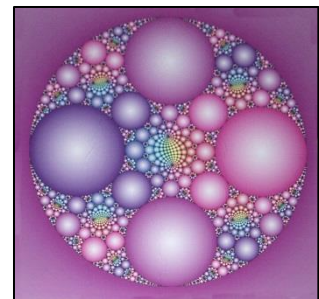
Voici trois œuvres dont les fondements mathématiques (symétries, transformations) sont absolument les mêmes. Lorsque des élèves sont présents lors d'une exposition, je leur pose la question : quel est, parmi tous ceux qui vous entourent, le tableau que vous préférez ? Voici la réponse apportée par des bambins lors de l'exposition qui s'est tenue à Thessalonique en Grèce en 2007. Quels ingrédients ont fondé cette réponse ? Les considérations qui apparaîtront en cours et en fin d'exposé pourraient participer de leur inventaire.



Jos Leys. Indra family



Jos Leys. 1 on 15 cusp



David Wright. Balloons

Références

¹ Sur ce concept, cf. le chapitre 2 de l'ouvrage « Énergie et Stabilité », <http://arpam.free.fr/ESC.pdf>

² Voir « Stabilité, Émotions et Métaphysique », VII Symposio de Filosofia de la Naturaleza, 21-23 novembre 2018, Scripta Philosophiae Naturalis, n°16, juillet-décembre, 2019, <http://arpam.free.fr/SEMO.pdf>.

³ Cf. « Mathématiques et Arts », Deux Conférences, Première partie, Scripta Philosophiae Naturalis, n° 11, 2017, 1-27.

⁴ « Traitez la nature par le cylindre, la sphère, le cône,... », Cézanne 1904.

Le texte complet de cet exposé est accessible sur <http://www.math-art.eu/Documents/pdfs/CT.pdf>

En complément à la conférence

**CONCERT AVEC PROJECTION DE D'ANIMATIONS S FRACTALES PAR
LE GROUPE YAKAMOZ**



YAKAMOZ est un groupe de musique qui collabore étroitement avec un créateur d'images fractales. Leur travail dépasse les frontières sonores en allant à la rencontre d'ambiances visuelles originales : des couleurs et des formes numériques spécialement créées pour leurs pièces de musique et projetées en grand format pendant leurs performances sur scène. Cet ensemble comprend trois musiciens : Irina VASSILEVA - chant, Berivan SART - piano/percussions/bandonéon, Pierre GUIMBAIL - guitare) et un créateur de "tableaux numériques" (Arend SMIT).

C'est en grande partie la chanson qui guide leurs pas. Ils puisent tantôt dans le répertoire de tango argentin, la chanson française ou encore les chants traditionnels bulgares, afin de créer des arrangements originaux ainsi que des compositions pour cette formation minimaliste - guitare, piano et voix. Lors de leurs concerts en France, aux Pays-Bas, en Bulgarie, etc., ils arrivent à fusionner les sens pour transporter le public dans une aventure auditive et visuelle unique.

YAKAMOZ a développé des collaborations avec le réseau international francophone SEMANTIS, l'ESMA (European Society for Mathematics and the Arts), l'Association Française des Chercheurs Séniors ("Chercheurs toujours"), l'École des Mines, etc.

Facebook : https://www.facebook.com/pg/Yakamoz-183532825679660/photos/?ref=page_internal

Contact : yakamoz_2018@yahoo.com

DOCUMENTS RELATIFS AUX ATELIERS

Jeudi 22 novembre 2018, siège de l'INSERM, Paris

RECHERCHES RÉCENTES CONCERNANT LA PYRAMIDE DE KHÉOPS

Jean BILLARD

Professeur honoraire des Universités

Si j'ai été invité à introduire cet atelier sur des recherches récentes concernant la pyramide de Khéops c'est parce que je suis membre fondateur et le secrétaire général de l'association « Construire la grande Pyramide » créée en 2003 et qui est, en fait, le service après-vente de ce monument. Et ceci bien que je ne sois pas un égyptologue, en particulier je ne sais ni lire ni écrire ... les hiéroglyphes ! Je suis seulement un physicien qui estime que si la physique peut aider pour des découvertes dans d'autres domaines du savoir les physiciens doivent y participer.

Qui était Khéops ? Il est né vers -2554 et prétendait être le fils de Ré ; il était en fait un homme dont la seule représentation dont nous disposons est reproduite sur la *Figure 1*. Il a été pharaon pendant la période -2512 à -2486.

Quel est le contexte ? Pendant la période de la désertification de l'immense Sahara, la vallée du Nil a recueilli une partie de ses réfugiés climatiques. À l'époque de Khéops, que les égyptologues appellent celle de l'Ancien Empire, l'Égypte est unifiée depuis six cents ans. C'était la première fois qu'une civilisation avait réussi à constituer un État unifié. La civilisation égyptienne est alors une civilisation très avancée de l'âge du bronze qui a inventé plusieurs systèmes d'écriture. La métallurgie du fer n'est pas encore connue. Les seuls alliages de fer exploités parvenaient de météorites ferreuses ramassées dans les déserts ; mais elles contiennent du soufre et ces mélanges sont très fragiles. Les ressources du pays sont, en dehors de carrières de pierres et de quelques petits gisements miniers, essentiellement agricoles. Pourtant l'État dispose d'une administration très performante et d'artisans forts compétents. Par exemple des scribes et des arpenteurs pour rétablir les parcelles après une crue du Nil qui a, alors, lieu pendant deux à trois mois d'été. Ce fleuve sert aussi au transport des personnes et des marchandises tout le long de la partie utile du pays. Le minerai de cuivre est importé du Sinaï récemment conquis et le bois parvient surtout du Liban. En effet il existait une marine en Égypte et la fabrication des cordages était, donc, connue. Ce fait a une importance pour la

construction de la pyramide comme il est indiqué plus loin. S'ils connaissaient la roue, inventée à Sumer vers -5000, ils ne disposaient pas d'un matériau commode pour fabriquer des axes et c'est pourquoi ils utilisaient des rouleaux pour faire franchir les cataractes du Nil par leurs bateaux et, aussi pour construire la pyramide de Khéops où ils ont également utilisé des traîneaux.

Khéops est devenu pharaon vers l'âge de quarante-deux ans. Il a donc dû penser rapidement à la construction de sa sépulture, en particulier demander que des chambres funéraires transitoires soient prévues et envisager une durée prévisionnelle du chantier de l'ordre d'une vingtaine d'années. Il a fallu construire, avec ce délai court et les techniques de l'époque, sur le plateau de Gizeh, situé en face du Caire à l'ouest du Nil, ce monument de 146 mètres de haut. Il est à noter que sa hauteur (146,58 m) a été mesurée bien après sa construction par Thalès qui a inventé son théorème pour ce faire. Ce monument a été le plus haut du monde jusqu'en 1311 où a été achevée l'édification de la flèche de la cathédrale de Lincoln avec ses 160 m de hauteur.

La pyramide est constituée de blocs de pierres calcaires d'environ deux tonnes et d'un poids total d'environ cinq millions de tonnes qu'il a fallu extraire d'une carrière proche et mettre en place. Avec des moyens contemporains, cela correspond à deux cent cinquante mille camions transportant chacun vingt tonnes. Au cours des âges ce très grand monument a toujours étonné les personnes compétentes. Depuis la naissance de l'égyptologie moderne avec la mission du général Bonaparte à Malte et en Égypte, beaucoup de scientifiques et d'ingénieurs du monde entier l'ont étudié et ont cherché à comprendre comment il avait été construit. Au cours de ces études des cavités qui existent à l'intérieur de cette pyramide ont été explorées et décrites (*Figure 2*). Les toits des couloirs et de la grande galerie sont construits avec la technique que l'on appelle en encorbellement, dispositif qui a été remplacé beaucoup plus récemment par la voute. Les plafonds des chambres sont constitués de poutres capables de supporter les pierres situées au-dessus,

elles exigeaient une roche plus résistante que le calcaire. Ces poutres sont des blocs de granit dont certains pèsent soixante-trois tonnes. Elles sont venues d'Assouan situé à neuf cents kilomètres du monument par bateau mis à flot lors des crues du Nil. Arrivés au-dessous de la pyramide, il a été nécessaire de les hisser à cinquante mètres de haut dans la pyramide. Enfin un troisième matériau a été employé : des blocs d'un calcaire blanc recouvraient les faces de la pyramide pour qu'elle soit plus belle sous le Soleil.

Tous les travaux étaient uniquement manuels. Les effectifs ont varié selon les besoins du chantier. D'après les restes des constructions qui ont servi de logements ou de boutiques, les effectifs ont pu aller jusqu'à trente mille personnes. Les os trouvés sur les emplacements des ruines de boucheries et les restes de bière montrent que les personnels étaient bien traités.

Avec ces éléments il restait à trouver les moyens utilisés pour construire l'objet. Il a été suggéré des quantités de solutions. Par exemple une rampe en terre et en pierres allant jusqu'au sommet de la pyramide. Pour que sa pente soit compatible avec la montée de blocs de pierre de plus de soixante tonnes par traction humaine il aurait fallu une très longue pente. Pour vous donner une idée la pente qu'il faudrait pour construire de la même façon un objet de cent quarante mètres de haut place de l'Etoile à Paris il faudrait que l'entrée de la pente soit située place de la Concorde. Ainsi vous pouvez juger de la quantité de matériaux nécessaire pour une telle opération. En fait les restes sont invisibles sur le plateau de Gizeh et personne n'a été capable d'indiquer où auraient été mis ces matériaux. Une autre des solutions qui ont été proposées est de ménager des gradins provisoires sur une face de la pyramide et d'y disposer de petites grues pour monter les pierres de gradin en gradin. De tels dispositifs sont difficiles à établir et à faire fonctionner sur une pente de cinquante-deux degrés sans pertes de personnel importantes. Il a été proposé avec sérieux des hélicoptères qui auraient été construits par une société qui n'avait que de rares connaissances en métallurgie ! Dans le même registre des fantaisies il a été affirmé que la pyramide n'a pas été construite en pierres mais en béton. Or il y a plus de deux siècles que des géologues compétents observent ce monument et ils auraient été incapables de discerner des pierres calcaires d'un béton ! Trouver les moyens employés pour construire un objet aussi exceptionnel avec les techniques connues à l'âge du bronze est donc un problème qui passionne de nombreuses personnes. C'est un problème jugé digne d'intérêt pour les ingénieurs contemporains. Il

ne l'est pas pour les égyptologues professionnels qui pensent que puisque les pyramides existent, elles ont été construites ! L'un de ces ingénieurs, qui avait construit de grands ouvrages de génie civil, Henri Houdin, y a réfléchi et, en 1999, a imaginé une galerie circulaire intérieure à la pyramide pour acheminer progressivement les pierres. Son fils Jean-Pierre, architecte, a fait remarquer qu'une galerie courbe est mal commode pour la traction de traineaux. Il a donc imaginé une galerie intérieure avec des sections droites parallèles aux faces de la pyramide.

C'est le moment d'indiquer qu'une recherche de chambre inconnue dans la pyramide a été financée par E.D.F. en 1987. Elle a été menée par des milliers de mesures de micro-gravimétrie qui ont été dépouillées avec un ordinateur très puissant appartenant à E.D.F. La micro-gravimétrie consiste à mesurer localement, avec une très grande sensibilité, la direction et le module du champ gravifique. Cette étude a révélé des anomalies de densité parallèles aux parois de la pyramide. Confrontés à l'hypothèse d'une galerie intérieure, les géologues de la mission E.D.F. ont repris les résultats des mesures et ont constaté que la densité moyenne de la pyramide est de 2 au lieu de 2,5 comme attendu d'une masse de calcaire. Ceci conduit à penser que 10 à 15 % du volume de la pyramide est constitué de cavités. Le mauvais appareillage des blocs ne peut pas rendre compte de ce résultat. Nous pensons que pour mettre en place les blocs du bas de la pyramide les constructeurs ont utilisé une voie d'accès extérieure et en pente. Cette voie aurait été aussi utilisée pour monter les lourds blocs de granit qui constituent le toit de la chambre du roi en s'aidant d'un contrepoids en déplacement dans la grande galerie et roulant sur des rouleaux. Les matériaux de la rampe extérieure auraient été transportés par une galerie intérieure et utilisés pour construire la partie haute de la pyramide.

Pour vérifier l'existence d'une galerie intérieure nous avons étudié les possibilités de diverses méthodes non destructives. Pour financer les expérimentations les membres de l'association, presque tous ingénieurs, ont sollicité des mécénats de leurs entreprises. Nous avons essayé des auscultations par des ondes radar dans les sous-sols du château de Coucy qui nous avait été prêté. (Cette forteresse imposante a été construite après la bataille de Bouvines, c'est-à-dire après que Philippe Auguste se fut aperçu qu'il avait un voisin dangereux à l'est.) Nous avons pu ainsi bénéficier de murs de très grandes épaisseurs qui nous étaient nécessaires ; mais l'existence d'ondes de surface trop intenses a montré que les dépouillements seraient inextricables. Nous

avons aussi essayé la thermographie infra-rouge. Le principe est le suivant : la surface d'un solide rayonne d'autant plus dans l'infra-rouge que sa température est plus élevée. S'il y a une cavité derrière un mur ou s'il n'y en a pas les variations de température de la surface au Soleil et la nuit ne sont pas les mêmes. Des mesures préliminaires clandestines ont confirmé cette possibilité. Mais pour viser une face de la pyramide avec une caméra il faut une autorisation de fouille délivrée par le secrétaire général des Antiquités égyptiennes. Il a été impossible de l'obtenir. La société Dassault Systèmes a mis à disposition une équipe conséquente d'informaticiens pour réaliser, en réalité virtuelle tridimensionnelle, une simulation de la construction de la pyramide. Des présentations publiques ont été faites. La première a eu lieu le 28 mars 2007 à la Géode de La Villette et a été relatée par la plupart des grands journaux du monde. La société qui nous apporte son important soutien a apprécié la publicité qui lui a ainsi été faite.

Ce n'est qu'après les manifestations de la place Tahrir (en 2011), la contestation du secrétaire général des Antiquités égyptiennes par des étudiants et l'arrivée au pouvoir (en 2014) du général al-Sissi (qui s'est immédiatement nommé maréchal) que nous avons pu obtenir (en 2015) des autorisations de fouille. Ces autorisations ont été conditionnées à la création par notre Association d'un consortium international. Il réunit actuellement notre Association, des personnels de la Faculté d'Ingénieurs de l'Université du Caire, des Universités Laval du Québec et de Nagoya (une ville japonaise de plus de deux millions d'habitants), de la société japonaise N.H.K., du K.E.K. (qui est le C.E.A. japonais), du C.E.A. français, de l'I.N.R.I.A., du C.N.R.S. et de la société Dassault Systèmes.

Les Canadiens procéderont à des mesures de thermographie infra-rouge. Les Japonais et le C.E.A. effectuent des mesures d'absorption de muons. Quelques mots pour rendre compte de l'emploi des muons. Si les rayons X sont capables de traverser le corps humain ils sont arrêtés par une épaisseur de quelques centimètres de calcaire, ils ne peuvent, donc pas être employés utilement pour ausculter la pyramide. Par contre les neutrinos sont capables de traverser entièrement la Terre : ils sont donc capables de traverser la pyramide sans difficulté. Mais une conséquence du fait qu'il est très difficile de les arrêter est que pour les détecter il faut employer des installations très importantes et très délicates qu'il n'est pas question d'installer auprès de la pyramide.

Il existe d'autres particules que l'on sait détecter et qui peuvent traverser une épaisseur importante de

calcaire. Certaines d'entre elles peuvent être produites par des corps radioactifs. Mais nous n'avons pas eu l'idée saugrenue d'introduire des corps radioactifs dans la pyramide qui est visitée par des touristes. Il serait aussi farfelu d'envisager de produire des particules pénétrantes par un accélérateur de particules, dont les dimensions sont kilométriques, installé dans la pyramide. Heureusement il existe un moyen naturel d'obtenir des particules qui conviennent pour voir à travers un volcan ou une pyramide : ce sont les muons. En 1922 un physicien autrichien Victor Hess (1883-1964) découvre qu'il existe des rayons venus de l'extérieur de la Terre, produits par des phénomènes astronomiques très violents et que l'on appelle les rayons cosmiques. En 1932 le physicien américain Carl David Anderson (1905-1991) observe que ces rayons cosmiques interagissent avec des noyaux d'atomes de l'atmosphère et produisent des particules que l'on appelle des muons. Ces particules élémentaires ont la même charge électrique que l'électron mais leur énergie est beaucoup plus élevée que celle de l'électron. Quand ils arrivent sur la Terre, à raison de l'ordre de cent par seconde sur un mètre carré, leur vitesse est pratiquement égale à celle de la lumière. Ces muons sont capables de traverser une épaisseur de un mètre de fer. Comme ils sont chargés électriquement ils interagissent avec la matière. Ils sont partiellement absorbés par quelques dizaines de mètres de calcaire et peuvent être détectés en interagissant avec des atomes d'une plaque photographique qu'ils impressionnent ou encore avec les atomes d'un gaz ce qui libère plusieurs électrons (c'est-à-dire qu'il y a amplification de la charge électrique) que l'on peut localiser par des moyens électroniques. Les chercheurs de l'Université de Nagoya les détectent avec des plaques photographiques et ceux des centres d'études nucléaires avec des chambres à scintillation. Si l'on utilise deux détecteurs plans parallèles entre eux et que l'on ne retient que les détections pratiquement simultanées sur les deux détecteurs il est possible d'en déduire la direction de propagation du muon détecté deux fois. C'est-à-dire que l'on a constitué un télescope à muons. Après quelques mois d'enregistrements, on dispose d'assez de données pour connaître les flux de muons qui proviennent des diverses directions jusqu'à l'endroit où est placé le télescope. Les muons sont plus absorbés par du calcaire que par l'air. Ainsi les rayons qui traversent une cavité sont moins absorbés que ceux qui se propagent toujours dans des pierres après leur entrée dans la pyramide. Pour observer l'intérieur d'un objet très volumineux comme la pyramide on a remplacé

les rayons X par des muons de la même façon que pour regarder de très petits objets on avait remplacé les microscopes optiques par des microscopes électroniques

La radiographie muonique a permis de localiser des cavités situées derrière les arêtes de la pyramide qui n'étaient que partiellement connues, puis une cavité, inconnue jusqu'alors, située derrière l'entrée de la face nord et, en 2016, de découvrir une cavité, elle aussi inconnue, de six cents mètres cubes et d'au moins trente mètres de long et de huit mètres de hauteur située au-dessus de la grande galerie. Ce

dernier résultat a été publié¹ exceptionnellement très rapidement après le dépôt de l'article par la revue scientifique britannique Nature¹. Si vous voulez être plus informés vous pouvez lire cet article de cinq pages, accompagné de dix pages de compléments, ou un des nombreux livres consacrés à la pyramide.

Actuellement, des mesures de grandes durées (il n'y a que quelques pourcents des muons qui traversent presque toute la hauteur de la pyramide) sont en cours. Nous espérons qu'elles permettront de préciser la situation, la forme et les dimensions de la grande cavité que nous avons découverte.

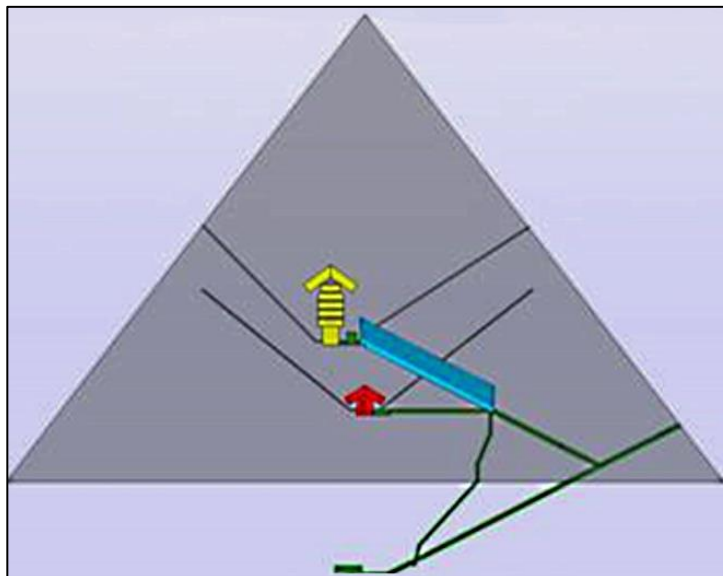


Figure 1 : Statuette de Khéops. La seule représentation tri-dimensionnelle de Khéops dont nous disposons est cette petite statuette en ivoire d'une dizaine de centimètres.

Figure 2 : Cavités importantes connues avant 2016 dans la pyramide de Khéops. En dessous du niveau du sol se trouve une première chambre (en vert), puis plus haut la chambre dite de la reine (en rouge) et encore plus haut la chambre dite du roi (en jaune) qui ne contient qu'un sarcophage en granit rose vide. Des couloirs conduisent de l'entrée de la pyramide à ces chambres. En plus, il y a (en bleu), ce que l'on appelle la grande galerie.

Référence

¹Kunihiro Morishima, Mitsuaki Kuno, Akira Nishio, Nobuko Kitagawa, Yuta Manabe et al.. Discovery of a big void in Khufu's Pyramid by observation of cosmic-ray muons. Nature, Nature Publishing Group, 2017, 542, pp.386-390.

Vendredi 11 janvier 2019, siège de l'INSERM, Paris

L'INDISPONIBILITÉ DES MÉDICAMENTS : AMPLEUR ET CAUSES

Claude MONNERET

Président honoraire de l'Académie de Pharmacie, Directeur de recherche émérite au CNRS

et

Rose Agnès JACQUESY

Directrice de recherche honoraire au CNRS

Malgré un système de santé efficace, la France se trouve de plus en plus confrontée, comme d'autres pays notamment européens, à des difficultés

d'approvisionnement de médicaments, allant jusqu'à des ruptures de stock dépassant les 72 jours, délai arbitrairement fixé pour un signalement au niveau national.

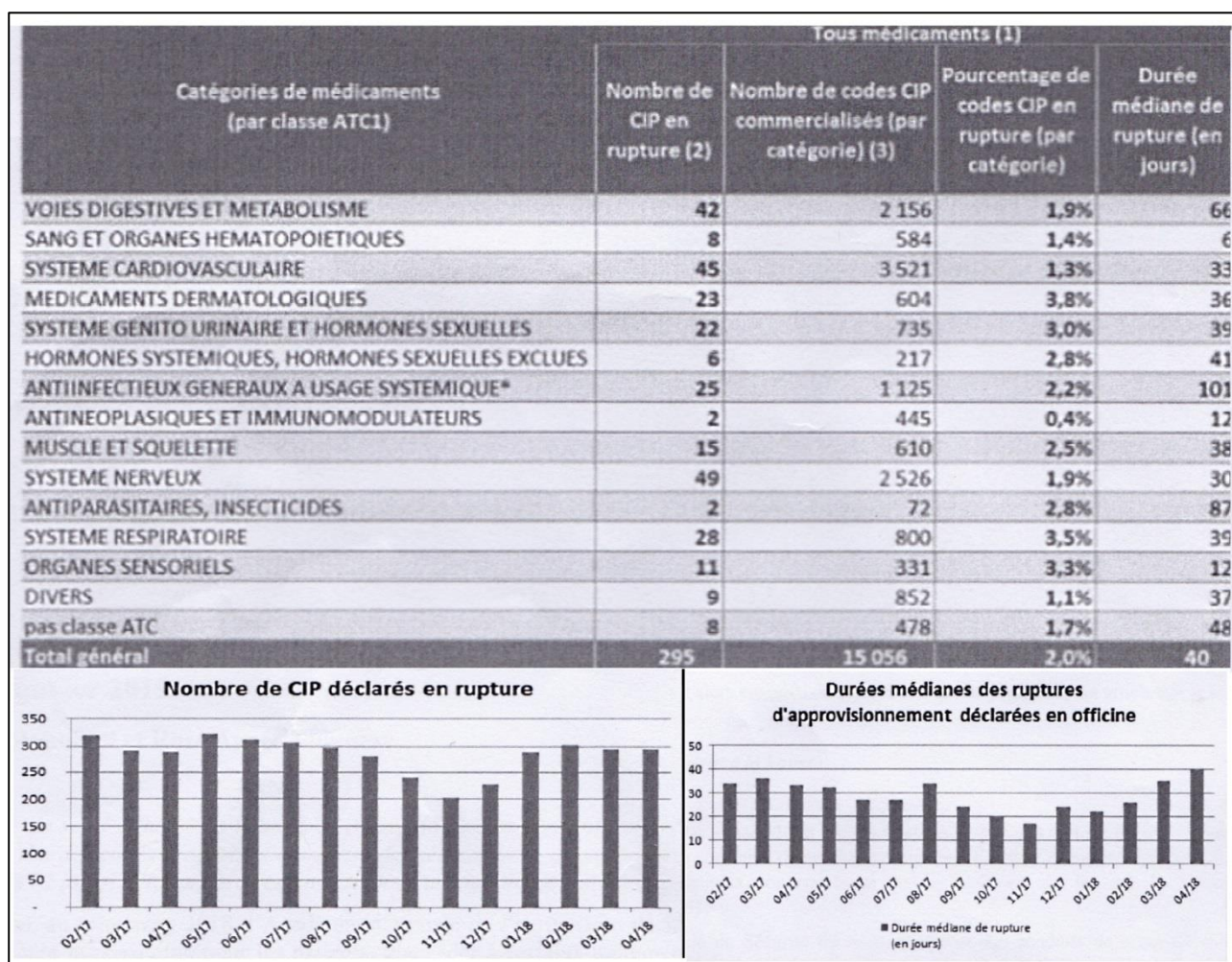
Les ruptures repartent à la hausse

Depuis le milieu des années 2000, les professionnels de santé de tous les pays, dont la France, ont pu constater la hausse constante du nombre de ruptures. Ce phénomène, qui touche à la fois la pharmacie d'officine et les hôpitaux, concerne aussi bien les nouveaux que les anciens médicaments, y compris les génériques. Selon le suivi opéré par l'Ordre national des Pharmaciens, à l'officine le nombre de présentations de médicaments déclarés en rupture d'approvisionnement sur le *Portail DP-ruptures* est reparti à la hausse après une légère diminution pendant deux années consécutives. Ce nombre reste ainsi élevé, proche de 300 par mois. *DP-Ruptures* permet de plus de faire tous les mois un état des lieux à jour des ruptures en France, ce qui n'est pas le moindre de ses intérêts pour surveiller le phénomène.

Pour 86 % des hôpitaux, en Europe, la question des ruptures est un sujet de préoccupation quotidien, les principales classes impactées sont, en tête, les anti-

infectieux et les anticancéreux, suivis de près par des médicaments d'urgence-réanimation, les médicaments de cardiologie, et les anesthésiques (voir annexe).

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a observé une hausse inédite de 30 % du nombre de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) en rupture de stock ou en tensions d'approvisionnement en 2017. Déjà ce nombre de signalements avait plus que doublé entre 2012 et 2016 puisque de 173 en 2012 on en était à 405 en 2016 avec une durée médiane de rupture en hausse. Le nombre de signalement de ruptures ou de tensions d'approvisionnement concernant ces médicaments serait de 530 (+ 30 % par rapport à 2016). Ces ruptures portent principalement sur les vaccins, les spécialités injectables (antibiotiques, anticancéreux) et les médicaments du système nerveux central.



Les causes

Elles sont de trois ordres, économiques, industrielles et réglementaires.

Économiques. Les prix de certains anticancéreux ou antibiotiques anciens n'étant pas actualisés, voire non soutenus, dans un marché compétitif pour les produits nouveaux, conduit à des marges trop faibles pour que les industriels investissent dans les structures de production (ce qui conduit parfois à l'arrêt de la commercialisation). De plus, le différentiel de prix entre les différents États européens est souvent un handicap pour la France où les prix sont plus bas, surtout lorsque les stocks sont faibles à tous les niveaux de la chaîne de production et de distribution et ne permettent pas de couvrir les ruptures majeures pour les pays les moins attractifs. Au niveau hospitalier, les appels d'offres peuvent induire une situation de « monosource » sur le territoire national, le plus souvent, sans solution de remplacement (absence de « back-up ») en cas de rupture chez le seul fournisseur référencé.

Industrielles. La mondialisation de l'industrie du médicament a bouleversé le circuit du médicament : délocalisation de la production des principes actifs (et parfois des produits finis) vers l'Asie (Inde, Chine, Sud-est asiatique...) pour diminuer les coûts et/ou s'affranchir de contraintes environnementales coûteuses. La forte dépendance des marchés occidentaux vis-à-vis des productions indiennes et chinoises des matières actives pharmaceutiques tombées dans le domaine public est devenue le talon d'Achille. La Chine est devenue, avec l'Inde, le principal producteur de substances actives de synthèse, de sorte que toute contrainte dans ces pays,

Cas des vaccins

Encore plus que les autres médicaments, les vaccins ont une production mondialisée. Les lots produits sur des périodes souvent longues sont destinés à de très nombreux pays. Dès lors que le procédé de fabrication change, même pour des détails sans impact en termes de santé publique telle que l'adresse postale d'un fournisseur, il faut obtenir l'approbation de l'ensemble des pays concernés par un lot. Cette

Conséquences et mesures prises

Les conséquences de la non-administration d'un médicament du fait d'une rupture d'approvisionnement peuvent varier fortement. Dans la majorité des cas, et fort heureusement, ces conséquences sont minimales, voire nulles, si la non-administration ou le temps nécessaire au relais ne dure pas trop longtemps, mais elles peuvent également conduire à des effets indésirables lors des stratégies mises en place pour remédier à ces ruptures.

comme la lutte contre la pollution, aboutit à une pénurie de matières premières : pénurie mondiale d'amoxicilline et d'acide clavulanique, principes actifs de l'Augmentin® (association d'amoxicilline et d'acide clavulanique) et de ses génériques.

De plus, il existe actuellement une imprédictibilité de la demande, qui a pour conséquence une gestion de stocks très tendue, allant jusqu'à des ruptures.

Réglementaires. On constate un durcissement constant, tant quantitatif que qualitatif, du référentiel BPF (bonnes pratiques de fabrication) et réglementaires (sans compter les normes environnementales) et de leur interprétation par les autorités réglementaires depuis 20 ans (ainsi, les BPF sont passées de 50 à 300 pages). On observe également une complexification des traitements administratifs post-AMM (variations) sans coordination entre États.

De nouvelles dispositions réglementaires pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments ont été promulguées dans la récente loi de modernisation de notre système de santé (Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 suivie de son décret d'application : décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016). Enfin les industriels ont dû mettre en place un plan de gestion de pénurie à compter du 20 janvier 2017. En dépit de ces dispositions réglementaires, le mal demeure car les causes sont multifactorielles et rendent caduques toute tentative de mise en œuvre efficace par des dispositions unilatérales.

approbation peut prendre entre six mois et deux ans selon les pays, bloquant ainsi les lots fabriqués qui ont souvent une péremption de deux ans.

S'ajoutent à ces éléments structurels tenant à la nature même du vaccin, des éléments conjoncturels : la forte croissance de la demande mondiale de ces dernières années et l'absence d'harmonisation entre les calendriers vaccinaux à l'échelle internationale.

Pour contrer les risques de stock de médicaments et les tensions d'approvisionnement, diverses dispositions ont été prises par les autorités sanitaires (gestion des stocks et prévention des ruptures d'approvisionnement par les Laboratoires). En particulier, dans le cas des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) et pour certains vaccins mentionnés pour lesquels la rupture ou le risque de rupture de stock présentent pour les patients un risque grave et immédiat, les entreprises

exploitant ces médicaments, sont désormais contraintes d'élaborer et de mettre en place des plans de gestion des pénuries (PGP) dont l'objet est de prévenir et de pallier toute rupture de stock.

De son côté, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) intervient lorsqu'une rupture de stocks ou un risque de rupture lui est signalé, afin d'assurer au mieux la sécurisation, au plan national, de l'accès des patients

aux MITM ne disposant pas d'alternatives thérapeutiques. Par ailleurs, la loi du 26 janvier 2016 impose désormais aux grossistes-répartiteurs qu'ils participent à la prévention et à la gestion des ruptures de médicaments au titre des obligations de service public qui leur incombent.

Pour plus d'informations on peut consulter le rapport de l'Académie nationale de Pharmacie¹ paru fin 2018 et les préconisations émanant du Sénat².

Annexe

Tous les domaines thérapeutiques sont concernés par ces indisponibilités. Ainsi en **cancérologie**, les trois exemples frappants sont ceux de la méchloréthamine (Caryolysine[®]), de l'oxaliplatine, base du « gold standard » du traitement des cancers colorectaux, le protocole FOLFOX 4 (5-FU+ acide folinique et oxaliplatine) et du BCG intra-vésical pourtant indispensable dans des cancers de la vessie sans atteinte musculaire.

Le domaine des **pathologies infectieuses** est fortement impacté par les ruptures d'approvisionnement en médicaments essentiels, notamment injectables comme la forme injectable d'amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin). Aux USA, entre 2001 et 2013, 148 antibactériens étaient en pénurie.

En neurologie, des ruptures réitérées en clonazépam, un antiépileptique majeur, ont fait l'objet d'une très récente étude longitudinale de cohorte sur le point de vue du patient épileptique vis-à-vis de ces ruptures³. Plus près de nous, à signaler la rupture d'approvisionnement récente² de l'antiparkinsonien, le Sinemet.

Les traitements pour les pathologies du système respiratoire, digestif et cardiovasculaire sont également impactés par ces pénuries sans oublier le domaine pédiatrique.

Références

¹ http://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf.

² https://www.senat.fr/espace_presse/actualites/201809/penurie_de_medicaments_et_de_vaccins.html

³ Lukmanji S, Sauro KM, Josephson CB, Altura KC, Wiebe S, Jetté N. A longitudinal cohort study on the impact of the clobazam shortage on patients with epilepsy. *Epilepsia* 2018 ; 59(2) : 468-478.

⁴ https://www.vidal.fr/actualites/22840/maladie_de_parkinson_sinemet_et_generiques_en_rupture_de_stock_jusqu_en_mars_2019/

Mardi 19 mars 2019, siège de l'INSERM, Paris

UNE RÉVOLUTION DANS LE DIAGNOSTIC D'UNE MALADIE GÉNÉTIQUE RARE : LE SYNDROME DU DÉFICIT EN GLUT-1 OU MALADIE DE DE VIVO

Luc D'AURIOL

Président du Comité stratégique de *Metafora Biosystems*

et

Vincent PETIT

PhD, Docteur en médecine vétérinaire, Président de *Metafora Biosystems*

Metafora biosystems a été créée pour exploiter une collection de molécules appelées RBDs qui se lient, tels des anticorps, à des transporteurs de nutriments et permettent de suivre le métabolisme énergétique des cellules. Ces RBDs sont constitués de la partie liante de l'enveloppe de certains rétrovirus qui, au cours de l'évolution, ont appris à pénétrer les cellules par l'intermédiaire de transporteurs de nutriments.

Nous avons ainsi à ce jour une quinzaine de ligands de ce type qui nous permettent de « signer » le métabolisme cellulaire par le prisme de ces transporteurs. Nous suivons ainsi la consommation de glucose, de glutamine, de phosphate (deux importateurs et un exportateur), un exportateur d'hème de biotine et d'autres. Nous travaillons exclusivement à l'aide de la cytométrie de flux sur cellules vivantes et avons pu mettre au point, grâce à

cet outil, une nouvelle variable biologique par la mesure de l'expression du transporteur de glucose GLUT1 à la surface des cellules.

Lorsqu'on dispose de nouveaux outils pour « voir le monde » il faut se demander à quoi ils vont servir et nous avons rencontré une biochimiste hématologue qui suivait un jeune patient atteint d'un syndrome génétique rare appelé le syndrome de déficit en Glut1.

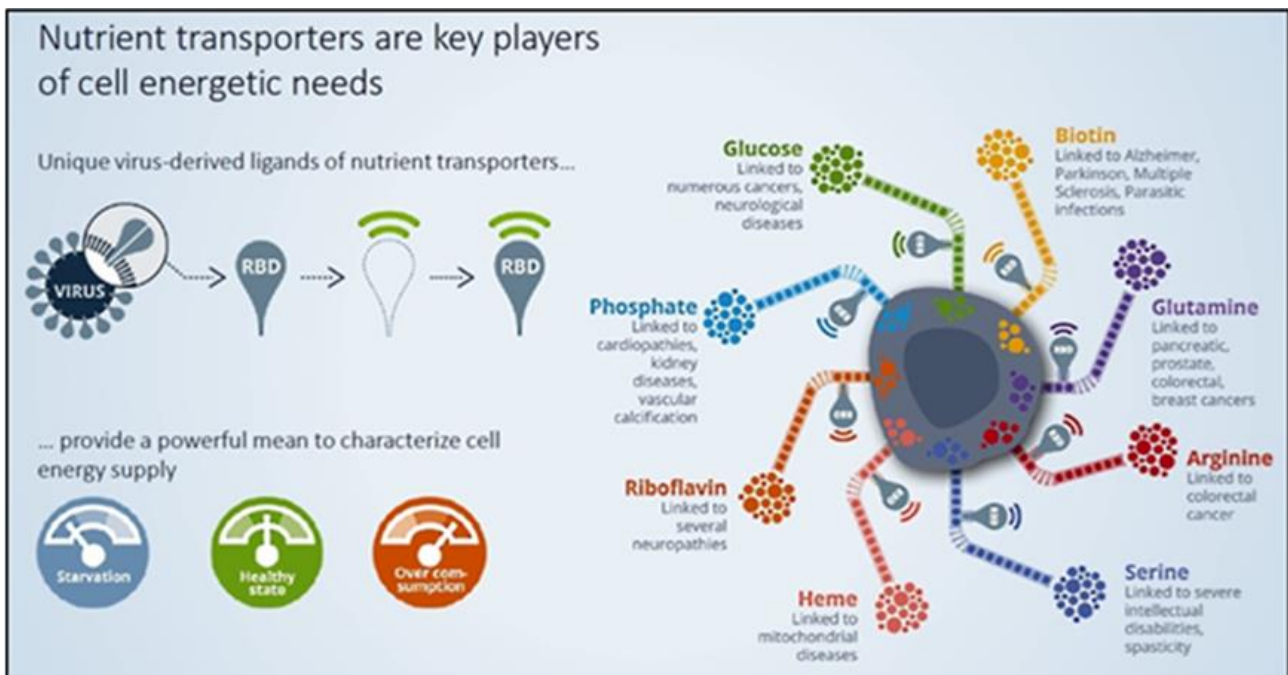
Nous avons testé le sang total de ce patient et avons montré qu'il présentait un défaut d'expression de GLUT1 sur ses globules rouges mesuré grâce au RBD dérivé de l'enveloppe de HTLV1/2. Nous avons dès lors un test pour cette maladie génétique.

Vous savez que le chemin est long pour obtenir un produit fiable et reconnu par les autorités de santé. En gros, cinq ans plus tard, nous disposons d'un test marqué CE et nous avons signé un accord de commercialisation avec le laboratoire CERBA Healthcare (qui nous a fait confiance il y a quatre ans). Nous avons été la première entreprise de diagnostic à bénéficier du « Forfait Innovation » de la HAS, un outil mis au point par le gouvernement pour favoriser l'accès à l'innovation, et nous avons lancé un important essai clinique dans 40 centres français de neuropédiatrie pour montrer que notre solution se compare (peut-être en mieux) à la pratique médicale courante. Cette étude est financée en partie par une subvention de l'EU dans le cadre du programme

SME Instrument qui est l'un des outils les plus sélectif mais aussi généreux de cette institution.

À ce jour METAFORA est composée de quinze personnes : des biologistes, des spécialistes des affaires règlementaires, des essais cliniques et des mathématiciens qui développent des algorithmes qui nous permettront de traiter les immenses quantité de données générées par les cytomètres de flux qui enregistrent des milliers voire des centaines de milliers d'évènements par seconde.

Mis à part l'essai clinique METAgut1 qui est financé pour trois ans, les programmes R&D de la société sont orientés vers une recherche originale des cellules tumorales circulantes (CTC) qui sont présentes dans la circulation sanguine en très faibles quantités et sont responsables de la formation des métastases. Warburg avait montré il y a cent ans que les cellules cancéreuses réorientent complètement leur métabolisme afin de répondre à leurs nouveaux besoins. Notre hypothèse était que les cellules tumorales présentes dans la circulation sanguines sont des OMNI (objets métaboliques non identifiés) que nous sommes capables de distinguer des autres cellules. Là aussi la cytométrie de flux représente un outil unique puisque le cytomètre « voit » toutes les cellules et si celles-ci ont été préalablement marquées par nos RBD nous serons capables de repérer les OMNI et dans un deuxième temps de les isoler. Les résultats préliminaires de ces programmes menés en collaboration avec des laboratoires et services de chirurgie de l'AP-HP sont très encourageants.



AUTRES DOCUMENTS

COMPTE RENDU DE COLLOQUE CO-ORGANISÉ PAR L'ASSOCIATION

Lundi 25 mars 2019, Hôtel de l'Industrie, place St Germain des Près, Paris

REGARDS DES FEMMES : SCIENCE-INNOVATION-INDUSTRIE

d'après les notes prises par

Marie-Françoise MERCK

Chargée de recherche honoraire à l'INSERM, co-organisatrice et ancienne présidente de l'association

La Société SEIN a été fondée par Napoléon en 1801 pour encourager l'Industrie Nationale et favoriser l'Innovation par la réflexion et le partage des idées et des connaissances. C'est avec ce bref rappel historique qu'Evelyne Sevin, vice-présidente de la SEIN, ouvre ce colloque qui va se dérouler dans cette belle salle où les frères Lumière ont eux-mêmes présentés leurs travaux en 1895.



Les divers partenariats engagés dans cet événement (AFAS, Chercheurs Toujours, Femmes et Sciences) illustrent une volonté commune de valoriser, cette fois par le regard des femmes, les échanges entre Science et Industrie.

Avant d'assister à deux tables rondes sur l'Éthique et la Science puis sur l'Innovation et l'Industrie, nous avons entendu trois femmes témoigner de leurs parcours remarquables dans les domaines de la Science, l'Innovation et l'Industrie.

Claudine Hermann, à l'initiative de ce colloque, est la première femme nommée professeure à l'École Polytechnique. Elle nous a parlé de sa formation à l'École Normale Supérieure, de son travail sur les propriétés magnétiques des solides qui l'a amené à collaborer puis intégrer Polytechnique. Son rôle dans la création de « Femmes et Sciences » et les activités de cette association très active ont aussi été évoqués,

en particulier dans le contexte de l'ouverture à l'intergénérationnel et à l'Europe.

Claudie Haigneré, médecin, première femme spatonaute et ex-ministre, a insisté sur l'importance de donner « l'envie de la science ». Notre monde en mutation nécessite des solutions nouvelles. Pour le futur de l'humanité et de son environnement, c'est en coopérations multiples que nous devons agir et innover. Tel le projet spatial d'un village sur la Lune, exemple type d'une intelligence collective au service de la recherche de moyens pour s'adapter à des conditions inhabituelles de vie. La pédagogie actuelle doit aller vers une nouvelle forme d'éducation qui respire, donne confiance en soi et apprend à collaborer à des projets interdisciplinaires.

Christel Heydemann est PDG de Schneider Electric France. Petite start-up au 19^{ème} siècle, ce grand groupe s'est développé avec la révolution industrielle, l'automatisation, la robotique et le développement des capteurs et logiciels. À l'heure où le changement énergétique est largement en place, une meilleure gestion de la consommation de l'énergie doit se faire. Dans ce contexte, la promotion des femmes avec leurs regards particuliers est nécessaire. Il faudrait aussi rapprocher davantage la recherche de l'industrie, en favoriser les passerelles et valoriser les thésards. L'innovation est essentielle à toute phase de transition.

La première table ronde sur « Éthique et Science » a été animée par Christine Kerdellent, directrice de rédaction à L'usine Nouvelle, L'Usine Digitale, IT. Céline Calvez (députée des Hauts de Seine), Marie-

Françoise Chevallier-Leguyader (fondatrice et ex-directrice de l'IHEST), Cécilia Papini (doctorante au Collège de France) et Patrice Debré (professeur d'Immunologie et président de l'AFAS) en faisaient partie. Les divers échanges ont permis de dégager comment les possibilités incroyables de la biologie et des nouveaux outils moléculaires permettent d'agir sur la régulation des gènes et donc de potentiellement modifier l'homme. Par ailleurs, il est clair que le numérique envahit peu à peu tous les domaines, y compris celui de la pensée. Dans ces contextes technologiques qui inquiètent, il faut se donner des limites. L'éthique devient un enjeu de grande actualité. Le chercheur se doit de partager sa connaissance avec tous pour permettre la réflexion et aider à évaluer les risques. Une réelle information scientifique doit se mettre en place pour permettre d'évaluer l'impact sociétal de l'innovation. Il a aussi été rappelé que la vérité scientifique n'est pas immuable et que c'est par le doute que nous pouvons avancer. Un doute qui a besoin de se confronter au dialogue sociétal. À l'échelle internationale, il apparaît que les questions éthiques ont plus d'importance en Europe que dans les autres pays. Une diplomatie éthique devrait pouvoir se développer et devenir un avantage concurrentiel en rapport avec l'innovation !

La deuxième table ronde sur « Science, Applications et Industrie » a été conduite par Dominique Leglu,

directrice de rédaction à La Recherche et à Sciences et Avenir. Y participaient Sophie d'Ambrosio, post-doctorante et lauréate de la bourse L'Oréal-Unesco 2018, plusieurs représentantes d'entreprises, Catherine Ronge (Weave Air), Julie Rouzard (Willa), Christelle Chapeuil (Urgo) et Sylvain Maillard député de la Seine. Ces intervenants se sont exprimés sur les réponses de l'innovation face aux défis économiques et sociétaux, les relations entre Recherche et Industrie, la faible représentativité des femmes à la tête des entreprises. Pour passer de la science aux applications industrielles il est important que ces deux partenaires se retrouvent ensemble sur un même campus pour en faciliter les interactions. Contrairement à ce qui se passe dans les autres pays européens, les échanges entre ces deux sphères sont peu développés en France. Seules deux unités mixtes CNRS ont été créées jusqu'à présent avec l'Industrie (Saint-Gobain et Thalès). Cependant il est à noter que la plupart des institutions et instituts de recherche aident à la création de start-ups. La science trouve des solutions, des innovations à appliquer et mettre en place par l'Industrie pour répondre à des questions économiques ou de bien-être. L'industrie développe ensuite un savoir-faire avec des entreprises que la France a tout intérêt à conserver sur son territoire.

Le colloque s'est terminé par une allocution-vidéo d'Agnès Pannier-Runacher, secrétaire d'État.



L'ÉNERGIE ET LA VIE

Yaroslav DE KOUCHKOVSKY

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

Universalité des phénomènes bioénergétiques¹

La vie exige l'opération de trois flux dans une structure délimitée : flux de matière (métabolisme), flux d'information (interne : génétique, signalisation, et externe : environnement) et flux d'énergie, indispensable aux deux précédents. Malgré la diversité des processus biologiques, la source biochimique primaire d'énergie est remarquablement conservée dans l'ensemble du monde vivant, procaryotes (cellules sans noyau), y compris les archéobactéries (extrémophiles, méthanogènes...), et eucaryotes (cellules avec noyau), que ces derniers soient du règne animal (mouche, homme...), végétal (algue, arbre...) ou fongique (champignons) : *Figure 1*. Cette source universelle est la molécule **adénosine triphosphate, ATP**, qui, par sa taille réduite et ses propriétés chimiques, est une sorte de "monnaie unique" dont la circulation aisée et la charge énergétique permettent l'opération, la coordination et la régulation de milliers de réactions se déroulant dans une cellule.

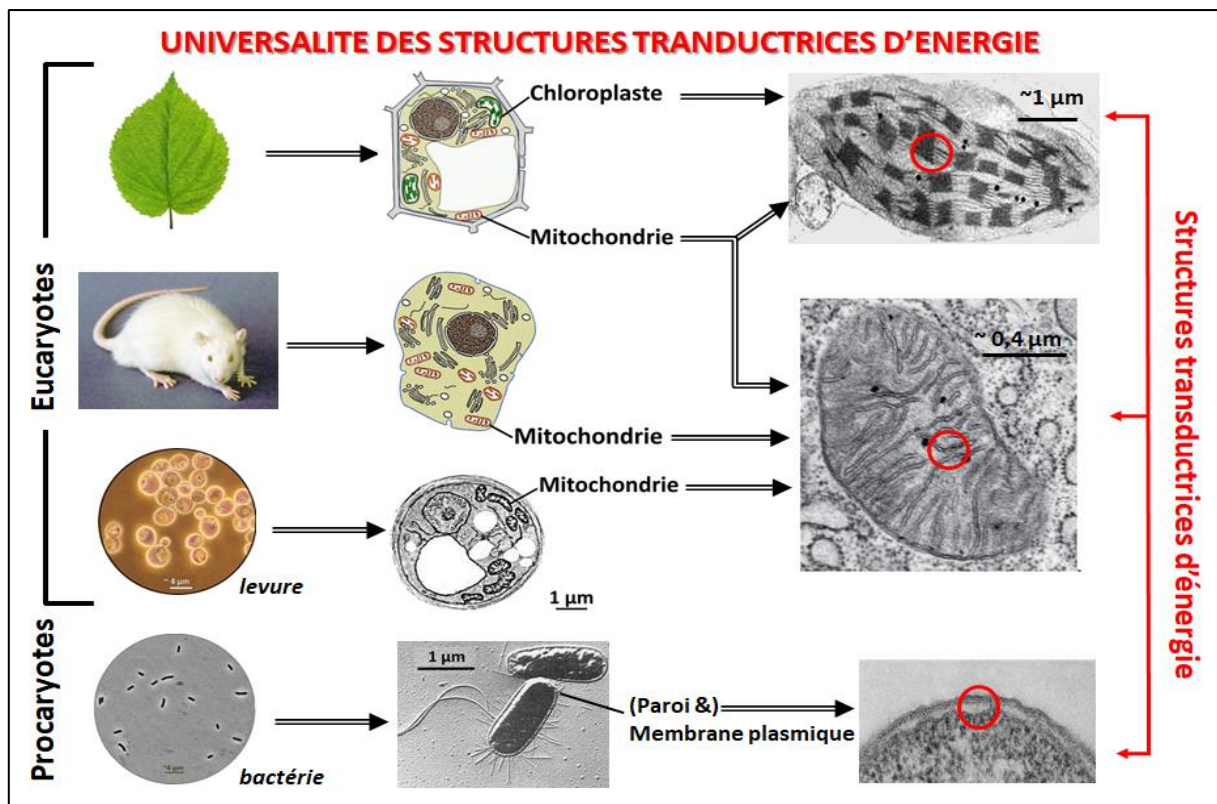


Figure 1. Universalité des structures à fonction énergétique
(sources multiples modifiées et combinées ; dimensions approchées, échelles différentes)

¹ Glossaire à l'intention des non-biologistes ;

- **procaryote/eucaryote** : sans/avec noyau (inclusion intra-cellulaire contenant la quasi totalité de l'ADN : voir ci-dessous).
- **organites** ou **organelles** : autres inclusions intra-cellulaires, dont les **mitochondries**/les **chloroplastes** (vestiges de bactéries aérobies/photosynthétiques phagocytées par des eucaryotes au cours de l'évolution et contenant une partie de leur ADN originel).
- **cytoplasme/cytosol** : contenu intérieur d'une cellule en dehors du noyau/sa fraction hydrosoluble (= sans inclusions membranaires).
- **hétéroplasmie** : hétérogénéité des génomes (en l'occurrence, des mitochondries ou des chloroplastes).
- **tamponné** : propriété d'un milieu dont la composition chimique atténue les variations de pH (lequel mesure son acidité/alcalinité).
- réaction **endergonique/exergonique** : nécessitant un apport d'énergie/en libérant (mesurée par la "fonction de Gibbs", ΔG).
- **stoechiométrie** : proportions relatives de molécules réagissantes ou résultantes dans une réaction chimique.
- $\Delta p/\Delta \Psi$: différence de potentiel protonique/électrostatique entre les deux faces d'une membrane (en V).
- **CTE** : chaîne (= assemblage séquentiel) de protéines intra-membranaires transportant des **électrons** (e^-) et des **protons** (H^+/H_3O^+).
- **ATP/ADP/Pi** : adénosine triphosphate/adénosine diphosphate/phosphate inorganique (= minéral).
- **synthase/hydrolase** : enzyme permettant la synthèse/l'hydrolyse (= scission par l'eau) d'une molécule à partir d'autres molécules (dans le présent contexte, la fixation de phosphate sur ADP pour former ATP/l'hydrolyse de ATP pour redonner ADP + P_i).
- **oxydation/réduction** : soustraction/addition d'électron(s) ; **oxydase/réductase** : enzyme catalysant ces réactions; **rédox** : terme abrégé s'appliquant aux substances et réactions ainsi qu'au potentiel, en V, du rapport des formes oxydée et réduite.
- **NAD⁺/NADH+H⁺** [**NADP⁺/NADPH+H⁺**] : nicotinamide adénine dinucléotide [nicotinamide adénine dinucléotide phosphate], formes oxydée/réduite (avec un proton associé pour la forme réduite) : principales substances alimentant la CTE (voir supra).

Le mécanisme énergétique de loin le plus important conduisant à la formation d'ATP s'appuie sur une base universelle, une **membrane biologique** qui, fermée sur elle-même, délimite de manière semi-étanche un intérieur et un extérieur : thermodynamiquement, les systèmes biologiques sont *ouverts, hors d'équilibre statique*, avec un *flux sélectif bidirectionnel* de matière et d'énergie. Il s'agit de la membrane plasmique d'une bactérie comme *Escherichia coli* ou des membranes internes des organites intra-cellulaires complexes que sont les mitochondries (animaux, champignons, végétaux) et les chloroplastes (végétaux, algues comprises), plus précisément leurs **thylacoïdes**, membranes chlorophylliennes internes (voir *Figure 2*).

Mitochondries et chloroplastes

La *Figure 2*, en haut, schématise une **mitochondrie**² et un **chloroplaste**³ (voir aussi *Figure 1*). La membrane externe d'une mitochondrie, de perméabilité sélective, communique avec le cytoplasme, tandis que sa membrane interne sépare l'espace intérieur, appelé matrice (*matrix*), de l'espace extérieur, intermembranaire.

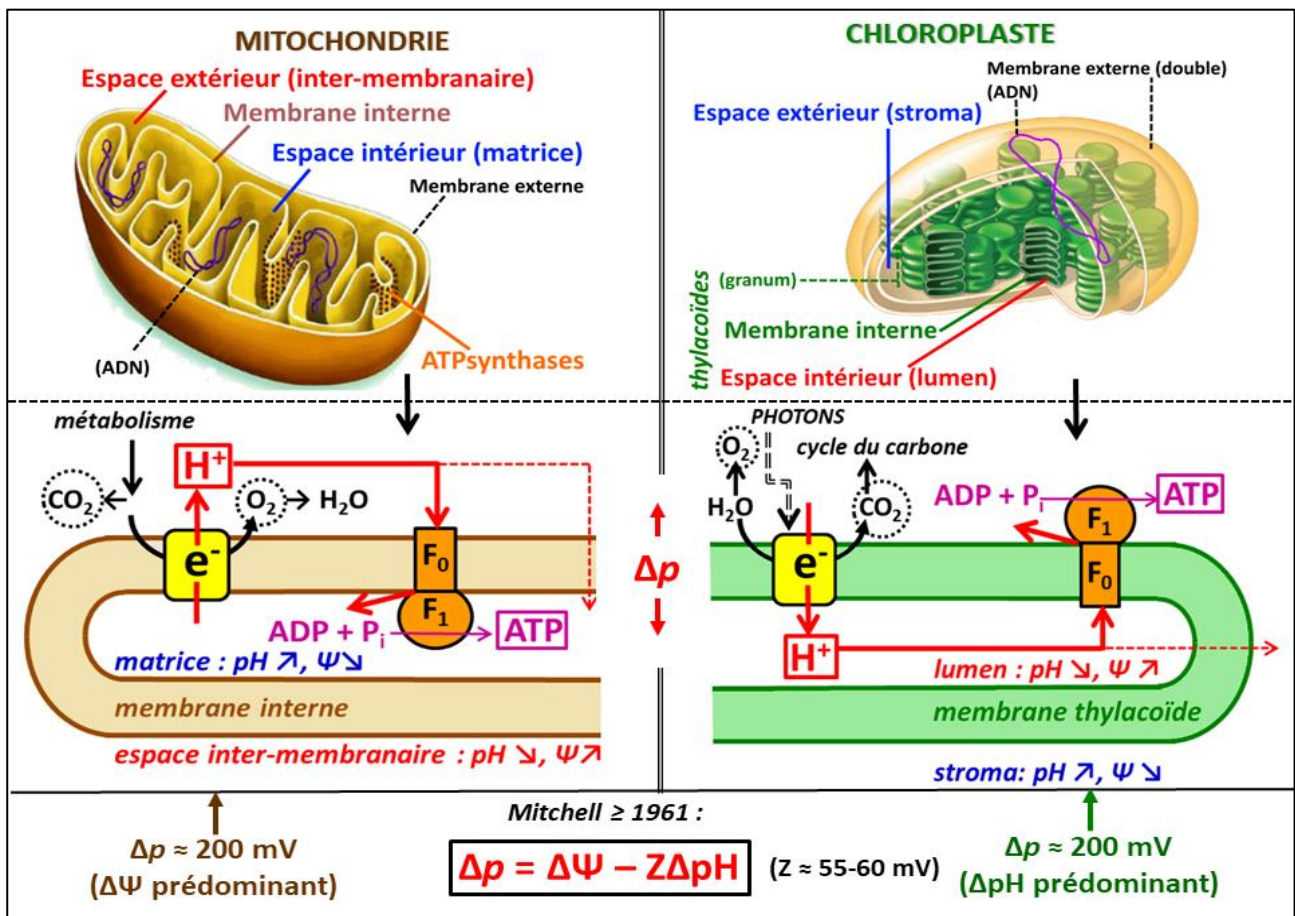


Figure 2. Schéma structural et fonctionnel d'une mitochondrie et d'un chloroplaste

Partie haute : schémas en relief d'une mitochondrie et d'un chloroplaste (sources iconographiques, adaptées : www.britannica.com et www.setterfield.org). Partie médiane : "carré arrondi" en jaune = chaîne multi-protéique de transfert d'électrons et protons (détails *Figure 3*) ; "bouchon de champagne" en ocre = ATP-synthase, complexe multiprotéique comprenant un "pied" intra-membranaire F_0 et une "tête" extra-membranaire F_1 (détails *Figure 4*) ; Ψ : potentiel électrique d'origine ionique.

² Les **mitochondries** seraient les descendants de bactéries (aérobies) incorporées dans des cellules eucaryotes il y aurait >2 Ga. Au nombre de plusieurs centaines dans une cellule, elles présentent une grande diversité de morphologie, de structure interne et de taille (généralement $< 1 \mu\text{m}$). Ces *organites* – ou *organelles* – possèdent plusieurs copies d'un ADN spécifique circulaire avec quelques dizaines de gènes résiduels, l'essentiel du génome ex-bactérien ayant été transféré dans le noyau ou perdu pendant l'évolution ; l'*hétéroplasmie* (hétérogénéité des mitochondries en ADN) est significative.

³ De forme, structure et taille variées (souvent $\sim 10 \mu\text{m}$), les **chloroplastes** seraient les vestiges de bactéries photosynthétiques (cyanobactéries, ex-algues bleues ou cyanophycées) en endosymbiose cellulaire similaire aux mitochondries mais peut-être un peu plus récemment sur le plan évolutif. Parfois accolés aux mitochondries (cf. *Figure 1*), ils s'entassent par dizaines ou centaines dans une cellule chlorophyllienne, verte. Ils contiennent de nombreuses copies d'ADN résiduel bactérien, avec un codage protéique d'un ordre de grandeur supérieur aux mitochondries, et l'hétéroplasmie est importante.

La *membrane interne* forme des replis, appelés crêtes (*cristae*), et intègre quatre "complexes respiratoires" multiprotéiques (**Complexes I à IV**) ainsi que des molécules mobiles, lipophiles et enfouies dans la membrane comme l'**ubiquinone**, UQ (appelée parfois encore coenzyme Q, CoQ), ou hydrophiles et situées entre les deux membranes, comme le **cytochrome c** (*Figure 3*). Ces divers éléments permettent l'oxydation finale par O₂, avec formation de H₂O, de molécules "réduites" en provenance du métabolisme : nicotinamide-adénine dinucléotide (NAD⁺ pour la forme oxydée) et flavine-adénine-dinucléotide (FAD). La réduction initiale de NAD⁺ et FAD en NADH+H⁺ et FADH₂ est assurée principalement par le **cycle de Krebs** opérant dans la matrice à partir de la **glycolyse** cytoplasmique, avec libération de CO₂ ; elle peut aussi résulter de la β-oxydation des acides gras des lipides ou de la dégradation des acides aminés des protéines. C'est la **respiration cellulaire**, c'est-à-dire *mitochondriale*, pour laquelle, chez l'Homme par exemple, la respiration pulmonaire et la circulation sanguine ne servent, dans le présent contexte, qu'à apporter O₂ (et les éléments trophiques) et à évacuer CO₂ (plus la vapeur de H₂O et les "déchets" métaboliques).

La chaîne respiratoire, CTE, des mitochondries

La *Figure 3* schématise la *chaîne respiratoire*, dite **chaîne de transfert d'électrons (e⁻) – et protons (H⁺)** –, **CTE** (ETC), qui aboutit à l'oxygène au niveau de la cytochrome-oxydase (Complexe IV, ou COX). Cette chaîne alterne, de manière strictement ordonnée et en suivant l'échelle croissante des potentiels rédox, des transporteurs d'électrons et de protons, inclus dans la membrane (Complexes I à IV et ubiquinone UQ), et des transporteurs d'électrons seuls (cytochromes). Cette organisation entraîne, aux différentes étapes, une prise de protons dans la matrice intérieure, **phase N**, et son relargage dans l'espace inter-membranaire, **phase P** (cf. la terminologie électronique : la phase *N* est relativement plus négative que la phase *P*, appelée donc positive). Les protons, transportés de manière *orientée* entre ces deux phases, sont dits **vectoriels** par opposition aux protons *scalaires* des réactions se déroulant dans une seule phase (ici, cytosol ou matrice).

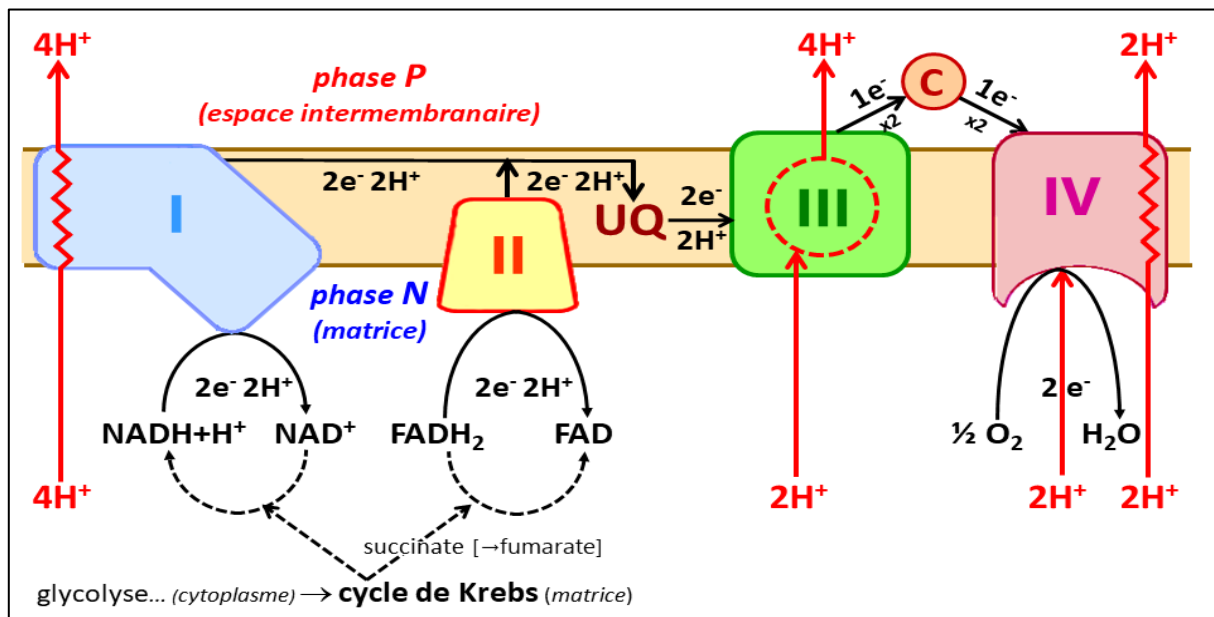


Figure 3. Chaîne respiratoire de transfert d'électrons et de protons, CTE, d'une mitochondrie animale

La membrane interne (bistre) inclut 4 grands "complexes" multiprotéiques, I à IV, dont le contour et la taille sont grossièrement schématisés ici ; ils peuvent être agrégés en supercomplexes optimisant leur fonctionnement (respirasomes). Les flèches verticales rouges localisent la translocation des protons vectoriels (c'est-à-dire orientés par rapport à la membrane), soit par un changement de conformation protéique, symbolisé par un zigzag : Complexes I et IV, soit par une boucle rédox, schématisée par un cercle en tirets : cycle Q du Complexe III (appelé aussi cycle b-c₁ car il comprend ces deux cytochromes en plus de l'ubiquinone). Pour le Complexe IV, une flèche s'arrête au site de réduction de O₂ en H₂O car la réaction se produit dans la matrice interne, phase N. Au total, par paire d'électrons allant du substrat initial à l'oxygène pris comme référence, il y a autant de protons prélevés dans la *phase N* qu'éjectés dans la *phase P* : 10 avec NADH+H⁺ et 6 avec FADH₂. NAD⁺/NADH+H⁺ : nicotinamide adénine dinucléotide oxydée/réduite (avec H⁺ associé pour la forme réduite) ; FAD/FADH₂ : flavine adénine dinucléotide oxydée/réduite ; UQ : ubiquinone ; c : cytochrome c ; phases *N* ("négative") et *P* ("positive") : voir texte.

Il résulte de cette structure membranaire et des processus qui s'y déroulent une hausse du pH intérieur (alcalinisation) et une baisse du pH extérieur (acidification). La différence des pH entre ces compartiments reste cependant limitée : une trop forte alcalinisation de la matrice serait dénaturante pour les protéines et l'espace inter-membranaire s'ouvre sur un vaste volume tamponné, le cytosol du cytoplasme, la membrane externe étant relativement perméable.

Comme le proton H^+ porte une charge électrique, une *différence de potentiel transmembranaire*, $\Delta\Psi$, s'ajoute à la *différence transmembranaire de pH*, ΔpH . Ceci donne au total une **force motrice** $\Delta p = \Delta\Psi - Z\Delta pH$, où Z est un paramètre qui vaut environ 59 mV à 37 °C (le signe moins est dû à ce que le pH, grandeur sans dimension, est un cologarithme*)⁴. ΔpH et $\Delta\Psi$, par conséquent Δp , sont comptés par la différence des pH et des Ψ entre le compartiment à haut potentiel (phase *P*) et le compartiment à bas potentiel (phase *N*). Le **gradient de protons**, mesuré par Δp (voir *Figure 2*), peut atteindre ~200 mV, ce qui crée un champ électrique extrêmement élevé, environ $3\text{-}4 \cdot 10^7 \text{ V}\cdot\text{m}^{-1}$, considérant les quelque 6 nm d'épaisseur de la bicouche lipidique d'une membrane biologique (par échanges ioniques, c'est la composante $\Delta\Psi$ qui prédomine ici sur ΔpH). Trop important, ce champ ferait "claquer" le diélectrique ultra-mince que cette bicouche représente, mais de légères fuites de protons – en pointillé sur la *Figure 2* – la protègent de cette éventualité. Enfin, la membrane inclut, en plus de la chaîne rédox CTE, les enzymes responsables de la formation d'ATP (**phosphorylation oxydative**, OXPHOS). L'énergie nécessaire à cette réaction est fournie par le retour dans la matrice des protons expulsés par cette CTE à travers ces *ATP-synthèses*.

Ainsi se résume l'élégante **théorie chimiosmotique** élaborée à partir de 1961 par Peter Mitchell (1920-1992) ; solidement étayée sur les plans expérimental et théorique, de grande richesse heuristique, elle a été couronnée par le prix Nobel de chimie en 1978⁵.

L'ATP-synthase, usine à production continue d'énergie sous forme d'ATP

L'ATP-synthase (avec ou sans trait d'union), anciennement appelée Complexe V et souvent abrégée en ATPase, est parmi les enzymes les plus essentielles et les plus complexes, en structure et en fonctionnement, de la cellule. C'est un ensemble multi-protéique avec un "pied" intra-membranaire, F_0 , et une "tête" extra-membranaire, F_1 , d'une dizaine de nanomètres de "diamètre", réunis par un **axe**, γ (*stalk*). La *Figure 4* montre, à gauche, ses composantes majeures et, à droite, les étapes-clés du cycle catalytique.

Le mécanisme de "synthèse" d'ATP par l'ATP-synthase – plus exactement, de fixation d'une molécule de phosphate minéral (dit inorganique, P_i), sur une molécule d'adénosine diphosphate (ADP) pour former une molécule d'adénosine triphosphate (ATP) – a été déterminé par Paul Boyer (1918-2018) sur le plan fonctionnel et John Walker (1941-) sur le plan structural, ce qui leur a valu le prix Nobel de chimie en 1997.

De manière abrégée, cette formation d'ATP s'écrit, en négligeant les équilibres acido-basiques, scalaires, $ADP + P_i \leftrightarrow ATP + H_2O$. La force motrice de la réaction de phosphorylation est fournie par la rotation de la couronne de **sous-unités c** (**rotor**). Sous la pression du gradient de protons Δp , les ions H^+ , transportés dans la phase *P* par la chaîne respiratoire CTE, entrent dans le **stator a** par la face d'un semi-canal orientée vers

⁴ Pour la comparaison des grandeurs thermodynamiques, Δp , différence de potentiel électrochimique du proton, mesuré en V (comme $\Delta\Psi$), est transformable en terme énergétique ΔG (enthalpie libre ou "fonction de Gibbs"), exprimé en $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$ (sous-entendu mole de protons ici). Soit, $\Delta G = F\cdot\Delta p$, où F (Faraday) $\approx 96\,485 \text{ C (Coulomb)}\cdot\text{mol}^{-1}$ (pour mémoire, $J = C\cdot V$) ; pour $\Delta p = 0,2 \text{ V}$, $\Delta G = 19 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} H^+$. Le paramètre $Z = \ln 10 RT/F$, où $\ln 10 (\approx 2,303)$ est le logarithme népérien de 10, car pH est exprimé en logarithme décimal*, R est la "constante des gaz parfaits" ($\approx 8,314 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) et T est la température en Kelvin ($T = t \text{ }^\circ\text{C} + 273,15$).

**Rappel. Un logarithme ne s'applique qu'à un nombre, sans dimension, pas à une grandeur physique (ou alors elle s'applique au rapport de deux valeurs ayant les mêmes dimensions physiques). En rappelant que l'activité = la concentration multipliée par le coefficient d'activité, le pH est le logarithme décimal du rapport des activités en conditions normales (standard), soit $[H^+]_0 = 1 \text{ mol } H^+ \cdot \text{dm}^{-3}$, et en conditions réelles, soit $[H^+]_r$; $pH = \log [H^+]_0/[H^+]_r = \log 1/[H^+]_r = -\log [H^+]_r$. Les coefficients d'activité dans les solutions aqueuses diluées (milieu extérieur) sont ≈ 1 ; pour les nanocompartiments, inaccessibles directement avec les moyens actuels, que sont la matrice des mitochondries et le lumen des thylacoïdes (voir plus loin), ces coefficients sont pris identiques à ceux du milieu extérieur.*

⁵ Plusieurs théories dominaient dans le domaine lorsque P. Mitchell proposa son approche radicalement différente. Comme souvent, cette rupture de paradigme fut fortement contestée au début. D'ailleurs, certaines expériences semblaient en désaccord avec la théorie chimiosmotique mais elles trouvèrent ensuite une explication rationnelle dans ce cadre. Par exemple, nous avons mis en avant le rôle joué par la topographie membranaire, modélisable en termes de courants locaux de protons (microchimiosmose).

cette phase *P*. Par le jeu des forces électrostatiques, ceci fait tourner d'un cran le rotor *c* et donc aussi l'axe γ lui étant solidaire, tandis que le **dimère b_2** et la **sous-unité δ** empêchent la tête F_1 (qui est un **trimère $\alpha_3\beta_3$**) de tourner. Ce proton ressort par la face d'un semi-canal de *a* orientée vers la phase *N* pour rejoindre cette dernière. Le rotor *c* comprend *x* sous-unités identiques ($x = 8$ à 15 selon les espèces, $10-12$ dans la plupart des études) et il faut un tour complet de γ pour visiter les trois sites réactionnels β de F_1 et générer 3 ATP.

Tant que la chaîne de transfert d'électrons fonctionne et réalimente la phase *P* en protons (ou en autres ions : voir plus bas), le rotor *c* et l'axe solidaire γ tournent, avec une fréquence pouvant être de plusieurs dizaines de Hz, soit $\sim 100 \text{ ATP}\cdot\text{s}^{-1}$. Cette rotation a été démontrée directement, par vidéo en microscopie optique à haute résolution, en greffant un macro-marqueur fluorescent sur la sous-unité γ .

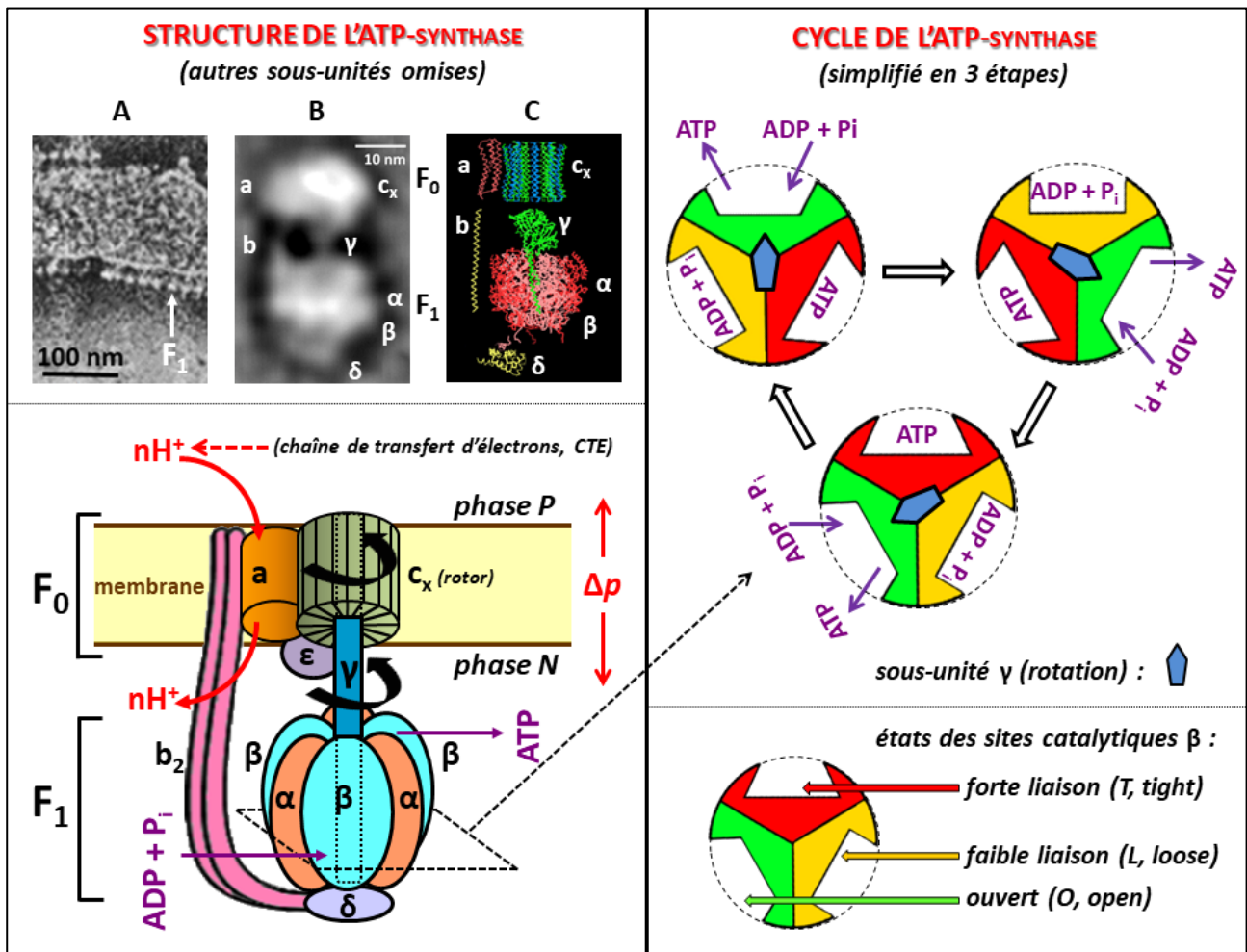


Figure 4. Schémas de l'ATP-synthase et de son fonctionnement catalytique

Seuls le *rotor c* ($x = 8-15$ sous-unités identiques) et l'axe solidaire γ tournent (flèches courbes épaisses noires). La tête F_1 est un trimère $\alpha_3\beta_3$, où α est une sous-unité protéique à fonction régulatrice et β la sous-unité protéique catalytique ; F_1 est immobilisée par δ (en mauve) et le dimère b_2 (en rose). Ce dernier est ancré, comme le *stator a*, dans la membrane. De cette manière, l'axe γ peut déformer successivement les trois couples protéiques $\alpha\beta$ de F_1 .

Le site réactionnel est situé dans la sous-unité β , à l'interface avec la sous-unité régulatrice α (omise sur le schéma à droite par simplification). Ce site passe par 3 états : *O* (sortie d'ATP, entrée d'ADP et de phosphate P_i), *L* (fermeture du site, emprisonnant ADP et P_i) et *T* (rapprochement forcé entre ADP et P_i , avec perte de H_2O , aboutissant à la formation d'ATP). [La nomenclature des sous-unités est variable selon les origines biologiques, par exemple, les δ et ϵ des thylacoïdes et des bactéries (ici) correspondent aux *OSCP* et δ des mitochondries.] Phase *P* : espace inter-membranaire, phase *N* : matrice interne.

Sources iconographiques, adaptées : A (micrographie de membrane de thylacoïde ; noter le maillage serré des ATP-synthases) : <http://www.bio-top.net> ; B (moyenne informatisée de 139 micrographies d'ATP-synthase d'*E. coli*) : Wilkens S. & Capaldi R.A. (1998) *Nature* 393, 29 ; C (structure moléculaire partielle des peptides constitutifs de l'ATP-synthase d'une mitochondrie animale) : <https://pdb101.rcsb.org>.

L'ATP ainsi formé intervient dans d'innombrables réactions biochimiques qui, sans apport d'énergie, ne pourraient pas se dérouler. L'ATP intervient en transférant son phosphate terminal à une des molécules réagissantes (on parle de phosphorylation). Ceci abaisse la barrière énergétique qui interdisait à la réaction d'aller dans le sens voulu. Parallèlement, l'ADP résultant de ce processus est rephosphorylé en ATP grâce à l'ATP-synthase. Cette séquence de réactions entretient de la sorte un cycle énergétique continu.

Le mécanisme proposé pour l'ATP-synthase implique un **rapport stoechiométrique H^+/ATP** ($= x/\beta$) précis⁶. Il est théoriquement de $10/3 = 3,3$ pour $x = 10$ ou de $12/3 = 4$ pour $x = 12$. Les valeurs réelles s'écartent un peu de ces rapports par suite de "dérappages" du rotor (*slip*) ou de fuites de H^+ (*leak*) : cf. *Figure 2*. Quoi qu'il en soit, la stoechiométrie, pas plus que la thermodynamique ou la cinétique, ne peut à elle seule déterminer un mécanisme, mais toutes peuvent dire ceux qui sont exclus.

On notera ici trois points concernant l'ATP-synthase. 1/ La réaction est réversible et, thermodynamiquement, c'est l'hydrolyse, exergonique, qui devrait prédominer (fonction ATP-hydrolase)⁷. 2/ Elle va cependant dans le sens de la formation d'ATP si ADP et P_i sont forcés à interagir dans le site catalytique, avec soustraction concomitante de H_2O (loi d'action de masse). 3/ L'énergie requise est fournie par le gradient de protons Δp via le changement conformationnel de la sous-unité β dû à la rotation de l'axe γ , le site réactionnel passant de la forme ouverte (O) à celle partiellement fermée (L) puis close (T) ; *Figure 4* à droite.

Enfin, les forces en jeu sont de nature électrostatique et ne sont pas liées à l'espèce ionique particulière traversant le stator de l'ATP-synthase (hors empêchement stérique). Par exemple, certaines archéobactéries ont une énergétique basée sur l'ion sodium et c'est ΔNa au lieu de Δp qui intervient alors.

Spécificités et complexité des végétaux

Les mécanismes chimiosmotiques et conformationnels, imposant des stoechiométries $e^-/H^+/ATP$ précises, sont universels, valables pour les bactéries, les animaux, les champignons et les végétaux, même s'il existe des variantes pouvant avoir un grand impact physiologique. Ainsi, chez les végétaux, la chaîne de transfert d'électrons mitochondriale est plus "souple". Elle comprend plusieurs portes d'entrée, pouvant oxyder $NADPH+H^+$ en plus de $NADH+H^+$ (voir glossaire et *Figure 3*), et une **oxydase alternative** en plus de la cytochrome-oxydase (contrairement à cette dernière, elle est insensible au cyanure, ce qui permet de les différencier dans les études fonctionnelles).

L'originalité majeure des cellules chlorophylliennes reste cependant d'être le siège de la **photosynthèse**, processus inverse de la respiration mitochondriale. D'importance vitale au niveau de la biosphère, elle assure en particulier la teneur en O_2 qui lui est indispensable. Cette photosynthèse a lieu dans les **chloroplastes** (cf. *Figures 1*, en haut, et 2, à droite). Plus précisément, son étape primaire, ou "phase lumineuse", se déroule dans ses membranes chlorophylliennes internes qui forment des empilements de saccules, les **thylacoïdes**, équivalents des crêtes mitochondriales. Leur membrane sépare un volume intérieur, le *lumen*, du milieu extérieur, le *stroma*, lequel contient de l'ADN, des ribosomes et les enzymes du métabolisme carboné.

L'orientation des complexes de la chaîne rédox photosynthétique et des ATP-synthases dans les thylacoïdes est symétrique de celle dans les mitochondries. Tout ce passe comme si on avait retourné le "doigt de gant" de la crête mitochondriale, cette topographie étant liée à la genèse des thylacoïdes à partir du feuillet interne

⁶ Dans la chaîne respiratoire (*Figure 3*) on utilise le rapport $H^+/2e^-$ (les mécanismes sont essentiellement bi-moléculaires), ce qui est aussi parfois écrit H^+/O (puisque il y a $2e^-$ par atome d'O, avec $O = \frac{1}{2} O_2$). Ce rapport est théoriquement de 10 avec $NADH+H^+$ et 6 avec $FADH_2$ (= somme des H^+ passant de la phase N à la phase P) : *Figure 3*. On utilise aussi le rapport P/O, équivalent à l'écriture $ATP/2e^- = (H^+/O)/(H^+/P)$. Pour $x = 12$, on a $P/O = 10/4 = 2,5$ avec $NADH+H^+$ (substrat : pyruvate) et $6/4 = 1,5$ pour $FADH_2$ (substrat : succinate). C'est ce que l'expérience confirme.

*Il faut souligner que dans les équations bioénergétiques, et spécialement dans les rapports ci-dessus, la lettre P représente la molécule ATP (ou le phosphate, cependant plutôt écrit P_i), mais ne symbolise ni l'atome phosphore, ni la phase "P" mentionnée plus haut et dans la *Figure 3*. Ce jargon prête malheureusement à confusion pour les non-spécialistes mais il correspond à des conventions d'écriture "simplifiée" bien établies pour ceux qui le sont...*

⁷ Pour être fonctionnelle, l'ATP-synthase/hydrolase doit être activée par un gradient de protons, qui joue donc un double rôle, énergétique et régulateur. En effet, au repos ($\Delta p = 0$), l'enzyme est inactive, ce qui évite une hydrolyse "futile" de l'ATP et, par cela, un collapsus cellulaire généralisé. Nous avons montré une sensibilité différentielle aux inhibiteurs de ces deux processus suggérant des voies protoniques spécifiques, ce qui est à réexaminer au vu des données structurales obtenues depuis.

de la double enveloppe des chloroplastes. Il en résulte une inversion de l'orientation des complexes de la chaîne et des ATP-synthases, dont les parties F₁ pointent ainsi vers l'extérieur, le stroma in vivo (*Figure 4 A*).

La source initiale d'électrons est fournie par l'oxydation de l'eau, avec dégagement d'oxygène ($\text{H}_2\text{O} \rightarrow \frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{e}^- + 2\text{H}^+$). Elle fonctionne grâce à l'énergie des **photons** qui, captés par les chlorophylles jouant le rôle d'antenne, atteignent, par un processus de nature quantique, des **centres réactionnels chlorophylliens** (statistiquement, environ 1/300 chlorophylles-antennes) où se produit une séparation de charges électriques. Il existe deux types de centres, reliés par une chaîne de transfert d'électrons et protons similaire à la chaîne respiratoire. Ce sont, en écrivant dans le sens des hauts vers les bas potentiels rédox, le **photosystème 2**, PS2 (écrit aussi S2, PSII ou SII), lié à l'oxydation de l'eau précitée, et le **photosystème 1**, PS1 (écrit aussi S1, PSI ou SI), qui réduit NADP⁺ en NADPH+H⁺. Ces NADPH+H⁺ et ATP permettent la réduction du CO₂ en glucides par le *cycle de Calvin* (prix Nobel 1961) au cours de la "phase obscure" de la photosynthèse, se déroulant dans le stroma, mais aussi la réduction des nitrates, préliminaire à la formation des acides aminés.

Comme dans les mitochondries, une synthèse d'ATP est couplée à cette chaîne rédox (**phosphorylation photosynthétique**, PSP) ; de plus, une boucle d'électrons autour de PS1, d'importance variable selon les besoins du métabolisme, peut produire un supplément d'ATP par *phosphorylation cyclique*. Le stroma est tamponné, mais sa faible alcalinisation suffit à activer les enzymes de carboxylation ; quant au lumen, bien qu'également tamponné, son pH peut chuter de plus de 3 unités car il est d'un volume infime. Contrairement aux mitochondries, c'est ΔpH qui prédomine ici sur ΔΨ mais le Δp total reste cependant voisin, ~200 mV.

Fondamentalement, les mécanismes sont donc identiques à ceux des mitochondries. Il est à noter que les molécules d'ATP (et de NADPH+H⁺) formées dans les chloroplastes servent prioritairement aux processus biochimiques, très endergoniques, de la photosynthèse, tandis que les molécules d'ATP des mitochondries bénéficient globalement à toute la cellule. Quant aux échanges transmembranaires d'ATP, d'ADP et de phosphate (P_i), ils font intervenir des transporteurs spécifiques.

On doit citer aussi l'existence d'une **photorespiration** (cycle oxydatif glycolate-glyoxylate des *peroxysomes*, petits organites à structure interne pseudo-cristalline). Cette photorespiration, de prime abord néfaste pour le bilan photosynthétique car elle relargue du CO₂, sert en particulier au métabolisme lipidique et à d'autres réactions. En effet, même s'ils se déroulent dans des organites distincts, les divers processus au sein d'une cellule verte coopèrent étroitement (cf. leur proximité spatiale, *Figure 1*). Ainsi, en les manipulant simultanément, le groupe de Donald Ort, aux États-Unis a récemment obtenu une nette augmentation de la photosynthèse (*Nature*, 2019).

Enfin, est-il nécessaire de rappeler que si la photosynthèse se déroule au niveau cellulaire, elle conditionne la vie de la plante entière et, au-delà, le fonctionnement des écosystèmes dont elle est le maillon de départ⁸.

Rôle central du gradient de protons et de l'ATP dans la cellule

La *Figure 5* illustre quelques-uns des multiples rôles du gradient de protons, Δp, et de l'ATP (ou, par échange de groupe phosphate, la phosphocréatine et le GTP, guanosine triphosphate) dans l'énergétique et la

⁸ Une courte digression peut être faite à propos du rôle des écosystèmes forestiers dans le contrôle du CO₂ atmosphérique. Une forêt stabilisée où la croissance des arbres serait en moyenne achevée (*climax*) n'est pas le "puits de carbone" aussi idéal qu'il peut être avancé. En effet, en bilan global, l'absorption de CO₂ par photosynthèse est en partie compensée par son dégagement par respiration* et, plus ou moins selon les milieux et les espèces, par la décomposition, biotique et abiotique, de la biomasse morte ainsi que par les incendies naturels : seule une fraction de cette biomasse s'accumule. En revanche, une forêt *en croissance*, par évolution naturelle des écosystèmes ou par plantation, absorbe nettement plus de CO₂ qu'elle en rejette, du moins jusqu'à ce que les arbres atteignent leur taille définitive (un siècle et plus). Une forêt adulte peut de la sorte redevenir un "piège à CO₂" efficace si ses arbres sénescents, morts ou abattus sont remplacés par de jeunes pousses (toute intervention humaine dans les forêts primaires étant à bannir !). Parallèlement, le bois coupé, plutôt que d'être massivement brûlé, ce qui impacte négativement le bilan carbone (et pollue), pourrait être utilisé pour, par exemple, la construction et la fabrication de produits dérivés. Dans le principe, cette phytochimie, analogue à la pétrochimie, serait thermodynamiquement et écologiquement plus pertinente que la destruction par combustion de molécules complexes...

*Les plantes respirent aussi, jour et nuit, toute l'année, de manière variable selon la température, aussi bien par leurs parties aériennes (en premier lieu, les feuilles) que souterraines (racines), alors que la photosynthèse, également dépendante de la température et pas seulement de la lumière, ne se déroule que le jour et, de plus, qu'à la saison adéquate (cf. les arbres à feuilles caduques).

régulation des activités biologiques. Nombre d'entre eux sont communs à l'ensemble du monde vivant : gradients ioniques (équilibre K^+/Na^+ , homéostasie du Ca^{2+} , etc.), formation de radicaux libres de type *Reactive Oxygen Species*, ROS (oxydation du radical ionique semiquinone de l'ubiquinone UQ^\cdot , génération dans les plantes d'oxygène singulet 1O_2), trafic cellulaire, signalisation (en particulier via les ROS)... On peut rappeler aussi le **travail mécanique** lié à la dynamique cellulaire interne générale (dynéine, tubuline et molécules "cargos" associées), voire tout ce qui contrôle la conformation de l'ADN (hélicases, topoisomérases...). Certaines fonctions sont propres à quelques taxons (= éléments de la classification biologique), comme par exemple la bioluminescence ou la motorisation cellulaire externe (cils et flagelles). Un modèle-type est ici le *flagelle bactérien*, nanomoteur rotatif à protons, à la fois proche et distinct de l'ATP-synthase. Un autre modèle est de flagelle est celui du *spermatozoïde*, également grand consommateur d'ATP (cf. l'abondance des mitochondries dans la tête du spermatozoïde) : son mouvement ondulatoire est un fouet de type hélicoïdal animé par un couple dynéine-microtubule.

En plus de la contraction musculaire, on peut citer aussi l'**homéostasie thermique**, dont celle due au *tissu adipeux brun* (*Brown Adipose Tissue*, BAT), ainsi nommé parce que riche en mitochondries pigmentées par les cytochromes. Ce tissu est important pour les mammifères hibernants et les nouveau-nés, où il est localisé en particulier dans le dos et les cuisses. Dans ces adipocytes spécialisés, la synthèse d'ATP est découplée du gradient de protons, Δp , et celui-ci est alors dissipé sous forme de chaleur à travers une protéine spécifique (*Uncoupling Protein*, UP) de la membrane mitochondriale.

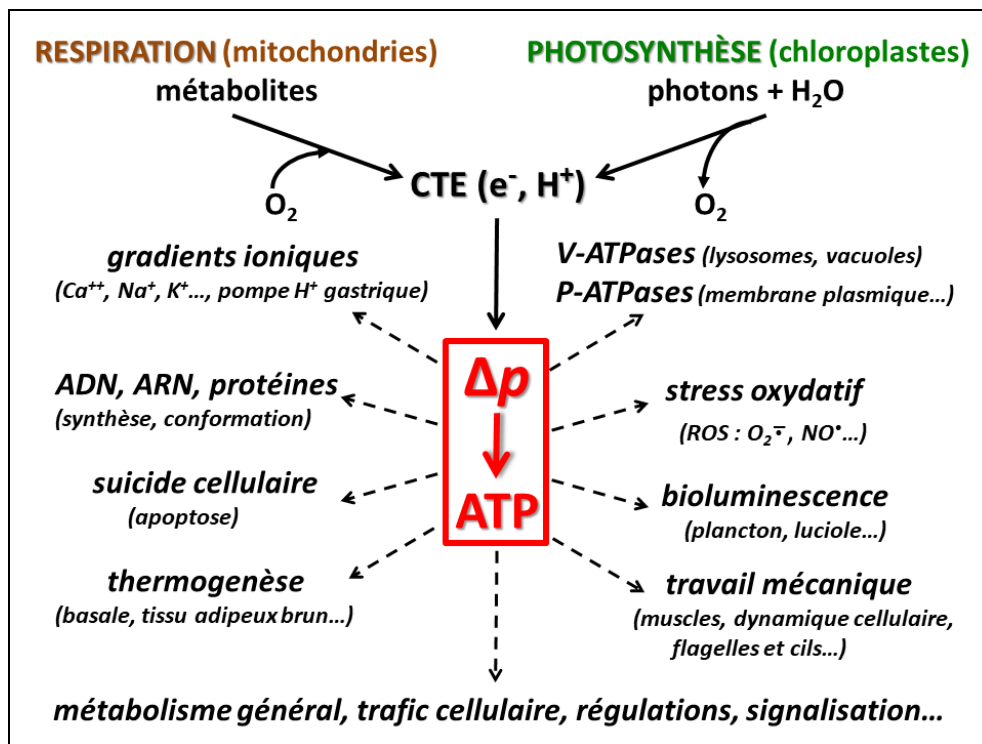


Figure 5. Rôles du gradient de protons et de l'ATP dans les cellules et organes

Les V-ATPases (V, pour vacuolaire) sont structurellement et en partie fonctionnellement proches des F_0F_1 -ATP-synthases, alors que les P-ATPases (P, pour plasmique, mais on les trouve aussi dans le réticulum sarcoplasmique) en diffèrent ; les V-ATPases et P-ATPases agissent comme des *hydrolases*, l'ATP se dissociant en ADP et phosphate (P_i) avec formation d'un gradient de protons et libération d'énergie. CTE : chaîne de transfert d'électrons et protons.

Bilans énergétiques

Pour en revenir à la respiration cellulaire, la dégradation complète du glucose est la somme de la glycolyse cytoplasmique (sans utilisation de l'oxygène) et de la phosphorylation oxydative mitochondriale (appelée aussi *oxydation phosphorylante*). L'oxydation complète d'une molécule de glucose génère 38 molécules d'ATP. La glycolyse en produit 2, la phosphorylation oxydative 36 supplémentaires. On voit que la glycolyse seule est peu productive ($2/38 \approx 5\%$) devant le mécanisme chimiosmotique ($36/38 \approx 95\%$).

Ainsi, l'ATP indispensable à la cellule est principalement formée par les mitochondries, même si quelques organismes peuvent se contenter parfois de la glycolyse, comme les levures lors de la *fermentation alcoolique* qui en dérive. Une autre voie est celle de *respiration anaérobie lactique*, lorsque la chaîne respiratoire est limitée par l'apport d'oxygène. Cependant, cette voie n'est que secondaire et temporaire car, en plus de son rendement énergétique réduit, l'accumulation d'acide lactique entraîne fatigue et douleurs musculaires, un phénomène bien connu des sportifs. Finalement, la voie mitochondriale apparaît donc indispensable pour tous les organismes eucaryotes aérobies, champignons, plantes, animaux. (On peut cependant noter que, chez certaines bactéries, le nitrate peut remplacer O₂.)

Quelques remarques pour terminer. Le bilan énergétique global d'un organisme peut être exprimé en termes de protons et d'ATP (*Figure 6*). L'apport nutritionnel quotidien d'un adulte occidental de 70 kg au repos est de ~2 000 kcal, soit ~8 400 kJ (1 cal ≈ 4,184 J), c'est-à-dire ~100 W en continu (1 W = 1 J·s⁻¹ et 1 jour = 86 400 secondes)⁹. Pour produire 100 W sous 0,2 V (valeur type, exprimée en tension électrique, du gradient de protons transmembranaire, Δp, des mitochondries : voir plus haut), 500 ampères protoniques doivent donc traverser en permanence les membranes de l'ensemble des mitochondries corporelles, toutes cellules confondues (100 W/0,2 V = 500 A).

D'autre part, le ΔG de la réaction $ADP + P_i \leftrightarrow ATP + H_2O$ est, dans les conditions *physiologiques*, de ± 60 kJ·mol⁻¹ ATP (signe "+" s'il s'agit de la synthèse, endergonique, signe "-" s'il s'agit de l'hydrolyse, exergonique). En conséquence, le recyclage de l'ATP correspond à un total de 140 moles d'ATP (de masse molaire 0,5 kg·mol⁻¹) synthétisées et consommées par jour, soit une masse équivalente à celle du corps (8 400 kJ/60 kJ·mol⁻¹ = 140 moles d'ATP et 140 mol x 0,5 kg·mol⁻¹ = 70 kg). Les principaux utilisateurs de cette énergie sont le métabolisme et l'activité musculaire, cœur compris, mais le cerveau représente en moyenne quelque 20 % du total consommé alors que sa masse n'est que d'environ 2 % de celle du corps.

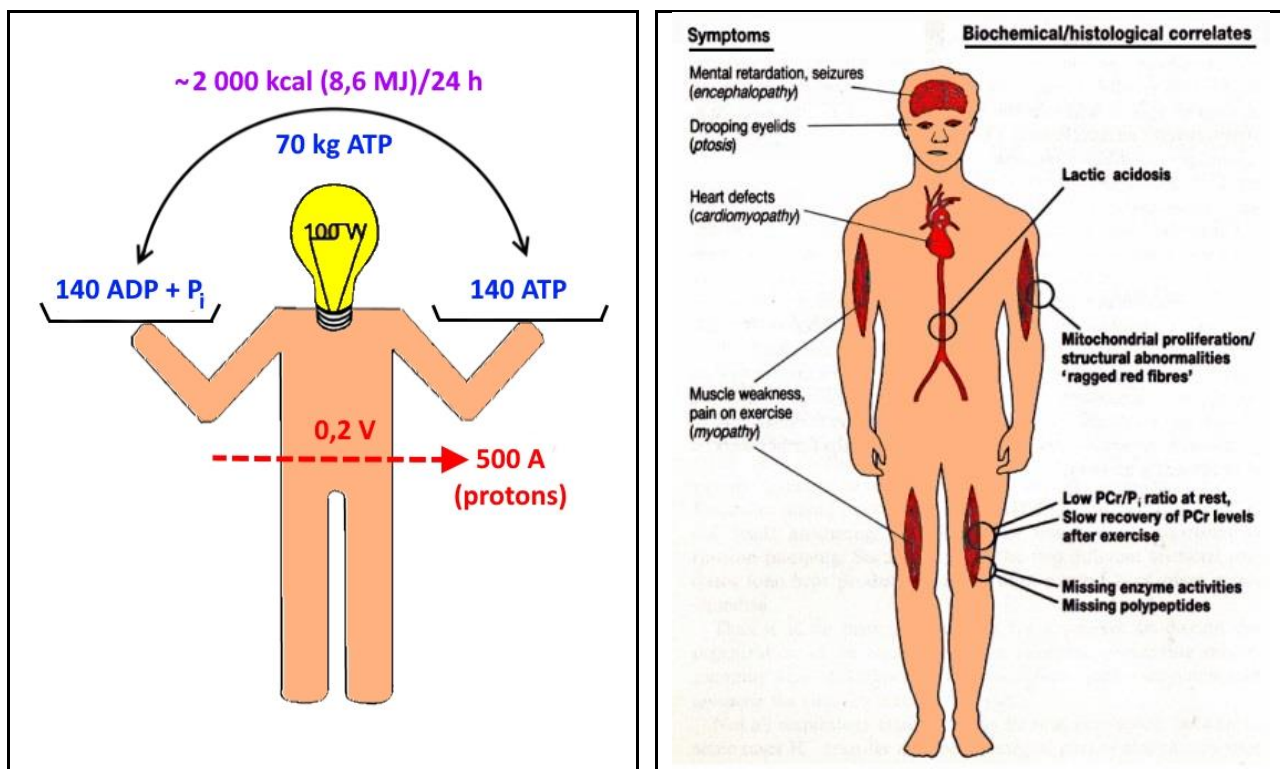


Figure 6 (à gauche). Bilans énergétiques d'un adulte sédentaire

Sur les plateaux de la balance : ATP, ADP, P_i (phosphate inorganique) en moles (MJ : mégajoules) : voir texte.

Figure 7 (à droite). Quelques types de pathologies mitochondriales

Source de la Figure 7 : D.A. Harris, *Bioenergetics at a glance* (1995), Blackwell Science, Oxford, p. 84 (coloriée ici).

⁹ Ce bilan journalier occidental se rapprocherait plutôt de ~2 200 kcal (~9,2 MJ) pour un sédentaire, ~2 500 kcal (~10,5 MJ) pour un actif et ≥ 3 000 kcal (~12,5 MJ) pour un travailleur de force ou un sportif en action ; en revanche, il est beaucoup plus bas dans les pays pauvres...

Dysfonctionnements

Tout ce qui a été décrit ci-dessus suppose un fonctionnement coordonné, régulé et efficace de multiples processus extrêmement complexes, une situation qui n'est pas toujours assurée. De fait, plusieurs **pathologies mitochondriales**, essentiellement d'origine génétique, existent, en particulier chez l'Homme (*Figure 7*). Elles sont presque toujours très invalidantes, sinon mortelles, mais chacune ne touche qu'un nombre réduit de personnes (tous types confondus, environ 2/10 000 naissances). Lorsque les déficiences sont dues à l'ADN mitochondrial, elles peuvent parfois être compensées par l'hétéroplasmie (toutes les mitochondries ne sont pas identiques) mais d'autres mécanismes peuvent aussi entrer en jeu, en particulier si l'ADN nucléaire est touché. À l'heure actuelle, cependant, l'arsenal thérapeutique est dérisoire, même si on cite souvent le léger bénéfice que la supplémentation en ubiquinone peut parfois apporter selon les pathologies.

Diverses anomalies mitochondriales affectent également les végétaux. Elles se révèlent parfois "utiles", comme la *stérilité mâle cytoplasmique*, les **mutants CMS** pouvant être exploités en agriculture.

Bibliographie générale

- David G. Nicholls & Stuart J. Ferguson (2013) *Bioenergetics 4*, Academic Press, 419 pages richement illustrées, bibliographie, index. Large exposé didactique, en particulier de biophysique structurale et fonctionnelle, sur la question ; quatrième (dernière) édition d'une excellente monographie de référence.
- Claude Lance (2013) *Respiration et Photosynthèse*, EDP Sciences, 596 pages bien illustrées avec bibliographie et index abondants (disponible aussi en téléchargement). Accent mis sur la biochimie et la physiologie ; remarquable histoire des sciences, spécialement dans les premiers 50 % de l'ouvrage.
- Nick Lane (2016) *The Vital Question*, Profile Books, 360 pages avec des illustrations, une bibliographie et un index. Cet ouvrage d'information et de réflexion sur la question *Why is life the way it is?* (sous-titre du livre) développe des arguments sur la place fondamentale qu'occupe l'énergie biologique – avec le rôle pivot des mitochondries chez les eucaryotes – dans l'émergence et l'évolution de la vie telle que nous la connaissons.

Addenda

Merci à Francis Haraux, Directeur de recherche au CNRS et Directeur du Laboratoire des Protéines et Systèmes Membranaires du CEA à Saclay (UMR 9198 CNRS-CEA-Université Paris Sud), pour sa lecture attentive et constructive. Merci également à Vladimir Cagan, Directeur de recherche honoraire au CNRS et ancien Directeur du Laboratoire de Magnétisme et Matériaux Magnétiques du CNRS à Meudon-Bellevue, dont le regard de physicien a été précieux (et a incité l'auteur à rédiger un petit glossaire avec l'espoir que les biologistes voudront bien lui pardonner).

Les illustrations sont de l'auteur, parfois adaptées de la bibliographie (ce qui est précisé dans la légende des figures concernées), mais les informations additionnelles restent de sa responsabilité. L'utilisation de ce document est libre sous réserve de mentionner le signataire qui en conserve le copyright.

Ce texte est paru dans le bulletin de l'Association Française des Chercheurs Séniors, *La Lettre de Chercheurs Toujours* N° 32, septembre 2019, pages 25-34 (périodique consultable et téléchargeable in extenso sur le site www.chercheurs-toujours.org/?page_id=38). En tant qu'article séparé, il peut aussi être téléchargé directement à l'adresse www.chercheurs-toujours.org/wp-content/uploads/2020/04/l-energie-et-la-vie.pdf.

PROCHAINES MANIFESTATIONS

CERCHEURS  TOUJOURS
ASSOCIATION FRANÇAISE DES CERCHEURS SENIORS
soutenue par le CNRS et l'INSERM
Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13 ; <http://www.chercheurs-toujours.org>
Contact : CNRS, bâtiment H, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; secretariat.ct@gmail.com

L'association vous invite à participer à son

ATELIER
(discussion libre entre adhérents)

LE GLYPHOSATE :
« je t'aime, moi non plus ! »

animé par

Agnès JACQUESY
Directrice de recherche honoraire au CNRS

et

Claude MONNERET
Directeur de recherche émérite au CNRS
Ancien Président de l'Académie de Pharmacie

Judi 19 septembre 2019
exceptionnellement à 10 h 30

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

Par suite des mesures gouvernementales de sécurité
accès limité aux personnes inscrites
(rodica.ravier@orange.fr ou fsainteny@gmail.com)
pièce d'identité exigible à l'accueil

CERCHEURS  TOUJOURS
ASSOCIATION FRANÇAISE DES CERCHEURS SENIORS
soutenue par le CNRS et l'INSERM
Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13 ; <http://www.chercheurs-toujours.org>
Contact : CNRS, bâtiment H, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; secretariat.ct@gmail.com

CONFÉRENCE-DÉBAT
en partenariat avec ADELI-AFAS-MURS-SEIN*
(interlocutrice Chercheurs Toujours : Marie-Françoise Merck, mferck@gmail.com)

OÙ VA L'INTELLIGENCE
ARTIFICIELLE ?

avec

Jean-Gabriel GANASCIA
Professeur à l'Université Paris 6
Membre de l'Institut Universitaire de France
Président du Comité d'éthique du CNRS (Comets)

et

Juliette MATTIOLI
Responsable du
Laboratoire Recherche & Développement, Thales

*ADELI : Association pour la maîtrise des systèmes d'information
AFAS : Association Française pour l'Avancement des Sciences
MURS : Mouvement Universel de la Responsabilité Scientifique
SEIN : Société d'Encouragement pour l'Industrie Nationale

Judi 3 octobre 2019 à 15h
Hôtel de l'Industrie
4 place Saint-Germain-des-Prés, Paris 6^{ème}

Par application des mesures gouvernementales de sécurité
accès limité aux personnes inscrites sur le site
www.eventbrite.fr/e/billets-meet-up-ia-machine-deep-learning-67026856131
pièce d'identité exigible à l'accueil

CERCHEURS  TOUJOURS
ASSOCIATION FRANÇAISE DES CERCHEURS SENIORS
soutenue par le CNRS et l'INSERM
Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13 ; <http://www.chercheurs-toujours.org>
Contact : CNRS, bâtiment H, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; secretariat.ct@gmail.com

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

VISITE GUIDÉE

INSTITUT DU CERVEAU
et de la
MOELLE ÉPINIÈRE

Judi 17 octobre 2019 à 15h
ICM, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Réservé aux adhérents, inscription obligatoire auprès de
mferck@gmail.com
Le rendez-vous sera précisé aux personnes retenues

DÈS QUE L'EFFECTIF AUTORISÉ PAR L'ICM SERA ATTEINT, LES
PERSONNES SOUHAITANT S'INSCRIRE SERONT MISES EN LISTE
D'ATTENTE DANS L'ÉVENTUALITÉ DE DÉSISTEMENTS

Par suite des mesures gouvernementales de sécurité
accès limité aux seules personnes agréées
pièce d'identité exigible à l'accueil



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://www.chercheurs-toujours.org>
Correspondance : CNRS, Bâtiment H, 7 rue Guy Môquet, 94800 Villejuif ; secretariat.ct@gmail.com**