

la lettre n° 10 / hiver 2003
de l'Académie des sciences



La Chimie

Sommaire

Éditorial

La science française en péril

Jean Dercourt
page 2

Dossier

Tout est Chimie

Pierre Potier
page 3

Chimie omniprésente, sa force,
sa faiblesse...

Michel Pouchard
page 4

Les oxydes des métaux de transition,
des matériaux fonctionnels très
prometteurs

Bernard Raveau
page 8

La catalyse asymétrique, une impor-
tante voie d'accès aux molécules
chirales

Henri Kagan
page 11

Une chimie supramoléculaire
foisonnante

Entretien avec Jean-Marie Lehn par Paul Caro
page 12

Questions d'actualité

Le renouvellement des cellules
souches hématopoïétiques :
du nouveau très attendu

Françoise Diertten-Lièvre
page 14

Le laser à atomes

Alain Aspect
page 16

La vie des séances

Le cerveau de l'enfant dans la petite
enfance et les troubles de son dévelop-
pement

Jean-Didier Vincent
page 18

Alimentation – Nutrition humaine

Pierre Louisot
page 19

La vie de l'Académie

Hommage à Jozef Stefaan Schell

Alain Poupou
page 20

Conciliation

Édouard Brézin
page 20

Carnet

page 20

Editorial

Le 15 juillet 1998, le Comité interminis-
tériel de la Recherche, sur la proposi-
tion de Claude Allègre, Ministre de l'Édu-
cation nationale et de la Recherche
confie à l'Académie le soin de rédiger un
rapport biennal sur la Science et la Tech-
nologie. Elle choisit d'établir non pas un
rapport unique, couvrant tout le champ
scientifique, mais une série de mono-
graphies ciblées :

- soit pour mettre en valeur un domaine
qui lui paraît nécessiter une action forte
de l'État, pour bénéficier d'une impul-
sion ou pour faire sauter les verrous
administratifs ou structurels ;
- soit pour signaler les domaines émer-
gents et proposer les conditions de leur
développement ;
- soit, enfin pour détecter un affaiblisse-
ment excessif des disciplines indis-
pensables aux développements de pans
entiers d'autres programmes de re-
cherche.

nistres. Colbert ne s'en priva pas, pas
plus que ses successeurs au XVIII^{ème}
siècle. Bonaparte en fit de même lorsque
l'Institut de France fut créé en 1795, lors
des campagnes d'Égypte. Pendant son
règne, Napoléon fut un grand question-
neur de l'Académie. Cette pratique resta
en vigueur au long du XIX^{ème} siècle
jusqu'à la Grande Guerre puis s'effaça
progressivement pour ne réapparaître
qu'après la réforme de l'Académie,
lorsque, en 1979, le Président de la
République interrogea notre Compagnie
sur « l'avenir de la Mécanique ». Paul
Germain, alors Secrétaire perpétuel,
anima le groupe de rédacteurs. Au cours
des années 1980-1990, une quarantaine
de rapports furent rédigés par autosai-
sine de l'Académie. En 1997, le Président
Jacques Chirac chargea celle-ci de réflé-
chir sur « l'accès de tous à la connais-
sance, la prévention de nos cadres
de vie, l'amélioration de la santé
de chacun ». Ce rapport, remis par
Jacques-Louis Lions, Président de l'Ac-
adémie, animateur du groupe de rédac-
teurs, en janvier 2000, eut un réel succès,
et forme aujourd'hui le socle des rap-
ports.

collèges et lycées, grâce notamment aux
liens qu'elles ont su tisser avec leurs
associations.

3 - L'Académie des sciences tient un rôle
défini dans ce processus d'aide à la déci-
sion. Elle a en propre deux devoirs : d'une
part celui de présenter une analyse ob-
jective des connaissances actuelles et
en cours d'acquisition sur les dévelop-
pements attendus ou espérés afin de
fournir les bases scientifiques d'un choix
politique, d'autre part de préparer des
recommandations nettement séparées
de l'analyse qu'elle propose. Elle suggère
les moyens pertinents de leur mise en
œuvre, sans la prétention d'imposer ses
recommandations aux pouvoirs publics.
Ainsi, parmi les 17 rapports R.S.T. au-
jourd'hui publiés et remis aux ministres
et autorités administratives, plusieurs
des recommandations ont été prises en
compte, d'autres ont nécessité un appro-
fondissement, d'autres enfin n'étant pas

La science française en péril

Dans tous les cas, l'aspect formation
initiale et permanente est à considérer.

Le 26 mai 2003 est lancée la troisième
campagne des rapports, le 1^{er} juillet, les
sujets traités sont accrédités et les coor-
donnateurs désignés, le 21 octobre, les
équipes rédactionnelles commencent à
être constituées, le 23 novembre, enfin,
le Comité restreint entend les termes de
référence des futures études.

Cette pratique renouvelle une tradition,
née en 1666 avec l'Académie qui avait
reçu parmi ses missions celle de répon-
dre aux questions du Roi et de ses mi-



par Jean Dercourt

Secrétaire perpétuel de l'Académie des
sciences, professeur émérite à l'université
Pierre et Marie Curie.

La recherche, sur un long terme, ne peut
être que libre, mais sa mise en oeuvre
dépend beaucoup des moyens de l'État
et des entreprises qui la mettent en
application.

Trois catégories d'acteurs interviennent
dans les choix scientifiques, techniques
et industriels :

1 - les agences et établissements publics
de recherche, les entreprises publiques
et privées.

2 - Les associations, les partis, les ég-
lises qui structurent la société et mobi-
lisent l'opinion au nom de leurs idéaux
et de leurs intérêts en souhaitant influ-
encer le choix des programmes de re-
cherche et d'innovation. Parmi ces asso-
ciations, les Sociétés savantes peuvent
jouer un grand rôle, lorsqu'elles regrou-
pent de nombreux adhérents répartis
sur tout le pays. Je citerai les sociétés
d'astronomie qui savent entretenir dans
le public passions et rêves et aider ainsi
à la promotion des recherches spatiales.
Cependant leurs moyens et leurs repré-
sentativités sont faibles malgré leur rôle
de maillon fondamental dans la diffu-
sion des connaissances et de relais
auprès du corps enseignant des écoles,

conformes au choix législatif n'ont pas
été suivies. Mais pour tous, la partie
analytique a été reconnue comme la ba-
se de travail incontournable pour les dif-
férents intervenants.

L'Académie ne dicte aucune solution. La
France n'est heureusement pas une
république de savants. Ceux qui, par
idéologie, agissent au nom de la science
ont écrit les pages les plus sombres du
XX^{ème} siècle. En sa qualité de corps d'État
constitué, l'Académie permet aux pou-
voirs publics de prendre des décisions
après avoir pris connaissance de leurs
composantes scientifiques ■

Chimie. Tout est

L'attribution du Prix Nobel de Chimie 2003 à deux médecins, Peter Agre, chimiste et à Roderick Mac Kinnon, biochimiste est riche d'enseignements. Ce n'est pas la première fois que des chimistes ou biochimistes s'illustrent en physiologie et en médecine et sont récompensés par un prix en chimie !



par **Pierre Potier**¹

Le chimiste allemand Justus von Liebig (celui des potages !) dont on célèbre le bicentenaire de la naissance (1803-1873) disait : « Alles ist chemie ». A la même époque, le physiologiste français Claude Bernard répétait dans ses cours à la Sorbonne, au Muséum ou au Collège de France : « Le médicament est le scalpel (ou le réactif) de la biologie ». Le décor était, ainsi, campé.

La chimie est une science de transfert vers l'amont (la physique) ou vers l'aval (la biologie et la médecine). Les exemples de ces transferts sont nombreux. Les matériaux fabriqués par les chimistes possèdent souvent des caractéristiques particulières qui les font utiliser dans des applications comme la supraconductivité, la constante diélectrique, le magnétisme, etc. La chimie crée son objet dit-on. C'est vrai. Mais on cherche quelquefois un objet et on en trouve un autre souvent plus intéressant : la chimie est une science encore imparfaitement prédictive qui laisse la place aux délices de l'imprévu.

Lors de ma carrière de chercheur, il m'est parfois arrivé de demander à l'un de mes collaborateurs d'effectuer une

réaction ; le collaborateur revenait après avoir consulté le « devin » informatique (dans lequel les réactions chimiques connues étaient répertoriées) et me disait : « Monsieur, cela ne marchera pas ! ». Eh bien, faites quand même cette réaction. Il arrivait qu'elle marchât !

Il est bon que l'on recherche des matériaux nouveaux, des réactions nouvelles, etc... C'est ainsi que la discipline progresse. Mais il existe aussi un domaine particulièrement fructueux offert par la nature, que j'ai appelé : « le magasin du Bon Dieu ». A un moment de sa vie, l'homme est malade et souffre. Il cherche alors dans le jardin de quoi se nourrir, se vêtir, se chauffer et se soigner.

Parmi les médicaments (on parlait de remèdes) que l'homme a sélectionnés, on trouve d'abord les antalgiques, ceux qui permettent de ne pas (trop) souffrir. C'est ainsi que, de la Chine à l'Égypte en passant par l'Inde, la Perse, on sélectionna l'opium, latex qui sourd des capsules du pavot après incision ou blessure. Cette « résine » ainsi recueillie constitue l'opium. Les hommes de l'époque s'aperçurent que la consommation de cette « drogue » faisait disparaître la douleur (et apparaître d'autres sensations !). Ce n'est qu'au début du XIX^{ème} siècle, lorsque l'alchimie laissa la place à la chimie, que le « principe actif » (notion nouvelle à cette époque) de l'opium fut isolé définitivement et caractérisé : la morphine.

Le médecin anglais, Thomas Sydenham (1629-1684) écrivait au XVII^{ème} siècle : « Parmi les remèdes qu'il a plu à Dieu Tout Puissant de procurer à l'homme souffrant, nul n'est aussi efficace ni aussi

universel que l'opium ». L'opium fournit la morphine et Sydenham aurait volontiers, deux siècles plus tard, remplacé opium par morphine. De nos jours, il n'y a pas un mot à changer dans cette phrase puisque la morphine, malgré ses effets secondaires indésirables, est toujours très utilisée comme antalgique.

Sa découverte et les études portant sur d'autres antalgiques ont conduit à isoler du cerveau des Mammifères des « morphiniques internes » ou enképhalines, peptides qui se fixent sur certains récepteurs de la morphine. Comme la douleur est aussi un signal de survie, ces peptides doivent pouvoir avoir une existence courte ; sinon, nous serions tous transformés en fakirs et pourrions nous allonger sur une planche à clous sans grande souffrance ! Les enképhalines, systèmes enzymatiques qui dégradent les enképhalines, permettent cette brièveté d'action. Ce système de « double pédale » est fréquent en biologie : un effecteur et un système qui le contrôle (ou le détruit).

Le succès de la génomique a amené la question : à quoi ça sert ? On trouve, en effet, des peptides produits de l'expression d'un gène sans que l'on ait encore trouvé la structure réceptrice (s'il en est une !) correspondante, ou l'inverse. Il est intéressant de produire des molécules qui miment les effecteurs peptidiques sans être détruites comme eux par les systèmes naturels de dégradation ? C'est, le cas de la morphine, produit du pavot et analogue non peptidique, donc non dégradée par les enképhalines, des « morphiniques » internes. Nos confrères Jean-Charles Schwartz et Bernard P. Roques et leurs collabora-

teurs se sont distingués dans ces recherches, il y a quelques années.

Pour rester dans le domaine des « drogues », une situation très semblable se retrouve avec le haschich (la marijuana ou « la yerba »). Il s'agit d'une résine sécrétée par le chanvre indien et utilisée depuis des millénaires pour traiter diverses maladies, effacer la douleur et pour droguer des hommes (les haschichins qui deviendront les assassins !). Comme dans le cas de l'opium et de la morphine, il peut y avoir accoutumance (toxicomanie). Les travaux de Mechoulam ont montré que le produit actif principal du haschich est le tétrahydrocannabinol. Plus tard il fut démontré que ce produit, végétal, se fixait sur des récepteurs cérébraux et périphériques nommés CB1 et CB2. Il ne restait plus qu'à trouver les « endo-cannabinoides ». On isola alors l'anandamide (du sanskrit ananda) dérivé fort simple d'un acide gras très répandu (y compris dans les cacahuètes !) : l'acide arachidonique. On trouve de tels composés dans le chocolat. De là à imaginer que quand on est « accro » du chocolat on peut, ensuite, descendre les marches de la dépravation toxicomaniaque vers le haschich... ! Qu'en cette période de fêtes, on se rassure : le chocolat n'est pas une drogue dure. Il arrive que des personnes consommant des quantités déraisonnables de chocolat (une tablette par jour avouée) comme d'autres disent un paquet par jour (pour le tabac) puissent avoir des migraines insupportables. Or, on sait, de mieux en mieux, que les migraines sont de véritables « orages cérébraux » rappelant les crises d'épilepsie, mais on sait aussi, depuis peu, que les dérivés du chanvre indien (tétrahydrocan- ■■■

¹ Membre de l'Académie des sciences, directeur de recherche émérite au CNRS.

■■■ nabinol et dérivés proches) agissent pour prévenir et s'opposer aux crises d'épilepsie. Il y a encore de la besogne dans ce domaine de la recherche thérapeutique : cerveau, comportements, immunologie, etc. Cherchez et trouvez, le jardin du Bon Dieu est ouvert.

Encore plus près de nous, la découverte inattendue des ciclosporines offre un exemple passionnant. Un ingénieur-chimiste de la firme pharmaceutique suisse Sandoz avait l'habitude, lorsqu'il passait ses vacances dans différentes parties du monde, de collecter des échantillons de terre, de mousses, de lichens et de ramener ces échantillons à Bâle. C'est ainsi que, partant en randonnée sur les hauts-plateaux de Norvège, il récolta quelques échantillons et, à son retour au laboratoire, les confia à l'un de ses collègues, microbiologiste. Ce dernier cultiva ces échantillons et au bout de quelques semaines s'aperçut que certains microorganismes contenus dans ce prélèvement possédaient des propriétés curieuses : ni antibiotiques, ni antifongiques. Grâce à sa curiosité (et à sa ténacité) ce chercheur découvrit que ce microorganisme possédait des propriétés immunosuppressives. Il fut caractérisé et les produits actifs isolés : les ciclosporines qui ont révolutionné le pronostic de greffes d'organes par suppression des phénomènes de rejet ainsi que le traitement de maladies auto-immunes. A la suite d'autres agents immunosuppresseurs furent découverts chez d'autres microorganismes. Un nouveau chapitre de l'immunologie s'ouvrait.

Autre champ fécond, celui des « médiateurs » substances, souvent très simples, qui participent aux communications entre organes, cellules et d'une façon générale, organismes. Les phéromones, molécules qui attirent, ou repoussent des organismes sont un très bel exemple de ce que la chimie peut apporter à la biologie.

La chimie peut encore apporter des réponses simples à des questions de grande importance : c'est ainsi que, pendant longtemps, on ne savait pas si l'ADN (acide desoxyribonucléique) avait, ou non, précédé l'ARN (acide ribonucléique) au cours de l'évolution. La chimie a pu résoudre ce problème. En effet, l'ADN diffère de l'ARN par le fait que la partie ribose qui figure intacte dans l'ARN est réduite en 2-desoxyribose dans l'ADN. Or le 2-desoxyribose n'est pas un métabolite normal du ribose. Il faut que la réaction de réduction de l'hydroxyle en 2 du ribose s'effectue sur le ribonucléotide comprenant le ribose, la base nucléique et les phosphates. C'est ce ribonucléotide qui est réduit par une enzyme : la ribonucléotide-réductase (l'enzyme probablement la plus abon-



dante dans le monde vivant) qui permet de passer de l'ARN à l'ADN beaucoup plus stable, facilitant l'évolution des organismes. La nature a gardé la mémoire de ces événements : de l'ADN, des systèmes enzymatiques (les reverse-transcriptases) permettent de repasser à l'ARN. Une grande partie de la biologie moléculaire est derrière ces simples réactions ! Et l'on découvre, jour après jour, les rôles très importants joués par des séquences d'ARN, témoins de l'évolution vers les systèmes à ADN et qui n'ont pas disparu, tant s'en faut.

« La chimie est à la biologie ce que le solfège est à la musique » ai-je l'habitude de dire. Cela aurait pu être le titre de cet article, ce sera sa conclusion ■

Chimie



par Michel Pouchard ¹

Bien avant ces actes volontaires, la chimie était naturellement à l'œuvre dans des processus vitaux comme la respiration. Lavoisier, le créateur de la chimie quantitative l'avait bien compris, la présentant comme une combustion de produits hydrocarbonés donnant de l'eau, du dioxyde de carbone et, bien sûr, de la chaleur et de l'énergie mécanique pour la contraction des fibres musculaires ; ou comme la fermentation naturelle de certaines substances – c'est-à-dire leur évolution chimique – décrite par cet autre grand chimiste qui fut également physicien et surtout biologiste, Pasteur, un siècle après lui. Mais il fallut attendre encore un demi siècle pour mieux comprendre cette respiration et pour que naisse une chimie vraiment moderne, basée sur la description structurale des macromolécules biologiques de l'hémoglobine et celle de la liaison chimique de son cœur minéral, un ion ferreux, et pour que l'on « visualise » enfin à l'échelle atomique comment la molécule de dioxygène était transportée par cette molécule complexe du sang de la zone pulmonaire bien irriguée par l'air, jusqu'à celle du muscle où elle était stockée puis brûlée. La théorie de Perutz (Prix Nobel de Chimie 1962) qui fut un membre éminent, associé étranger, de notre compagnie nous permet de bien comprendre ce mécanisme intime sur la base d'un équilibre chimique labile, lui-même associé à un équilibre entre deux états électroniques de l'ion : pour accueillir la molécule O₂ dans son proche environnement constitué de cinq atomes d'azote, l'atome de fer doit diminuer sa propre taille et donc réorganiser la configuration de ses six électrons externes pour pouvoir se rapprocher de ses premiers voisins azotés. Ce faible déplacement est transmis par les atomes des macromolécules de protéines repliées jusqu'aux autres atomes de fer pour coordonner leur fixation d'une molécule d'oxygène chacun.

Cet exemple, tiré de la biologie, illustre ce phénomène plus général de la matière qu'un déplacement électronique doit être couplé à un déplacement atomique. La physique parlera de polaron ou de couplage électron-phonon. La chimie y verra la base essentielle du couplage des propriétés structurales au sens large, et physiques.

Aujourd'hui beaucoup de chimistes (chimie moléculaire ou chimie de l'état solide) étudient ces changements de structure électronique d'ions comme le fer en fonction de la nature de leurs premiers voisins mais aussi, puisque leur taille est concernée, en fonction des paramètres thermodynamiques que sont la pression et la température.

Ces équilibres, dits encore transitions de spin, étaient chers à notre regretté confrère Olivier Kahn. Ils s'accompagnent de changements « coperniciens » de propriétés : optiques (changement de couleur), magnétiques (passage du diamagnétisme au paramagnétisme), voire même, dans le cas de solides non moléculaires, c'est-à-dire comportant un grand nombre d'atomes en forte interaction, de propriétés électriques comme une transition isolant-métal. En fait ce sont toutes les propriétés – y compris chimiques, comme celles d'oxydo-réduction –, qui sont complètement modifiées.

La chimie moderne est d'abord une chimie électronique – au sens beaucoup plus large que celui d'électrochimie – puisque la connaissance des électrons externes d'un corps – leur appartenance à tel ou tel atome, leur partage entre tel ou tel atome, leur énergie, la symétrie de leur fonction d'onde et bien sûr leur moment cinétique de spin – vont conditionner toutes ses propriétés.

¹ Membre de l'Académie des sciences, professeur à l'université de Bordeaux 1.

omniprésente, sa force, sa faiblesse...

Depuis la nuit des temps, la chimie a accompagné tous les actes de l'homme. La

maîtrise du feu lui a d'abord permis de cuire ses aliments et donc de transformer chimiquement leurs protéines. Plus tard, le geste du potier pétrissant la glaise et la portant au feu pour créer de ses mains un ustensile utile à son bien être, ou celui de ses proches fondant dans des creusets de pierre des mélanges de roches pour en extraire le bronze ou le fer utiles à leur survie, a constitué l'un des premiers actes de l'homme d'une chimie qui s'ignorait encore.

La Chimie a ses frontières

Si la chimie a toujours concerné de près la vie de nos ancêtres et de nos concitoyens, elle a cependant beaucoup évolué avec le temps d'une science à la place bien identifiée vers une science davantage morcelée, touchant voire irrigant tous les grands champs disciplinaires actuels ; elle a considérablement renforcé et enrichi ses frontières. Mais n'a-t-elle pas aussi quelque peu fragilisé son cœur ?

La chimie moderne fait appel aux notions mathématiques fondamentales de symétrie, la symétrie ponctuelle des groupes d'atomes, la symétrie de translation des réseaux cristallins infinis.

Il y a plus de deux millénaires déjà les philosophes et hommes de sciences comme Platon connaissaient les polyèdres de haute symétrie que sont par exemple l'icosaèdre (vingt faces) ou le dodécaèdre pentagonal (douze faces) dont la beauté les avait frappés. Ils leur avaient associé les éléments vitaux de leur environnement, la terre, l'air, l'eau, le feu, l'Univers... Il y a seulement trois siècles, le mathématicien suisse Euler (1707-1783), montrait qu'un pentagone, lorsqu'il remplaçait un hexagone d'un réseau plan courbait l'espace et que la répétition de cette opération (douze fois) permettait de le refermer sur lui-même en créant des polyèdres, appelés aujourd'hui des fullerènes dont le premier terme était justement le dodécaèdre pentagonal de Platon. Récemment, enfin, les trois chimistes, Kroto, Kurl et Smalley (Prix Nobel de Chimie en 1996) découvraient plusieurs de ces polyèdres sous la forme de molécules de carbone comme le C_{60} ou le C_{70} qui sont venus révolutionner sa chimie. L'objet mathématique irréel s'était transformé sous les doigts des chimistes en un objet tangible, l'une des plus belles molécules jamais synthétisées (fig. 1). Ils n'ont pas cependant réussi à ce jour à synthétiser le plus petit fullerène de la famille, le mythique dodécaèdre de Platon C_{20} ...

Les frontières avec les sciences de la terre et de l'univers s'estompent. Avant d'avoir été synthétisée et caractérisée par l'homme, la molécule C_{60} avait été détectée dans des poussières stellaires par son spectre de vibration. Mais c'est surtout le paramètre thermodynamique pression qui réunit chimistes et géologues. Les roches profondes du manteau terrestre sont soumises à des pressions énormes, quelques dizaines de giga pascals - c'est-à-dire plusieurs centaines de milliers de fois celle que nous imprime le poids de la seule atmosphère - qui modifient leur structure et leurs propriétés. En comprimant différemment les gros ions polarisables (déformables) et les petits ions constitués de sphères rigides peu déformables, la pression est un paramètre essentiel qui permet de changer drastiquement la structure des corps, régie par ces rapports de taille : la silice de surface est tétraédrique et devient octaédrique (ilménite puis perovskite) à quelques centaines de kilomètres sous nos pieds...

Par ailleurs le chimiste sait bien que la pression, en rapprochant les constituants réactionnels solides, est un outil de synthèse puissant (associée généralement à de hautes températures) et qu'elle leur permet de stabiliser tel ou tel composé - connu pour son instabilité ou encore inconnu - en favorisant par exemple des coordinences élevées (c'est-à-dire le nombre de premiers voisins d'atomes différents), ou des degrés d'oxydation élevés ou (et) inusuels. L'emploi des hautes pressions a permis dans les années cinquante à une équipe de la General Electric aux USA de transformer le graphite en diamant, procédé industrialisé quelques années plus tard, ou de synthétiser en France les premiers oxydes doubles de cuivre trivalent (+ III) qui devaient ouvrir la voie, quinze ans plus tard, aux cuprates supraconducteurs à haute température critique de Bednorz et Müller (Prix Nobel de Physique 1987).

Plus récemment encore, géologues et chimistes redécouvrent ces solides étranges appelés clathrates (du latin clathratus signifiant une cage) où des molécules d'eau enferment dans les nanocavités d'une glace poreuse d'autres molécules neutres comme certains gaz rares (Kr, Xe), mais surtout du méthane ou du dioxyde de carbone. Une nouvelle source (abondante ?) d'hydrocarbures dont les réserves s'épuisent ? Un nouveau mode de stockage sous-marin du CO_2 (dont la teneur atmosphérique croît dangereusement) ? Mais aussi un risque écologique si l'exploitation de ces ressources énergétiques ultimes n'est pas parfaitement maîtrisée, car le méthane relâché dans l'atmosphère est encore beaucoup plus redoutable que le CO_2 pour ses effets de serre.

La physique a toujours été le partenaire privilégié des chimistes, d'abord par la nécessité pour ces derniers de disposer de moyens de caractérisation et d'analyse de plus en plus poussés (chimie physique, chimie analytique), mais aussi par leur domaine frontière, celui des matériaux où, initialement, le chimiste synthétisait et le physicien caractérisait (on appelle généralement matériau un solide auquel est affecté une propriété d'application). Aujourd'hui la frontière et les rôles sont devenus quasiment indiscernables en particulier dans des secteurs comme l'élaboration des cristaux pour l'électronique, l'optique, l'optoélectronique, ou la construction de couches minces, souvent couche atomique par couche atomique pouvant aller de quelques nanomètres ($10^{-9}m$) d'épaisseur à quelques micromètres ($10^{-6}m$), sous des vides poussés. Tout au plus peut-on dire encore que le chimiste est celui qui regarde les atomes dans leur espace direct et le physicien celui qui suit les propriétés dans l'espace réciproque... Mais c'est surtout la cristallographie, branche de la physique, qui au cours des cinquante dernières années a permis à la chimie de construire ses concepts

de base, la relation entre structure atomique, liaison chimique et propriétés. Cela est vrai dans le domaine de la chimie moléculaire, de la catalyse ou de la chimie biologique avec les concepts de type serrure-clé (substrat-molécule) pour identifier les sites réactifs comme dans celui de la chimie du solide où l'on sait bien qu'une modification structurale, même modeste, peut changer du tout au tout l'ensemble des propriétés d'un corps : l'atome de carbone du graphite a trois voisins coplanaires, celui du diamant quatre disposés aux sommets d'un tétraèdre régulier. Et chacun sait que le premier est noir, mou et conducteur et le second transparent, dur et isolant (électronique). Deux solides que tout oppose. Ils sont pourtant l'un et l'autre constitués des mêmes atomes, mais différemment assemblés. On sait peut être moins qu'un oxyde d'un métal de transition tel que V_2O_5 (vanadium) peut avoir ses propriétés de conduction électrique complètement changées (multipliées par dix ordres de grandeurs, c'est-à-dire dix milliards de fois) lorsque la température, variant de quelques degrés (ou la pression), provoque de très légers déplacements atomiques (quelques centièmes d'angström).

Diffraction des rayons X, diffraction des neutrons et, depuis une vingtaine d'années, rayonnement synchrotron, microscopie électronique à haute résolution, résonance magnétique nucléaire à haut champ et, encore plus récemment, les microscopies en champ proche, toutes ces techniques ont permis de suivre, souvent directement, les ordonnancements atomiques, mais aussi leurs défauts et parfois leur association en dislocation, plan d'antiphase ou plan de glissement. Parfois même le rôle de ces défauts peut constituer la propriété essentielle lorsqu'ils sont suffisamment nombreux ou mobiles (c'est le phénomène de non stoechiométrie des solides qui donna lieu il y a plus d'un siècle à une célèbre empoignade entre les chimistes

Dalton, Proust et Berthollet). Tel est le cas de la zircon, cœur des piles à combustible de haute température de demain. Les progrès des techniques conduisent parfois à mettre en échec des concepts bien établis. Ainsi cette vision ultime de la matière, à l'échelle de l'atome ou de quelques atomes, repose alors la question fondamentale de la notion de phase au sens thermodynamique du terme défini par Gibbs comme un ensemble homogène de matière : à partir de quelle dimension doit-on juger de l'homogénéité ou de l'inhomogénéité d'un solide pour lequel on sait bien qu'impuretés et défauts zéro ne peuvent exister conformément à l'entropie du système ?

La science des polymères ou celle des matériaux composites, qu'ils soient à matrice métallique ou à matrice céramique et qui pénètrent de plus en plus le monde spatial (cônes de tuyère, bouclier thermique de rentrée dans l'atmosphère), de l'aéronautique (composites carbone-carbone, alliages monocristallins d'aubes de turbine), de l'automobile, voire celui plus courant des équipements de sport, est bien sûr elle aussi aux confins de la chimie et de la mécanique. Quant aux sciences de la vie il suffit de reprendre quelques phrases « choc » de l'article de Pierre Potier telles que : « la

chimie, basés avant tout sur les échanges de matière et de chaleur, domaine privilégié de la mécanique des fluides et des équations différentielles de Navier-Stokes.

Ainsi la chimie apparaît-elle partout, parfois avec une place privilégiée, aux confins de tous les grands champs disciplinaires de la science et de la technologie. Elle est partout, certains diront-elle est donc nulle part. Cette dispersion, cette richesse, n'est-elle pas paradoxalement fragilisante et ne vide-t-elle pas de sa substance son cœur primitif ? La question fut souvent posée au cours de ces dernières années, conduisant même à des projets de coupures... Mais je préfère n'y voir que son lien naturel avec toutes les disciplines, l'essence même de l'interdisciplinarité.

Le cœur de la Chimie

Le cœur de la chimie, bien que cloisonné en de multiples sous disciplines – chimie organique, chimie-physique, chimie inorganique moléculaire, chimie du solide, des polymères, métallurgique, analytique, électrochimie, radiochimie... - ce cœur de la chimie est solide et présente une unité conceptuelle remarquable qui

sur un nombre suffisant d'exemples pour qu'il ait pu en tirer des règles sûres. Bref, pratiquer une chimie prédictive, mieux comprendre la matière pour mieux créer de nouvelles espèces performantes. Le chimiste est donc avant tout l'architecte et le maçon de la matière, mais son échelle est celle du nanomètre, ses briques la centaine d'éléments du tableau périodique de Mendeleiev et son ciment leurs électrons de valence. Leurs assemblages peuvent donc s'effectuer avec une infinie diversité, comme le musicien crée sa symphonie avec quelques notes élémentaires. Le chimiste est comme l'artiste, d'abord un créateur.

Parfois la complexité des édifices chimiques rend ces relations difficiles à établir et le chimiste est davantage placé dans le rôle d'un explorateur devant un paysage inconnu. Alors pour prévoir sa route, il multiplie les nombreuses caractérisations spectroscopiques ou physiques pour y chercher les indices qui auraient pu échapper à sa sagacité prédictive. RMN, EXAFS, XANES, XPS etc, autant de techniques sophistiquées mises à sa disposition par ses collègues physiciens (fig. 2).

On peut ainsi observer à l'heure actuelle l'existence de deux grandes tendances en chimie. Il arrive parfois qu'elles interfèrent et se complètent :

1. la première exploite au maximum le tryptique précédemment décrit – structure, liaison, propriétés – en s'appuyant généralement sur une modélisation de plus en plus poussée de la liaison chimique (chimie théorique) où les approches les plus simples de type « liaison forte » (méthode de Hückel étendue), calculant la variation de l'énergie des électrons externes d'un système atomique sur la base de leur seul recouvrement orbitalaire, sont complétées par des méthodes beaucoup plus lourdes en calcul, dites « ab initio » (où l'on traite globalement l'interaction d'un ensemble de noyaux et de tous leurs électrons pour un système d'atomes qui peut être infini) et basées sur la fonctionnelle de la densité (Kohn et Pople, Prix Nobel de Chimie 1998). Elles permettent de prendre en compte les phénomènes d'échange-corrélation, c'est-à-dire de répulsion inter électronique toujours difficile à évaluer. Dans ces approches, le chimiste doit jouer incessamment avec l'état dual de l'électron (de Broglie) considéré successivement comme une particule soumise à un potentiel coulombien, mais aussi comme une fonction d'onde dont les paramètres de symétrie et de spin sont particulièrement importants.

2. La seconde est une approche plus expérimentale, plus intuitive, souvent proche de celle de la recherche indus-

trielle qui, faute de temps, vise d'abord à obtenir la molécule active avant de comprendre la raison et les mécanismes de son activité : c'est le « screening » des laboratoires industriels, voire aujourd'hui la chimie combinatoire qui automatise les conditions de synthèse en déterminant des variations matricielles de ses paramètres, mais qui ne peut s'appliquer qu'à des techniques de synthèse relativement simples.

Ces deux approches sont parfois menées de manière complémentaire, selon l'état d'esprit du chimiste davantage enclin à l'abstraction d'une théorie prédictive pour un objet à concevoir et à construire ou au contraire au côté plus intuitif, plus concret, voire plus ludique d'une recherche basée sur la découverte et l'essai expérimental.

La découverte du taxol, l'une des substances anti cancéreuses les plus actives, illustre bien ces deux types d'approche : découverte aux USA il y a environ une vingtaine d'années à la suite d'un « screening » intensif sur un nombre considérable de substances naturelles végétales et isolée à partir du bois de l'if, elle ne put hélas en être extraite industriellement et sa synthèse directe fut longtemps un échec. Quelques années plus tard une succession raisonnable d'étapes de synthèse bien choisies en partant de molécules voisines présentes cette fois-ci dans les aiguilles de l'if, permettait à notre Confrère P. Potier de créer une molécule quasi identique au taxol, et encore plus efficace, le taxotère. Découverte et création furent donc ici tout à fait complémentaires.

L'image du chimiste

Face à ces évolutions rapides des concepts, du positionnement au sein des disciplines et des méthodes de travail du chimiste, quelle image l'homme de la rue peut-il s'en faire ? Est-elle exacte ou particulièrement décalée, précise ou au contraire très floue ? On ne parle de chimie dans les médias que pour rappeler le long chapelet des agressions dont elle est jugée responsable à l'encontre de notre proche environnement et de notre planète : métaux lourds, dioxines, oxydes d'azote, ozone et plus récemment dioxyde de carbone... Non seulement elle n'entre pas à ses yeux dans la catégorie des disciplines modernes, évolutives, informatisées, utilisant des instruments de caractérisation lourds (ILL, ESRF), mais la seule image qu'on lui colle à la peau est celle des fumées rousses ou noires de son industrie chimique, ou encore quelquefois celle désuète et naïve d'une verrerie de laboratoire aussi peu symbolique qu'obsolète.

Les bienfaits de la chimie des grandes synthèses du début du XIX^{ème} siècle ont été peu à peu oubliés, ils sont devenus routiniers. Ceux plus récents de l'industrie pharmaceutique sont attribués à d'autres secteurs plus visibles et média-

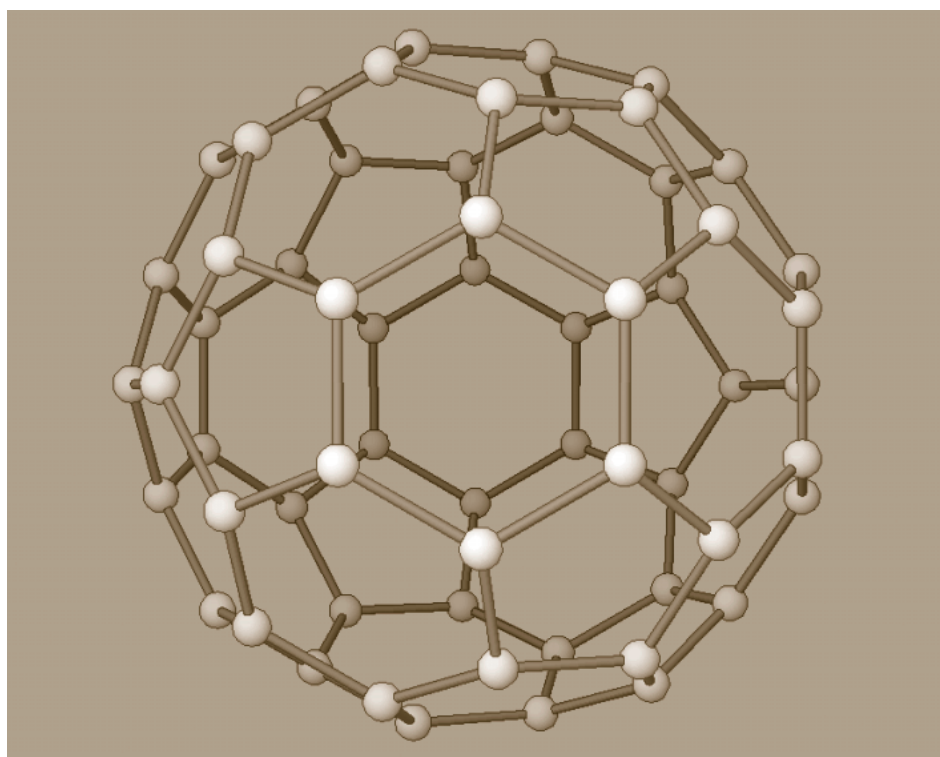


Figure 1 : La molécule de haute symétrie (I_h) C₆₀.

chimie est à la biologie ce que le solfège est à la musique » ou celle de Claude Bernard « les médicaments sont les scalpels de la biologie », pour constater que là encore les champs disciplinaires se recouvrent sans rupture aucune.

Pasteur aimait souligner que les « applications de la science étaient aussi intimement liées à la science que le fruit à l'arbre qui l'a porté ». Là encore chimie et technologie forment un tissu indissociable. La place de l'ingénieur ou du technologue est fondamentale dans tous les procédés industriels de la synthèse

découle des propos de Berthelot « le chimiste est le seul scientifique qui crée l'objet de ses études ».

En effet le chimiste a essentiellement pour rôle de créer de nombreux corps – parfois d'améliorer les propriétés de composés connus – à fonction désirée. Mais il ne peut le faire que s'il a étudié au préalable les relations liant la structure – donc la disposition des atomes les uns par rapport aux autres –, la liaison chimique – donc l'échange électronique entre ces atomes et la nature des états occupés et vides de plus haute énergie – et les propriétés générales d'un corps

tisés comme la médecine. Ceux des télécommunications à la seule physique... En revanche une nouvelle image de dangerosité est née. D'abord avec la première guerre mondiale et les gaz de combat. Depuis quelques années elle s'amplifie avec la notion, hélas bien réelle, de guerre chimique et de terrorisme chimique. L'homme de la rue découvre la puissance meurtrière de certaines molécules chimiques - le gaz sarin par exemple - dont le caractère impalpable, invisible ou dont la nocivité ne s'exprime qu'à long terme (dioxines), ajoute à une anxiété parfois mal relayée par les médias (voir par exemple le rapport de l'Académie des sciences sur les dioxines). Mais parfois, hélas, cette menace se concrétise brutalement, par exemple lorsque l'énergie accumulée dans certaines substances comme le nitrate d'ammonium est brusquement relâchée par l'action d'un détonateur ; l'explosion de l'usine AZF de Toulouse est encore dans tous les esprits. Mais chacun d'entre nous ne doit pas oublier que l'énergie dont nous avons tous besoin est avant tout stockée sous forme chimique...

Pour les besoins de sa propre discipline - mais aussi des autres - la chimie a développé avec l'aide de la physique des techniques analytiques de plus en plus performantes, en spectrométrie de masse par exemple. On sait aujourd'hui détecter et doser des traces de métaux lourds comme le plomb en quantités infinitésimales, approchant le femtogramme (un millionième de milliardième...) dans notre environnement, mais aussi dans la glace profonde, permettant de remonter le temps géologique. La précision est telle que l'on peut même séparer les divers isotopes et parfois identifier ainsi ses origines minières, les causes des pollutions, l'évolution des civilisations anciennes... La chimie permet aussi de raconter l'histoire des hommes...

Cette dernière médaille présente cependant un revers ; plus finement on sait mesurer les polluants et plus on a tendance à en reculer les bornes, sans parfois de véritables justifications épidémiologiques... Augmentant encore plus ce sentiment de vivre une époque polluée... par la chimie bien sûr.

Ainsi la chimie est bien partout, mais elle a en quelque sorte perdu sa propre place ; surtout dans l'opinion publique où elle est affublée d'une image déformée, faussée, dégradée quand elle n'est pas tout à fait ignorée. Accusée de pollution bien évidemment, mais oubliée quand elle guérit ! Mais pourrait-il en être autrement puisque c'est elle qui produit toutes les matières premières nécessaires à la vie et au bien-être de nos concitoyens.

Chimie et industrie

Par son chiffre d'affaires comme par le nombre d'emplois qu'elle concerne la chimie représente le deuxième secteur d'activité des pays développés comme le nôtre : pétrochimie, matières premières de base, métallurgie, engrais, textile, pharmacie, etc... elle est par excellence l'activité de transformation de la matière et concerne aujourd'hui encore plus qu'hier chaque acte de la vie de nos concitoyens : l'agrochimie bien sûr, mais aussi les cosmétiques, les médicaments, les matériaux de leurs vêtements, de leur habitation, de leur voiture, et tout récemment ceux, encore moins directement visibles, de toute l'électronique et de l'informatique qui modifient leur propre mode de vie ; au point que dans quelques siècles, celui que nous vivons pourrait bien prendre le nom d'âge du silicium par référence aux matériaux de base qui ont déterminé l'histoire de nos ancêtres, comme le bronze puis le fer.

La chimie propose à l'homme des produits, des outils qui certes en eux-mêmes génèrent quelques pollutions ou dangers, mais c'est toujours leur utilisation par d'autres qui conduit souvent aux dérives. La dynamite de Nobel (trinitroglycérine ou TNT) a tué, c'est évident, mais elle a aussi soulagé, voire épargné, la vie de bien des mineurs ou autres travailleurs de chantier... quand ce n'est pas celle de simples malades souffrant d'angine de poitrine où son action vasodilatatrice, à faible dose bien sûr, pouvait se révéler salutaire. Car, comme cela est bien connu, « c'est la dose qui fait le poison », c'est donc la main de l'utilisateur...

Ainsi le chimiste voit sa place bien inconfortable entre la méconnaissance de son rôle attaché à l'amélioration de la vie de ses concitoyens (durée, qualité), et le trait largement forcé de son rôle de pollueur associé à cette industrie chimique vitale mais montrée du doigt.

Le produit chimique

Tout ceci se matérialise par la méfiance, voire l'opposition dogmatique enfermée dans ce terme de « produit chimique » opposé au « produit naturel » doué de toutes les vertus, un peu à la Rousseau ; il cristallise la méconnaissance, l'ignorance même de nos concitoyens. Car il arrive souvent que le produit de synthèse, identique bien sûr dans son enchaînement atomique ou moléculaire, soit beaucoup plus pur, chimiquement parlant, que le produit naturel, c'est-à-dire qu'il se rapproche beaucoup plus

de l'idéalité. Par exemple un rubis de synthèse possède une pureté et une perfection cristalline telles qu'on peut l'utiliser comme laser, ce qu'aucun rubis naturel ne saurait faire tellement son réseau est chargé de micro inclusions de fines aiguilles de rutile, certes invisibles à l'œil nu. Et pourtant il occupe dans le cœur de nos concitoyens (nes) une place beaucoup plus enviée que celle dûe au génie créatif des chimistes et physiciens qui l'ont élaboré.

La Chimie et son futur

La chimie est une science fondamentale, son côté créatif la rapproche un peu du monde des arts. J'ai évoqué déjà celui de la musique, j'aurai pu également rappeler le monde fascinant de la couleur, des pigments ou celui des gemmes dont certains comme l'émeraude ont défié longtemps ses possibilités de synthèse. Elle doit continuer à développer son cœur et ses frontières :

1. Son cœur en améliorant sans cesse son côté prédictif ; la modélisation, sous toutes ses formes, associée au fantastique progrès de l'informatique, doit permettre au chimiste de mieux comprendre les actes élémentaires de la réactivité ou de la stabilité des édifices atomiques (cristallins, vitreux ou amorphes) ou moléculaires - notamment dans ce

processus vitaux de base où les signaux ioniques ne sont pas très éloignés des processus de l'électrochimie des électrolytes aqueux ou de la simple diffusion des ions. Par ailleurs, le monde du médicament a toujours été très proche de celui des substances naturelles ; leur nombre quasi infini est d'une grande richesse. Par ailleurs les processus naturels (transport de l'oxygène, photosynthèse...) seront toujours des modèles pertinents pour susciter la création de systèmes artificiels.

- les matériaux de la mécanique, mais surtout de la physique, qu'il s'agisse de matériaux de structure (polymères nouveaux, alliages, céramiques, composites...) ou des matériaux de fonction avec l'infinie diversité des composants électroniques, opto électroniques, magnétiques, diélectriques... voire dans quelques années de l'électronique de spin ou à plus long terme de l'électronique moléculaire... qui cherchent à travailler de plus en plus vite dans des espaces de plus en plus réduits (la course au nanomètre, aux nanosciences, aux nanotechnologies...).

3. Mais la chimie doit de plus en plus se présenter comme un partenaire du développement durable en particulier pour les choix énergétiques à venir. L'énergie chimique constitue aujourd'hui

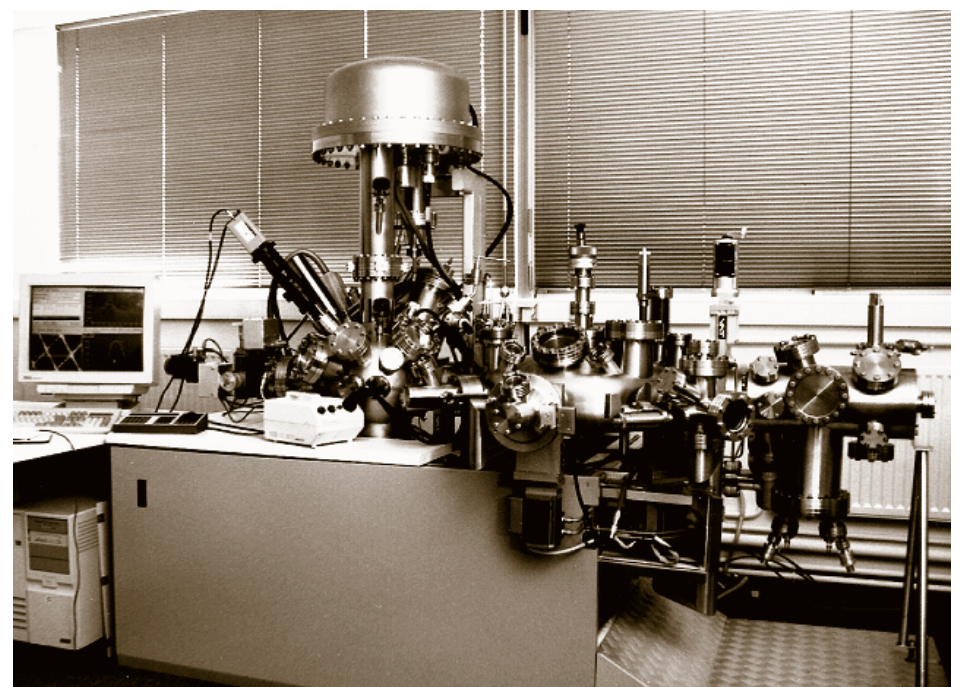


Figure 2 : Analyse de la liaison chimique par spectroscopie de photoélectrons.

domaine frontière très perturbé qu'est l'interface du solide mais où se condense souvent l'essentiel des propriétés. Le cœur de la chimie est donc d'abord celui de la synthèse, source d'objets nouveaux toujours plus diversifiés, plus performants mais aussi, et cela est nouveau, moins gourmands en matière première et en énergie - donc moins producteurs de CO₂ - et facilement recyclables.

2. Ses frontières nombreuses et riches, mais peut-être plus spécialement dans deux secteurs, celui de la biologie et des matériaux :

- la biologie moléculaire et les

d'hui au niveau mondial une part essentielle (charbon, pétrole, gaz). Le chimiste doit donc se préoccuper de la pollution associée à son exploitation et de la maîtrise du CO₂ généré (capture, stockage et pourquoi pas son retraitement ?). Quel challenge en effet représenterait pour un chimiste celui d'arriver, en copiant la voie de la photosynthèse, à retransformer par l'énergie solaire en une nouvelle biomasse le CO₂ produit dans les centrales thermiques. Comme on le voit le sens créatif de la chimie comporte toujours une part de rêve et d'espoir ■



par Bernard Raveau¹

Longtemps considérés comme des composés d'intérêt académique, les oxydes des métaux de transition sont étudiés depuis plusieurs années en vue d'applications diverses, en raison de leurs propriétés électriques ou magnétiques extraordinaires. Les oxydes à base de cuivre, de cobalt ou de manganèse sont à cet égard très prometteurs. Les états d'oxydation variés de ces éléments et leurs configurations électroniques diverses sont à l'origine de leurs propriétés structurales, magnétiques et électriques remarquables.

Ainsi, leur valence mixte $-Cu^{2+}/Cu^{3+}/Mn^{3+}/Mn^{4+}, Co^{3+}/Co^{4+}$ -

confère à leurs oxydes des propriétés de délocalisation électronique, tandis que l'effet Jahn Teller de certains de leurs cations ($Cu^{2+}, Co^{2+}, Mn^{3+}$) favorise la réalisation de structures anisotropes, et que certaines configurations de spin génèrent, à l'exemple du cobalt des transitions magnétiques complexes.

La famille des cuprates [1-4] constitue un exemple très significatif de l'impact des oxydes dans la découverte de nouveaux concepts en physique du solide et dans la réalisation de nouveaux matériaux fonctionnels. Ces composés peu remarquables jusqu'en 1986 connaissent actuellement un intérêt considérable à la fois sur le plan fondamental et de l'application, en raison de leurs propriétés supraconductrices à "haute" température. Parmi cette nombreuse famille d'oxydes, les cuprates $YBa_2Cu_3O_7$ (appelé souvent Y-"123"), $Bi_2Sr_2CaCu_2O_{8+x}$ et $Bi_{2-x}Pb_xSr_2Ca_2Cu_3O_{10+x}$ (notés respectivement "2212" et "2223") présentent un avenir certain dans les domaines de l'électrotechnique et de l'électronique. Leur température critique élevée, T_c allant de 92K pour "123" jusqu'à 110K pour le Bi "2223" permet en effet l'utilisation de l'azote liquide, réfrigérant peu coûteux pour leur fonctionnement. Ils sont par ailleurs presque écologiques

puisqu'ils ne contiennent pas d'éléments lourds très toxiques contrairement aux cuprates de thallium, de mercure ou de plomb. La haute T_c de ces matériaux, tient au caractère bidimensionnel de leurs structures (fig. 1) constituées de couches de pyramides CuO_3 ou de carrés plans de CuO_4 . Ces dernières peuvent également être décrites à partir de couches " CuO_2 " de carrés plans (fig. 1). C'est la délocalisation des porteurs positifs dans les plans " CuO_2 " qui engendre la supraconductivité à haute température. En contrepartie de leur T_c élevée ces supraconducteurs possèdent une longueur de cohérence faible, contrairement aux supraconducteurs clas-

line à partir d'un germe monocristallin de $Nd_2Cu_3O_7$. Elles permettent de réaliser désormais des pièces de taille déjà raisonnable (5 à 10 cm de diamètre), exemptes de microfissures et par conséquent utilisables par des techniques de soudage dans différentes applications. Ainsi peuvent être atteints dans "Y-123" des densités de courant critiques allant jusqu'à 70000 A/cm². Ce premier matériau est donc proche de l'application à la fois pour la réalisation de générateurs et d'aimants. Des prototypes d'électromoteurs développant une puissance de 100 kW, ont été réalisés par les équipes de Moscou et Léna. De la même

façon, l'utilisation du pouvoir de

sion marine. Plusieurs prototypes ont été réalisés par différentes compagnies. Ainsi avec le cuprate "Bi-2212" ont été développés des limiteurs de courants de 1,2 MVA par ABB et des amenées de courant de 13 kA par Alcatel, tandis qu'avec Bi-2223 ont été réalisés des transformateurs de courant par ABB et EDF et des câbles de transport à Détroit Edison. Ces derniers montrent les grandes potentialités de ce cuprate puisque le transport du courant peut être assuré sur une longueur de 120 m, et 110 kg de Bi-2223 y remplacent huit tonnes de cuivre. Enfin des bobines supraconductrices à base de Bi-2223, utilisées en résonance magnétique nucléaire pour l'imagerie médicale ont été réalisées récemment. Dans le domaine de l'électronique les applications sont plus lointaines notamment pour l'électronique rapide qui requiert une adaptation de ces matériaux à la technologie du silicium, problème non résolu à ce jour. En revanche, des progrès importants ont été accomplis sur ces oxydes dans le domaine de la connectique et de la transmission hyperfréquence. La réalisation de magnétomètres avec détecteurs de champs magnétiques ultra sensibles (SQUIDS) est également proche de l'aboutissement. Moins de vingt ans après la découverte de la supraconductivité à haute température, les cuprates apparaissent donc comme des matériaux fonctionnels dont les potentialités sont considérables. La découverte récente de propriétés supraconductrices dans l'oxyde de cobalt $NaCo_2O_4, 1,2H_2O$ [5], même s'il présente une température critique très basse ($T_c = 5K$), démontre que l'exploration des oxydes en vue de découvrir de nouveaux supraconducteurs, n'est pas arrivée à son terme, et que de nombreux efforts restent à faire pour comprendre le phénomène de supraconductivité dans ces matériaux dont la cristallogénèse est complexe.

Les cobaltites lamellaires sont un deuxième exemple d'oxydes dont les propriétés de transport sont actuellement très étudiées en raison de leur potentialité d'application dans le domaine de la conversion d'énergie calorifique en énergie électrique, notamment à haute température. Le cobaltite $NaCo_2O_4$ dont la structure (fig. 2) est constituée de couches d'octaèdres CoO_6 joints par les arêtes, entre lesquelles sont intercalés des cations Na^+ [6] possède à cet égard

siques, dits "basse T_c ".

Cette dernière caractéristique est un handicap important pour la propagation des porteurs et requiert l'absence d'interruption des plans " CuO_2 " afin d'atteindre des densités de courant élevées. Dans le but de permettre un passage "parfait" du courant, des études du frittage des céramiques ont été engagées ces dernières années, qui doivent tenir compte de la chimie particulière de ces phases. Ainsi dans le cas du Y-"123", les méthodes les plus fructueuses font appel à la texturation, par les méthodes de type MTG (melt texture growth), ou encore de TPMG (top seeding melt growth) basées sur une croissance quasi monocristal-

lévitation magnétique de ce matériau fait qu'il est en cours d'application pour la réalisation de paliers magnétiques. Le train à lévitation magnétique (MAGLEV), qui fonctionne sur 42 km, réalisé par les Japonais est un autre exemple des possibilités de ce matériau. Dans le cas des cuprates de bismuth, les méthodes de mise en forme sont différentes, faisant appel soit au forgeage, soit à la réalisation de fils par des méthodes de laminage à chaud. Pour ces matériaux, l'application est également très proche à la fois pour la réalisation de câbles de transport et de distribution, mais aussi de transformateurs, de générateurs, et de moteurs à propul-

les oxydes des métaux de transition, des matériaux fonctionnels très prometteurs

¹ Membre de l'Académie des sciences, professeur à l'université de Caen.

des propriétés de transport attractives [7]. Cet oxyde présente en effet, à température ordinaire un pouvoir thermoélectrique élevé $S = +100 \mu\text{V/K}$, une résistivité faible voisine de celle d'un métal, $\rho = 0.2 \text{ m}\Omega\text{cm}$ et une conductivité thermique peu élevée $K = 2 \text{ W m}^{-1}\text{K}^{-1}$. Ces caractéristiques lui confèrent une figure de mérite, $Z = S^2/\rho K$, voisine de celle de Bi_2Te_3 , matériau dont les performances au voisinage de l'ambiante permettent la réalisation de générateurs thermoélectriques pour diverses applications en électronique. La découverte récente des oxydes à structure désaccordée appelés "misfits" [8-14] vient renforcer et accélérer les activités R et D de la technologie des thermoélectriques [15-16], notamment au Japon. Les cobaltites de type misfit sont en fait des structures composites constituées de deux types de couches dont les réseaux cristallins sont différents. L'exemple type en est le cobaltite $\text{Ca}_3\text{Co}_4\text{O}_9$, dont la structure (fig. 3) peut être décrite par l'empilement de couches "CoO₂" de type Cdl₂, de symétrie monoclinique ($a \sim 4.8 \text{ \AA}$, $b_1 \sim 4.6 \text{ \AA}$, $c \sim 10.9 \text{ \AA}$, $\beta \approx 98^\circ$) et de couches "Ca₂CoO₃", de même symétrie, de paramètres a, c et β identiques mais de paramètre b différent, $b_2 \approx 2.8 \text{ \AA}$. Le désaccord structural entre ces deux types de couches est en fait mieux mis en évidence par la formule $[\text{Ca}_2\text{CoO}_3][\text{CoO}_2]_{b_1/b_2}$ avec $b_1/b_2 = 1.625$. Grâce à son pouvoir thermoélectrique positif élevé $S \approx +120 \mu\text{V/K}$, indépendant de la température pour $T > 200 \text{ K}$ et sa résistivité électrique faible (fig. 4), $\text{Ca}_3\text{Co}_4\text{O}_9$ présente une grande potentialité d'application, comparable à NaCo_2O_4 . Il a l'avantage de présenter par rapport à ce dernier une meilleure stabilité et est donc très prometteur pour les applications à haute température. La très grande flexibilité de la structure "misfit" permet la génération d'une nombreuse famille de composés dans lesquels la couche de type NaCl peut accepter des cations variés tels que le strontium, le baryum, le thallium, le bismuth, le mercure ou le plomb. Il en résulte une variation importante du désaccord structural entre les deux types de couches caractérisé par le rapport b_1/b_2 . L'épaisseur même des couches de type NaCl ou plus exactement leur multiplicité peut même varier, comme le montre la découverte récente des cobaltites de bismuth $[\text{Bi}_{1.74}\text{Sr}_2\text{O}_4][\text{CoO}_2]_{1.82}$ dont la structure (fig. 5) est aussi constituée de couches "CoO₂" simples mais où des doubles couches bismuth-oxygène encadrées par deux couches simple strontium-oxygène remplacent les couches "Ca₂CoO₃". Cette grande variété dans la composition chimique des couches de type NaCl, mais aussi dans leur stœchiométrie, influence notablement le taux de porteurs de la couche "CoO₂" et par la suite les propriétés thermoélectriques de ces oxydes. Ainsi, un pouvoir thermoélectrique de $160 \mu\text{V/K}$ peut être atteint dans le cas des misfits

Figure 1 : Structures des cuprates supraconducteurs
(a) $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$, $T_c \approx 92 \text{ K}$
(b) $\text{Bi}_2\text{Sr}_2\text{Ca}_2\text{Cu}_2\text{O}_{8+x}$, $T_c \approx 90 \text{ K}$ et
(c) $\text{Bi}_{2-x}\text{Pb}_x\text{Sr}_2\text{Ca}_2\text{Cu}_2\text{O}_{10+x}$, $T_c \approx 110 \text{ K}$.

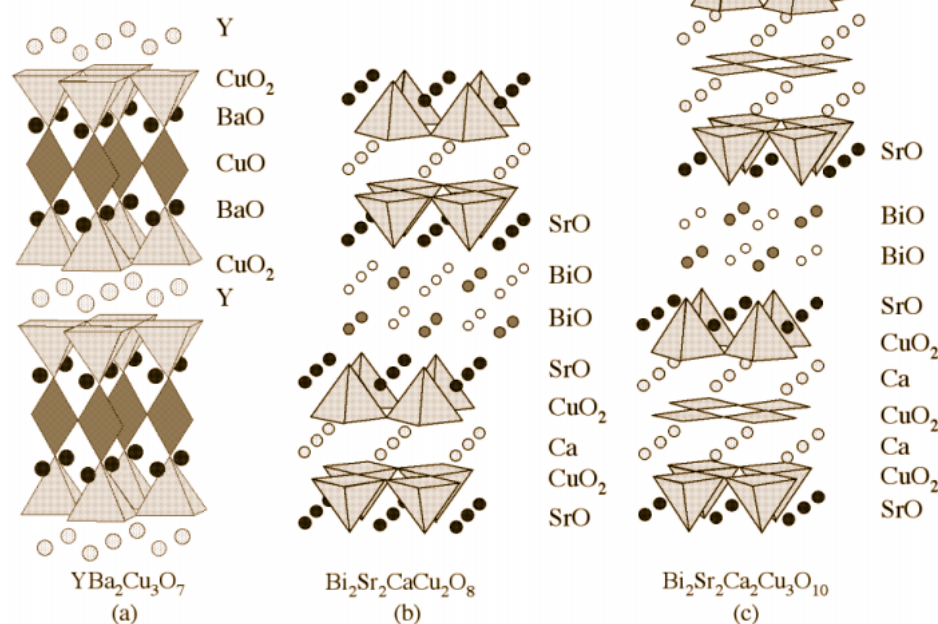


Figure 2 : Structure du cobaltite NaCo_2O_4 .

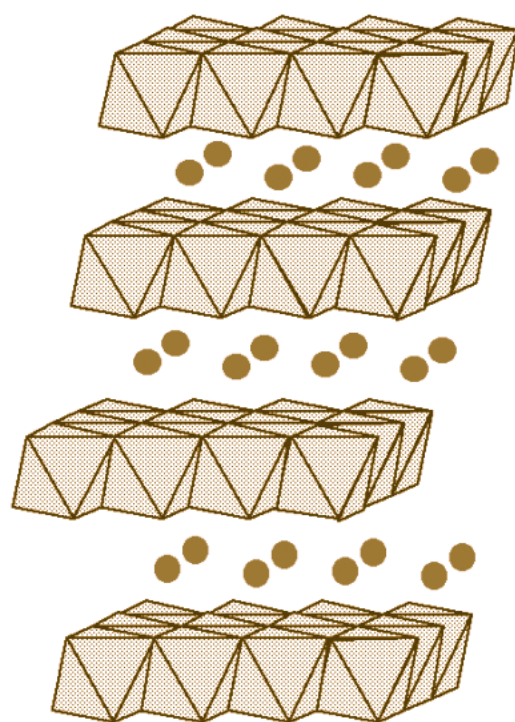


Figure 3 : Structure "misfit" du cobaltite $\text{Ca}_3\text{Co}_4\text{O}_9$, constitué de couches "CoO₂" type Cdl₂ et de couches "Ca₂CoO₃" type NaCl.

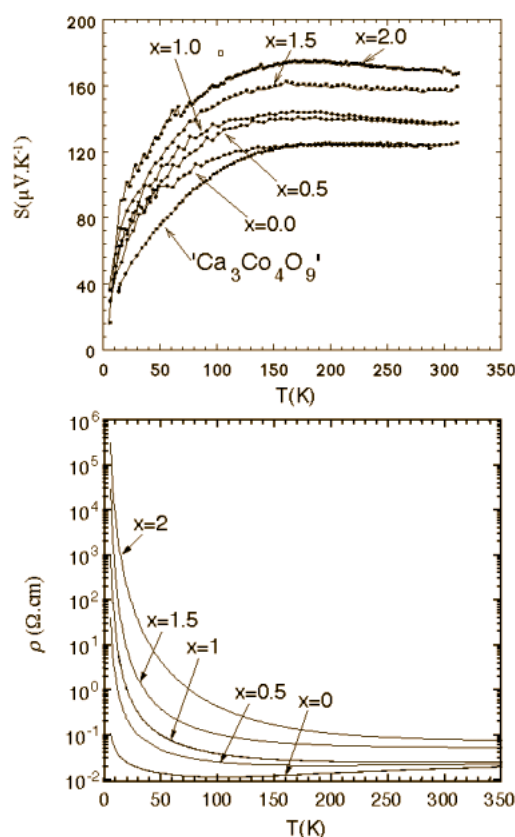
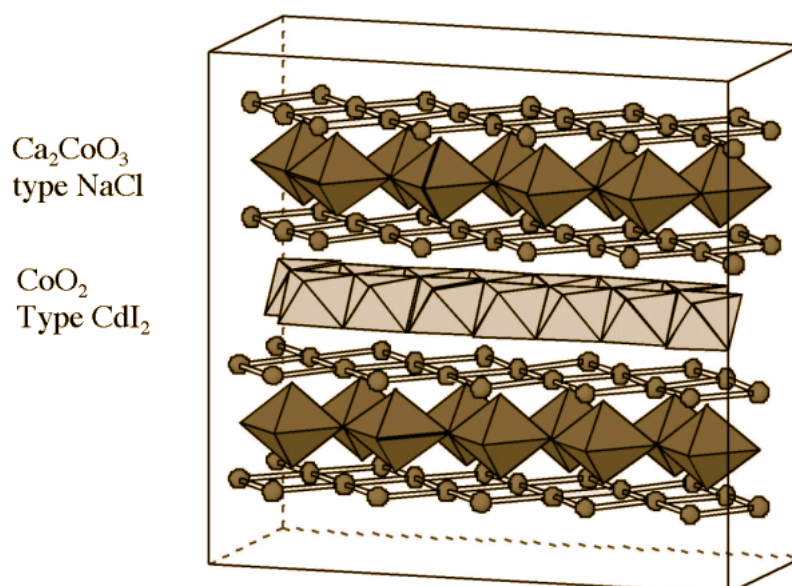


Figure 4 : Évolution du pouvoir thermoélectrique S et de la résistivité ρ des cobaltites $\text{Ca}_3\text{Co}_4\text{O}_9$, en fonction de la température. (x représente le taux de substitution du cation alcalinoterreux)

au plomb $[\text{PbSr}_{2-x}\text{Ca}_x\text{O}_3][\text{CoO}_2]_{b_1/b_2}$. Les mécanismes physiques de ces matériaux sont loin d'être parfaitement élucidés. L'origine de la conduction métallique de ces phases tient, bien sûr, à la valence mixte des espèces Co^{3+} et Co^{4+} , qui présentent par ailleurs une configuration bas spin. Il en résulte un éclatement des états t_{2g} en e'_g et a_{1g} qui permet l'existence d'une bande large e'_g nécessaire pour la métallicité. Par ailleurs les interactions magnétiques sont atténuées en raison de la géométrie triangulaire des feuillets "CoO₂", qui entraîne une frustration magnétique. Enfin la conductivité thermique plus faible pourrait tirer son origine du caractère désordonné des couches de type NaCl qui se comporteraient comme un verre de phonons. En résumé, il apparaît que le caractère bidimensionnel de ces phases, et leur valence mixte $\text{Co}^{3+}/\text{Co}^{4+}$, jouent un rôle capital dans leurs propriétés thermoélectriques remarquables, de façon semblable aux propriétés supraconductrices des cuprates qui requièrent une bidimensionnalité de la structure et la valence mixte $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{3+}$. La voie est donc

ouverte à l'optimisation de ces matériaux, par la modification de la nature chimique des couches de type NaCl, mais aussi par leur mise en forme, notamment en croissance cristalline et en texturation, afin de bénéficier de leur caractère anisotrope. Actuellement des démonstrateurs de laboratoire, basés sur l'effet Peltier et utilisant ces matériaux dans des modules où sont assemblés les conducteurs de type p et n sont en fonctionnement. La troisième famille, celle des manganites de formule générale $\text{Ln}_{1-x}\text{A}_x\text{MnO}_3$ [17-19] où Ln^{3+} est un cation lanthanide et A^{2+} est un alcalinoterreux, fait actuellement l'objet d'un nombre considérable d'études en raison de la variation spec-

taculaire de la résistance de ces matériaux, par application, d'un champ magnétique. Ainsi, pour une composition adéquate, la résistance peut être diminuée de plusieurs ordres de grandeurs par application d'un champ magnétique, comme illustré par l'oxyde $\text{Pr}_{0.7}\text{Ca}_{0.26}\text{Sr}_{0.04}\text{MnO}_3$ (fig. 6). Pour cette raison ces oxydes ont été appelés à effet CMR (colossal magnetoresistance). La grande sensibilité de la résistance de ces matériaux au champ magnétique fait apparaître leur grande potentialité d'utilisation en tant que capteurs magnétiques notamment dans le domaine de l'enregistrement magnétique. A la différence des deux précédentes familles, ces oxydes ont une structure à caractère tridimensionnel. Il s'agit en fait de la charpente pérovskite, donc constituée d'octaèdres MnO_6 joints par les sommets et dont les distorsions jouent un rôle important dans les propriétés magnétiques et de transport de ces phases, notamment par la distorsion Jahn Teller due à l'ion Mn^{3+} . En fait comme pour les cuprates et les cobaltites, les manganites à effet CMR présentent une valence mixte, $\text{Mn}^{3+}/\text{Mn}^{4+}$. C'est cette dernière qui est à l'origine du mécanisme de double échange électronique entre les espèces Mn^{3+} et Mn^{4+} [20], donc responsable du ferromagnétisme et de la conductivité de type métallique observés très souvent à basse température. La transition d'un état isolant (paramagnétique ou antiferromagnétique) vers un état ferromagnétique métallique sous l'effet du champ magnétique appliqué est donc la clef de l'effet CMR dans ces matériaux. En fait, ce phénomène est complexe et très souvent lié à l'existence de mise en ordre des charges et des orbitales entre les espèces Mn^{3+} et Mn^{4+} . C'est le cas, par exemple de la pérovskite $\text{Pr}_{0.5}\text{Ca}_{0.5}\text{MnO}_3$ qui présente à basse température un ordre 1:1 des rangées " Mn^{3+} " et " Mn^{4+} " (fig. 7). Dans cette phase antiferromagnétique isolante les octaèdres " Mn^{3+} " sont très déformés par effet Jahn Teller et présentent un ordre orbitalaire, alors que les octaèdres " Mn^{4+} " sont beaucoup plus symétriques. L'application d'un champ magnétique élevé, supérieur dans ce cas à 25 Tesla induit une structure plus symétrique, caractérisée par une délocalisation des charges sur le réseau " Mn-O-Mn ". C'est ici qu'intervient, le rôle important du "dopage" de ces oxydes dans l'effet CMR. La substitution d'une très faible quantité des atomes de manganèse (quelques %) par des atomes étrangers, ayant une coordinence octaédrique plus symétrique que celle de Mn^{3+} [Cr^{3+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Ru^{2+} , etc....] déstabilise d'ordre orbitalaire et des charges en rendant localement la structure plus symétrique, même en l'absence de champ magnétique. En champ nul, des îlots ferromagnétiques de symétrie plus élevée que ceux de la matrice sont ainsi générés de façon cohérente avec la

Figure 5. Structure "misfit" du cobaltite $[\text{Bi}_{1.7}\text{Sr}_2\text{O}][\text{CoO}_2]_{1.82}$ constitué de couches type CdI_2 et de couches " $\text{Bi}_{1.7}\text{Sr}_2\text{O}$ " type NaCl.

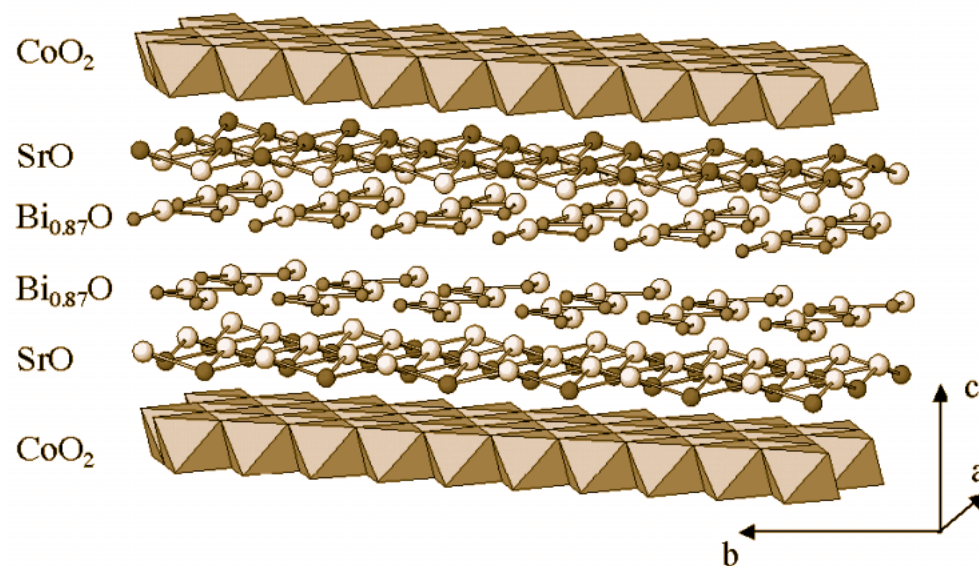


Figure 6. Évolution de la résistivité en fonction de la température pour la pérovskite $\text{Pr}_{0.7}\text{Ca}_{0.26}\text{Sr}_{0.04}\text{MnO}_3$, (a) en l'absence de champ magnétique (b) sous $H = 5\text{T}$.

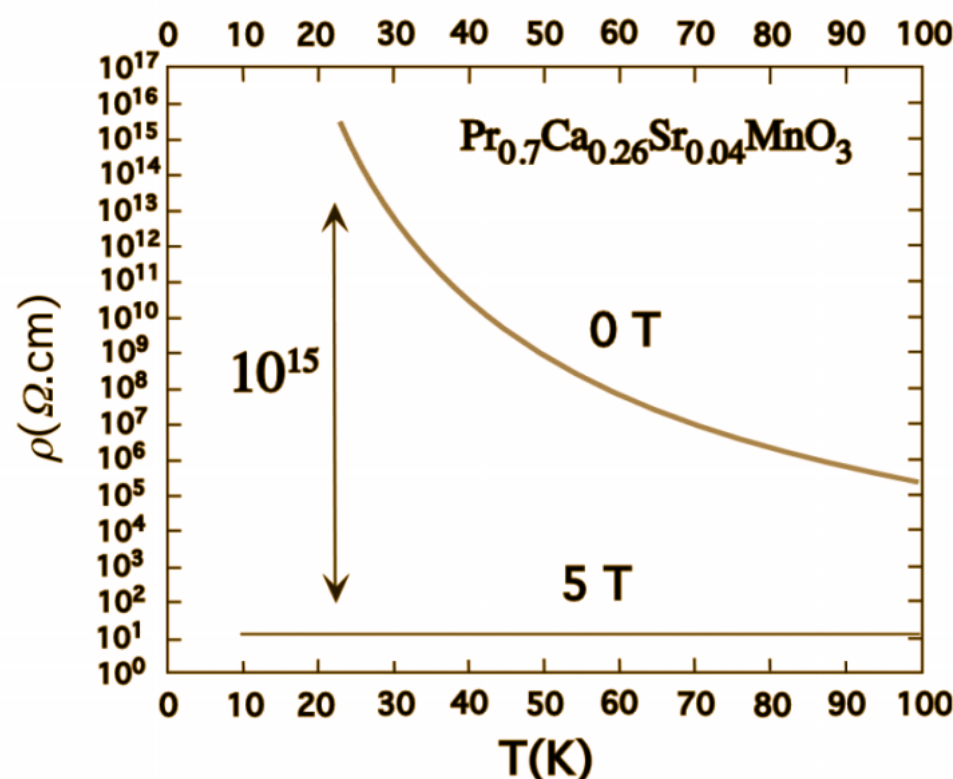
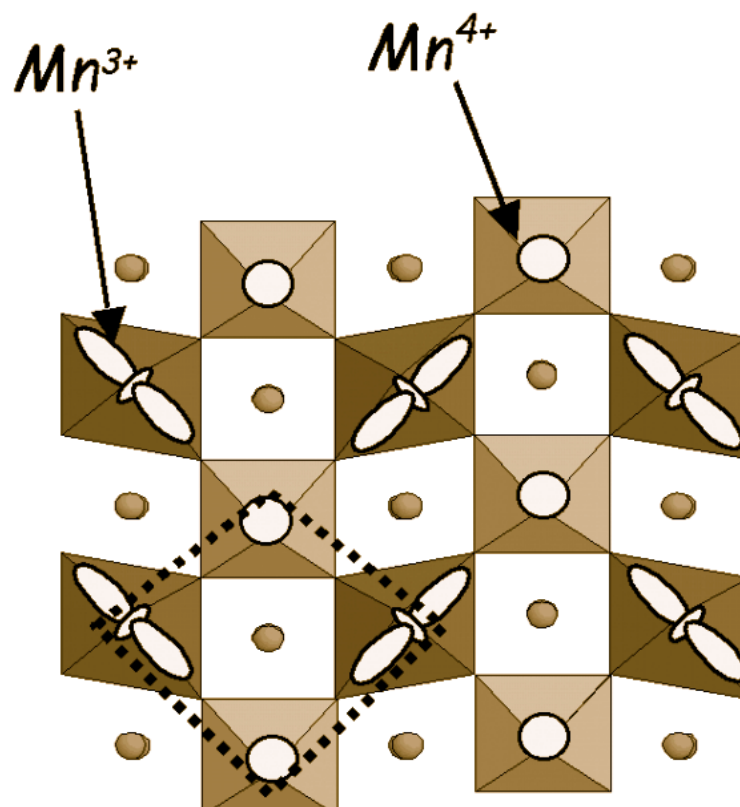


Figure 7. Structure schématique de la pérovskite isolante antiferromagnétique $\text{Pr}_{0.5}\text{Ca}_{0.5}\text{MnO}_3$ constituée de rangées octaédriques " Mn^{3+} " alternant avec des rangées " Mn^{4+} ".



matrice. Par application d'un champ magnétique, ces petits domaines s'étendent, lorsque l'état de percolation est atteint le matériau devient métallique. Ce dopage permet donc par effet structural, couplé avec l'effet magnétique des cations dopants d'abaisser considérablement le champ critique de telle sorte que quelques teslas sont suffisants pour obtenir un effet magnétorésistif dans le composé dopé, au lieu de 25T pour la phase de départ. Des résultats analogues peuvent être obtenus par dopage des sites A avec des cations de plus grande taille que le calcium (Ba^{2+} , Sr^{2+}). Ces derniers jouent alors un rôle purement structural, en générant au sein de la matrice isolante, des régions plus symétriques qui deviennent ferromagnétiques et lorsque la percolation est atteinte, le matériau devient ferromagnétique et métallique. Les manganites à effet de magnétorésistance colossale, font donc apparaître un nouveau phénomène, celui de la séparation de phase électronique qui ne peut d'ailleurs exister sans la séparation de phase structurale. La "nucléation" d'une phase ferromagnétique plus symétrique au sein d'une matrice moins symétrique isolante antiferromagnétique et sa croissance cohérente avec le réseau de cette dernière est donc la clef du mécanisme de l'effet CMR. On peut donc aisément comprendre que les possibilités d'optimisation des propriétés CMR de ces matériaux sont multiples et sont loin actuellement d'être épuisées. Toutefois les applications visées dans le domaine de l'enregistrement magnétique requièrent un fonctionnement à température ordinaire et des champs magnétiques appliqués les plus faibles possibles, inférieurs à 1/10 de Tesla. Dans ces conditions, les performances atteintes récemment, qui correspondent à des valeurs de la magnétorésistance voisines de 10 % à 300K sous 0.5T sont prometteuses. Les effets d'interface et de joints de grains obtenus dans les céramiques et surtout dans les couches minces de ces matériaux et connus sous le nom d'effet TMR (tunneling magnetoresistance) devraient permettre d'atteindre les caractéristiques requises pour les applications.

En conclusion, ces quelques exemples montrent que les oxydes des métaux de transition sont, par les propriétés physiques qu'ils peuvent générer, des matériaux fonctionnels d'avenir. De nombreuses propriétés physiques restent à découvrir, mais aussi à expliquer, dans ces systèmes à électrons fortement corrélés, qui ont été insuffisamment étudiés jusqu'ici en raison de leur complexité structurale et chimique. La voie est donc ouverte à leur exploration, qui devrait sans doute déboucher sur des applications ■

La catalyse asymétrique, une importante voie d'accès aux molécules chirales.

par Henri Kagan¹

De nombreuses molécules organiques (composés formés de carbone, hydrogène, oxygène, azote, soufre, etc) peuvent exister sous forme de deux énantiomères. Les énantiomères sont des molécules différentes, tout en étant images l'une de l'autre dans un miroir. Les structures moléculaires qui conduisent à un couple d'énantiomères sont appelées structures chirales. La chiralité a été définie par Lord Kelvin comme la propriété géométrique caractéristique d'un objet donnant dans un miroir une image qui lui est différente. Dans le mot « chiralité » on retrouve la racine du mot grec « kheir » qui signifie main. Ce choix rappelle qu'une main droite placée devant un miroir fait apparaître l'image d'une main gauche. Nous savons tous que main gauche et main droite ne sont pas équivalentes, malgré leur ressemblance. Une façon de s'en rendre compte, c'est de comparer deux types de poignées de main : main droite-main droite et main droite-main gauche. Cette dernière combinaison est désagréable, et peu favorable à la convivialité ! D'une manière similaire, un seul des énantiomères d'un composé biologiquement actif donnera la réponse biologique désirée. En schématisant, on peut dire que le récepteur biologique chiral (la main droite) interagira efficacement avec l'énantiomère actif en donnant la « bonne poignée de main », tandis que l'autre énantiomère sera écarté

La synthèse asymétrique

Elle consiste à transformer une molécule achirale en un produit chiral, par exemple en formant un carbone asymétrique. Il faut favoriser la création d'une structure « gauche », par exemple, en

évitant l'énantiomère « droit ». Le chef d'orchestre qui réalisera le contrôle de la stéréochimie désirée doit lui-même être chiral, ayant ainsi la capacité de distinguer la droite de la gauche. L'auxiliaire chiral joue le rôle de contrôleur de la synthèse asymétrique. Dans les meilleurs cas, il pourra être récupéré en fin de réaction puis recyclé.

La catalyse asymétrique

Un substrat achiral, tel une cétone $R(CO)R'$ où R est différent de R' , hydrogéné en présence d'un catalyseur, fournit l'alcool correspondant $RCH(OH)R'$. Un catalyseur achiral conduira nécessairement à l'alcool racémique. Pour contrôler l'addition d'hydrogène sur une seule (toujours la même) des deux faces de la cétone $R(CO)R'$ (ces faces sont images l'une de l'autre par rapport au plan du carbonyle) il faut utiliser un catalyseur chiral. Des catalyseurs non-enzymatiques fonctionnant en phase homogène ou hétérogène existent, ils sont souvent d'une extrême efficacité. De nombreux exemples de catalyse énantioselective sont actuellement connus. L'expression « catalyse énantioselective » rappelle que la réaction implique une sélection entre deux sites images l'un de l'autre (par exemple les faces d'une cétone prochirale). Cette expression est aussi compatible avec la synthèse de molécules chirales ayant des axes de symétrie. La catalyse énantioselective implique des réactions très variées telle l'époxydation, la dihydroxylation, la formation de liaisons C-C, les réarrangements moléculaires. En 2001 le prix Wolf de chimie et le prix Nobel de chimie ont tous les deux retenu les thèmes de l'hydrogénation asymétrique et de l'oxydation asymétrique. Cette consécration internationale récompensait des travaux effectués entre 1968 et 1985 par diverses équipes (USA, Japon et France). Dans les années 1970 nous avons nous-mêmes été fortement impliqués à Orsay dans l'étude de l'hydrogénation asymétrique catalytique. A cette époque l'excès énantiomérique (abréviation : ee) obtenu avoisinait 80 % ee,

soit un rapport de 90:10 entre les deux énantiomères. Actuellement 99 % ee (rapport 99,5 : 0,5). Ces méthodes ont donc acquis une reconnaissance dans les laboratoires universitaires et dans l'industrie, elles sont une alternative possible aux autres voies d'accès aux molécules chirales.

La catalyse asymétrique pourrait porter le label « chimie verte », si on la compare à une transformation analogue mettant en jeu un réactif chiral. Par exemple la réduction asymétrique d'une cétone peut être réalisée par un équivalent d'un hydrure d'aluminium combiné à un auxiliaire chiral. Après réaction et hydrolyse il faudra éliminer de grandes quantités de sels d'aluminium et d'auxiliaire chiral, tout en ne formant au maximum qu'un équivalent du produit chiral. Supposons une version catalytique utilisant comme catalyseur un complexe du ruthénium ayant un ligand bidenté chiral (l'auxiliaire chiral). Une molécule d'hydrogène est consommée, l'alcool chiral est formé, et aucun sous-produit n'est à éliminer, à part la petite quantité du catalyseur. Le catalyseur chiral permet dans certains procédés industriels d'hydrogéner 500 000 à 1 million de molécules de substrat. Le catalyseur se trouve en quantité infime et n'est pas polluant.

Les domaines d'application de la catalyse asymétrique sont multiples. La synthèse totale académique de produits naturels aussi bien que la synthèse de nouveaux médicaments nécessite souvent la synthèse préalable de blocs élémentaires, dont certains sont chiraux. Ces modules sont ensuite liés les uns aux autres, pour conduire à la cible désirée. La catalyse asymétrique industrielle est encore peu développée. En effet l'aspect économique du procédé est essentiel. Le dédoublement d'un racémique accompagné de la racémisation de l'énantiomère inutile est parfois une option très valable. Par exemple, le naproxène, un anti-inflammatoire non stéroïdien de la famille des acides alpha-arylpropioniques, peut être synthétisé par dédoublement du racémique. Actuellement le plus important procédé

de catalyse asymétrique industriel (en tonnage) concerne la préparation en agrochimie d'un herbicide, le métolachlor (Dual Magnum®) par la Société Novartis. 10 000 tonnes sont produites annuellement depuis 1996, en utilisant l'hydrogénation asymétrique d'une imine catalysée par un complexe chiral de l'iridium. Le (-)-menthol est préparé à l'échelle de 1000-1500 tonnes par an au Japon chez la société Takasago. Cette synthèse utilise un catalyseur de rhodium ayant une diphosphine chirale comme ligand. La même société prépare aussi par hydrogénation asymétrique des intermédiaires chiraux conduisant à des antibiotiques (carbapénèmes). Comme dernier exemple de catalyse asymétrique industrielle nous citerons la récente synthèse chez Firmenicli, en Suisse, de la Paradisone (cis-dihydrojasmonate de méthyle) par hydrogénation asymétrique d'une cyclopentenone 2,3-disubstituée.

Le champ d'application de la catalyse asymétrique est potentiellement immense. Les cibles chirales sont nombreuses et en constant renouvellement. Les catalyseurs asymétriques actuellement connus (sans doute plusieurs milliers) ne suffisent pas à résoudre tous les problèmes. C'est pourquoi de nouveaux catalyseurs voient sans cesse le jour. Les méthodes de criblage à haut débit sont maintenant d'usage courant. Elles consistent à préparer, par la chimie combinatoire, des bibliothèques de ligands nouveaux, puis à les engager dans des essais catalytiques. Des centaines d'essais en parallèle, avec mesure du rendement et des excès énantiomériques des produits amènent à l'optimisation rapide de la structure du catalyseur asymétrique.

La catalyse asymétrique non-enzymatique a progressé à pas de géant durant ces trente dernières années. Elle s'est imposée comme une des méthodes incontournables pour préparer des composés chiraux. Elle donne aussi des informations précieuses sur les mécanismes des réactions catalytiques et stimule les recherches en catalyse ■

¹ Membre de l'Académie des sciences, professeur émérite à l'université Paris-Sud Orsay.

Une chimie supramoléculaire foisonnante

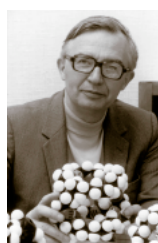
par Paul Caro²

Question :

Qu'en est-il de la chimie supramoléculaire aujourd'hui ?

Elle se porte bien et s'est développée très rapidement. Beaucoup de laboratoires travaillent ces sujets, la recherche est très foisonnante. Le cœur en reste l'étude des phénomènes de reconnaissance moléculaire et l'utilisation des différents types d'interactions non-covalentes pour mettre au point des molécules capables d'en reconnaître d'autres. Les études fondamentales sont bien avancées mais le thème envahit d'autres domaines. Dans celui des matériaux tout un ensemble d'études porte sur ce que l'on appelle les polymères supramoléculaires. Au début on ne les considérait pas vraiment comme des polymères car ce sont des systèmes dans lesquels les composants monomériques sont connectés les uns aux autres par des liaisons non covalentes alors que classiquement les liaisons entre monomères sont toujours covalentes résultant d'une polymérisation radicalaire, anionique ou cationique. Ces liaisons non covalentes sont souvent des liaisons hydrogène et il existe plusieurs méthodes physiques pour les mettre en évidence, mais ce n'est pas facile car elles sont relativement labiles. Plus récemment on a étudié les polymères de coordination ou la liaison non-covalente au lieu d'être du type liaison hydrogène est du type coordination de métal et il y a plusieurs groupes de recherche qui étudient des polymères métallo-supramoléculaires, où les connections entre les monomères se font par des ions métalliques, comme

Entretien avec Jean-Marie Lehn¹



ceux du zinc, du ruthénium, du cuivre. Dans le domaine des sondes spécifiques pour mettre en évidence certains ions, la sélectivité de l'interaction avec un système qui présente une particularité optique, une absorption, ou une fluorescence comme celle de l'euporium par exemple, a été affinée. Les chimistes ont accroché à côté de ces luminophores des unités qui complexent une espèce donnée et quand la reconnaissance se fait, le signal optique est modifié ce qui fournit une méthode analytique et un procédé de détection. Il y a actuellement beaucoup de publications dans ce domaine, par exemple, récemment, à propos de la détection de la complexation du zinc par la modification du signal de fluorescence d'un ion europium.

Quelles perspectives offre l'auto organisation moléculaire ?

Il y a des développements très importants vers les phénomènes d'auto-assemblage et c'est un thème de recherche majeur dans mon laboratoire. Il s'agit d'essayer d'exploiter ce que nous avons appris dans le domaine de la reconnaissance moléculaire, la façon dont les unités moléculaires peuvent interagir entre elles d'une manière contrôlée, pour fabriquer des composants qui, ensuite, mis dans des conditions adéquates, comme certaines additions de solvants ou la présence d'ions métalliques, s'assemblent pour former des architectures bien déterminées. Cela se fait spontanément dans des conditions bien précises selon la façon dont on a conçu les composants et choisi les interactions mises en oeuvre. On obtient par exemple des hélices, des grilles, des cages dont les unités supramoléculaires qui composent les parois sont assemblées entre elles par le ciment que forment des ions métalliques. On arrive à faire maintenant d'une manière de plus en plus contrôlée des architectures qui

sont vraiment très compliquées et que l'on n'aurait jamais pensé faire aussi simplement en mélangeant quelques produits, la plupart du temps à la température ordinaire !

Ce thème de l'auto-assemblage m'intéresse particulièrement dans le contexte actuel des nanotechnologies parce qu'il pourrait représenter dans le futur, et même déjà maintenant, une approche très différente de celle qui est pratiquée actuellement, qui est une approche fabriquatrice. On conçoit des objets de plus en plus petits, et on les fabrique, par exemple au moyen des nanolithographies. Une approche différente serait de considérer que ce n'est pas la petitesse qui compte, mais plutôt la complexité de l'objet et qu'il faut mieux travailler à faire des systèmes qui se mettent en place tout seuls. Laisser donc l'objet s'auto-fabriquer. Les grilles polymétalliques mentionnées ci-dessus, lorsqu'on les regarde simplement comme un dessin, ressemblent à un nano circuit électronique. Au moyen de l'auto organisation, on pourrait faire des objets qui ne seraient pas nécessairement les plus petits possibles mais les plus compliqués possibles. Le cerveau est un ordinateur extrêmement puissant, il n'est pas fabriqué, il se fabrique tout seul, et, en plus, ses composants ne sont pas nanos : les neurones sont relativement gros ! Le petit c'est bien, mais l'accent peut être mis aussi sur une auto organisation produisant des systèmes complexes susceptibles de s'auto assembler ensuite entre eux de façon hiérarchique selon des séquences d'organisation successives. Il y a déjà quelques cas où la mise en place d'un premier objet spontané donne naissance à un objet qui peut s'assembler avec lui-même. Par exemple des secteurs de disques se mettent ensemble pour faire un disque, ensuite, les disques s'empilent pour faire une colonne, lorsque les

¹ Membre de l'Académie des sciences, professeur au Collège de France.

² Correspondant de l'Académie des sciences, directeur de recherche au CNRS.

colonnes sont constituées, elles s'accrochent latéralement les unes aux autres pour former des fibres et ainsi de suite. Evidemment, à l'étape suivante, il faudra introduire des processus de contre-réaction, de régulation, etc.

Peut-on aller jusqu'à l'auto-reproduction des molécules ?

Plusieurs groupes de recherche s'intéressent à cette question. Il y a des débuts de réplication. C'est possible et ça devrait se faire. Mais là aussi la reconnaissance moléculaire est essentielle. Il faut que les objets se reconnaissent pour qu'ils se mettent en place, puis qu'une réaction vienne les connecter et qu'ensuite ils se détachent. C'est à ce niveau qu'il y a un problème parce que le détachement est souvent inhibé et la réaction se bloque. Mais il y a des études très intéressantes. L'auto-organisation c'est de la chimie vers les nanotechnologies, mais du côté de l'interface avec la biologie, avec la complexité des systèmes biologiques, alors que l'approche fabricatrice est plutôt du côté de la physique. Les systèmes biologiques inspirent des idées aux chimistes. Ce sont quand même d'abord des systèmes moléculaires chimiques ! Ils illustrent un certain nombre de processus et démontrent que des choses sont possibles. Leurs fonctionnalités peuvent être imitées surtout parce qu'elles ne sont pas forcément limitées à un type de molécules déterminé. On peut appeler cela de la bio inspiration. Je pense que c'est l'une des grandes motivations du chimiste de voir s'exprimer dans la biologie avec tant de succès des propriétés d'une extrême complexité dont la base est moléculaire.

La chimie supramoléculaire s'intéresse-t-elle aux catalyseurs qui jouent un si grand rôle en chimie biologique ?

C'est un point très important. La catalyse supramoléculaire est un processus en trois étapes, la première c'est la reconnaissance moléculaire entre le réactif, le catalyseur, et le substrat, donc il y a une sélection du substrat, dans la seconde le substrat une fois lié sélectivement subit les réactions induites par le catalyseur ce qui, troisième étape, donne lieu à des produits qui se détachent tandis que le catalyseur se régénère. Donc on a reconnaissance, réaction et retour du catalyseur. C'est le principe, il y a des choses qui ont été faites, mais on est encore fort loin de ce que font les enzymes ! A la limite, certains aspects de la catalyse métallo-organique peuvent être imaginés comme supramoléculaires. Par exemple, pour certains complexes de nickel qui servent à faire des polymérisations, il y a une analogie assez troublante entre la façon dont sur un ribosome les protéines se

construisent par accrochements d'aminoacides et la façon dont pour le complexe du nickel les monomères rentrent dans le catalyseur, une connexion se fait, le système se déplace, un autre monomère rentre, la connexion se fait, le système se déplace etc. Et ces catalyseurs au nickel sont extrêmement efficaces, ils sont même plus rapides que les enzymes ! Ces résultats sont indépendants de la chimie supramoléculaire, mais on retrouve trois notions : une interaction d'abord, une réaction ensuite, et une réaction qui continue à se faire dans l'état lié au substrat.

Ce domaine de recherche est-il interdisciplinaire ?

Totalement. L'approche biologique, l'approche chimique, les nanobiotechnos... s'insèrent dans un mouvement pluridisciplinaire et fédérateur. C'est l'un des caractères les plus attrayants du domaine qui fait que beaucoup de laboratoires s'y intéressent. Mais la chimie cela n'est pas que la chimie supramoléculaire !

Alors, que pensez-vous de la chimie en général ?

La chimie moléculaire c'est le tronc de l'arbre qui tient le reste, elle a encore, et pour longtemps, de beaux jours devant elle ! La synthèse chimique produisant de nouvelles molécules et de nouveaux matériaux, la découverte de nouvelles réactions sont d'une importance cruciale. On le voit dans l'enchaînement des réactions qui ont conduit dans les années 70 à un grand événement, la synthèse de la vitamine B₁₂, et aux grandes synthèses de molécules très compliquées réalisées depuis avec tout un arsenal de nouvelles méthodes très puissantes. La chimie moléculaire, synthétique, réactionnelle, reste fondamentale. On ne doit pas développer les

marges physiques ou biologiques aux dépens du centre de la chimie.

Quelle a été l'importance des méthodes d'analyse structurale dans l'évolution récente de la chimie ?

La chimie supramoléculaire a peut-être tardé à voir le jour jusqu'aux années 70, au moins en partie parce qu'il n'y avait pas de méthodologies physiques assez puissantes pour étudier ce type de produits complexes. Les progrès énormes de la résonance magnétique nucléaire, de la résolution des structures cristallines par la diffraction des rayons X, des différentes méthodes de spectrométrie de masse, l'analyse chromatographique,... ont été des facteurs majeurs dans le développement de la chimie supramoléculaire.

Que sera la chimie supramoléculaire du futur ?

Il y a une évolution qui m'intrigue et m'intéresse beaucoup. La chimie supramoléculaire est donc basée sur des interactions faibles entre les composants moléculaires de l'objet supramoléculaire. Il en résulte que l'assemblage est labile : les composants se détachent, se remettent en place, et ainsi de suite. Dans les conditions normales de température et de pression les molécules s'accrochent entre elles mais elles peuvent s'échanger : le système est dynamique. D'où des développements récents qui sont conceptuellement un peu choquants au départ. Que se passerait-il si dans les molécules covalentes on introduisait un certain nombre de liaisons que l'on sait réversibles, par exemple des imines ? Que devient la molécule si, au lieu de la concevoir comme un objet indestructible une fois fabriqué, on la conçoit intentionnellement comme un objet contenant des liaisons réversibles qui la rendent suscep-

tible de tomber en morceaux qui ont la capacité de se recombinaison d'une manière dynamique ? Donc être constamment en renouvellement. J'appelle cela de la chimie constitutionnelle dynamique. La molécule peut se fragmenter et se ré-assembler de manières différentes en fonction des conditions du milieu, du pH, du solvant, de la teneur en eau, de la présence d'une autre espèce chimique... S'il y a une cible, on peut introduire la notion de chimie combinatoire dynamique. Au lieu de fabriquer toutes les molécules possibles d'une manière combinatoire classique, on utilise des fragments de molécules qui génèrent toutes les possibilités de combinaison, réversiblement et dynamiquement. Bien sûr, on a une « soupe » difficile à caractériser, mais on a une chimie adaptative. La chimie combinatoire est une chimie irréversible, on fabrique des molécules stables. Si par exemple la cible est une « serrure », comme dans le cas d'un récepteur biologique, la chimie combinatoire statique consiste à fabriquer un million de « clés » en espérant que l'une d'elles va s'adapter à la serrure... La chimie combinatoire dynamique ne procède pas ainsi, elle utilise des fragments de clés qui peuvent engendrer toutes les combinaisons possibles et ainsi donner accès réversiblement à toute une multitude de clés potentielles. Dans ces combinaisons l'une, peut-être, va être complémentaire de la serrure, se lier, s'amplifier par la loi d'action de masse, soit s'accrocher si le récepteur est fixé sur une surface solide pour être ainsi extraite de la « soupe ». Dans cette thématique la chimie covalente réversible et la chimie supramoléculaire se combinent pour former une chimie constitutionnelle dynamique.

Où trouver des idées nouvelles en chimie ?

En plus de l'imagination créatrice du (de la) chimiste qui reste à la source du monde de la chimie, les produits naturels apportent une richesse fantastique de diversité et de propriétés. Ils recèlent des formes structurales qui ne viendraient à l'idée d'aucun chimiste. La Nature est un réservoir de modèles moléculaires dont la diversité est issue de l'évolution sur des millions d'années. De temps en temps on découvre un produit qui est intéressant dans des buts thérapeutiques, et cela peut être le début d'une révolution comme dans le cas des antibiotiques par exemple. Ensuite les chimistes peuvent modifier les molécules actives pour les améliorer ou pour combattre des résistances. La vie de beaucoup de gens est prolongée par le traitement avec des produits comme le taxotère, issu du taxol produit naturel. La chimie des produits naturels est une ressource extraordinaire pour des activités nouvelles ■

Le renouvellement des cellules souches hématopoïétiques : nouveau très attendu



par Françoise Dieterlen-Lièvre¹

On sait, depuis la moitié du siècle dernier, que l'énorme et permanente production des cellules sanguines nécessaires à la vie des Vertébrés dérivent d'une fraction minuscule (0,007 %) des cellules de la moelle osseuse, les Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH). La grande majorité de la moelle, quant à elle, est peuplée des descendantes de ces CSH (les progéniteurs) engagées dans des voies de différenciation variées (globules rouges, globules blancs, lymphocytes, plaquettes), et plus ou moins avancées dans les étapes qui conduisent à la différenciation terminale. Grâce aux techniques de culture *in vitro*, de nombreux facteurs de croissance, dits cytokines, ont pu être identifiés, qui provoquent la multiplication et la différenciation de ces progéniteurs. Les CSH elles-mêmes sont dotées de deux propriétés essentielles qui les définissent, la capacité de s'autorenouveler et la capacité de donner naissance à toutes les catégories de cellules sanguines (pluripotentialité). Il est clair que la possibilité de disposer de quantités importantes des CSH constituerait un immense atout aussi bien sur le plan fondamental que sur le plan clinique. Il existe en effet une grande variété de leucémies dans lesquelles on s'efforce de détruire les cellules sanguines malades, éliminant en même temps les cellules normales, qu'il faut remplacer par des cellules

capables, dans le meilleur des cas, de reconstituer toute la gamme des cellules sanguines.

Or, on l'a vu plus haut, les CSH, obtenues par exemple à partir d'une biopsie de moelle osseuse ou de sang du cordon ombilical, sont en nombre infime. Jusqu'à une date récente, on ne savait pas obtenir l'amplification de ces cellules, une de leurs caractéristiques étant un contrôle strict de leur multiplication dans l'état normal suivie très rapidement de l'engagement de leur progénie dans une voie de détermination. Ce contrôle est la condition nécessaire au maintien de l'homéostasie cellulaire du sang. En effet, d'une manière générale les cellules très jeunes dans la hiérarchie de la différenciation sont celles qui échappent le plus souvent aux contrôles de croissance et deviennent cancéreuses.

Très récemment plusieurs voies ont été découvertes, qui provoquent une expansion importante de CSH, sans promouvoir leur entrée dans une voie de différenciation, ce processus appelé détermination. On sait que la multiplication, la différenciation et le maintien de l'état différencié des cellules résultent d'une manière générale d'une chaîne d'événements au cours desquels des signaux spécifiques sont transmis depuis la surface cellulaire jusqu'au noyau. Ces signaux sont émis par l'environnement, c'est-à-dire soit la matrice extracellulaire, soit d'autres cellules identiques ou dissemblables par rapport aux cellules réceptrices. Ces échanges d'informations ont lieu, sauf exception, par le biais de protéines, qui peuvent soit être sécrétées dans la matrice extracellulaire, soit rester insérées dans la membrane périphérique de la cellule productrice. Dans les deux cas ces protéines vont

se fixer sur des récepteurs intégrés dans la membrane de la cellule cible. L'activation de ces récepteurs allume dans le cytoplasme une voie transductrice du signal composée de maillons successifs (pour la plupart des protéines kinases, susceptibles de fixer ou de détacher des groupes phosphates de la molécule suivante) (fig. 1). De maillon en maillon, le signal parvient au noyau de la cellule réceptrice, où il active un ou plusieurs gènes, qui codent pour des facteurs de transcription ; ceux-ci se logent dans des complexes qui, à leur tour, activent un ou des gènes appropriés. Ces activations sont *in fine* responsables de la réponse cellulaire. Cette réponse est modulée de manière sophistiquée par 1) le fait que les facteurs de croissance, qu'ils soient solubles ou fixés dans la membrane de la cellule émettrice, appartiennent à des familles dont les membres, apparentés sur le plan moléculaire, peuvent être nombreux ; 2) qu'il existe également des familles de récepteurs qui peuvent reconnaître tous les membres, ou seulement certains, de la famille de facteurs de croissance concernée ; 3) que la transduction du signal peut éventuellement passer par plusieurs voies distinctes et que ces voies peuvent « converser » entre elles.

L'exemple de la voie Wnt

Dans les années 1980 une famille de gènes dits « int », ont été découverts pour leur implication dans le développement de la souris et dans des cancers mammaires humains et murins. En 1987 Nusse et son groupe découvrent chez la Drosophile le gène « wingless » et constatent qu'il est l'homologue des gènes de la série int, d'où le nom contracté, Wnt, adopté ensuite.

Si cette création linguistique vaut d'être rapportée, c'est qu'elle met en évidence les liens étroits entre développement, différenciation cellulaire et cancer.

En association, les groupes d'Irving Weissman et Roel Nusse viennent de découvrir l'implication de la voie de signalisation Wnt dans la capacité des CSH à se renouveler, et trouvent ainsi le moyen de dissocier le renouvellement de la différenciation. Ces chercheurs ont d'abord démontré que la surexpression de la β -caténine (fig. 1) activée [résultat d'une transfection rétrovirale] dans des CSH provoque l'expansion sans différenciation de cette population de cellules, expansion attestée par le maintien du phénotype « CSH » et par la capacité de ces cellules multipliées *in vitro* à restaurer l'hématopoïèse de souris irradiées (test classique de la fonctionnalité des CSH). Le phénotype CSH, quant à lui, se caractérise par la présence à la surface cellulaire d'un très petit nombre d'antigènes spécifiques (certains sont des récepteurs, d'autres ont une fonction inconnue) et par l'absence de tous les antigènes caractéristiques des lignées en voie de différenciation ou différenciées. Ce même phénotype spécifique a servi, avant transfection rétrovirale des cellules, à isoler les CSH par tri au cytofluorimètre. Mais un rétrovirus (et de même un vecteur qui en est dérivé) ne peut s'intégrer dans une cellule qu'au cours d'un cycle de réplication de la cellule. Or normalement les CSH n'entrent en cycle mitotique qu'en

¹ Directeur de recherche au CNRS, laboratoire d'embryologie cellulaire et moléculaire, Nogent-sur-Marne.

présence d'une combinaison de facteurs de croissance qui promeuvent en même temps la différenciation. Pour minimiser les stimuli pro-différenciateurs, ces chercheurs ont utilisé des CSH provenant de souris manipulées génétiquement, de telle sorte que leurs CSH ne répondent qu'à un seul facteur (Steel). Ils constatent alors qu'en présence d'une quantité limitante du facteur Steel les cellules transduites par la β -caténine continuent à pousser pendant au moins 8 semaines et génèrent au moins cent fois le nombre de cellules primitivement ensemencées. Ces cellules conservent la capacité de restaurer des souris irradiées, y compris lorsqu'elles sont injectées en très petit nombre [125]. La β -caténine est au coeur de la voie de transduction du signal Wnt, qui aboutit à l'expression des facteurs de transcription LEF/TCF (fig. 1). A l'aide de souris génétiquement modifiées chez lesquelles LEF/TCF induisent l'expression d'une protéine « rapporteuse » (Green-Fluorescent-Protein ou GFP), Weissman, Nusse et leurs collègues montrent que, traitées par Wnt, les CSH de ces souris expriment la GFP. Au contraire des molécules inhibitrices de la voie Wnt, telles que l'axine (fig. 1), empêchent la multiplication des CSH *in vitro* et font disparaître leur capacité de reconstituer des souris irradiées. Ces différentes expériences apportent la preuve irréfutable du rôle central de la voie Wnt dans la multiplication des CSH.

Pourquoi a-t-il été si difficile d'identifier les facteurs responsables de la multiplication des CSH ? La raison primordiale réside évidemment dans le fait que ces cellules sont très difficiles à isoler ; il faut noter que la connaissance du cocktail d'anticorps nécessaire à leur discrimination par des critères négatifs et positifs est issu de travaux considérables réalisés au cours d'une quinzaine d'années par les nombreux collaborateurs d'Irving Weissman. Dans le cas des Wnt, la difficulté vient de ce que, contrairement à d'autres facteurs de croissance, ces protéines n'avaient jamais, jusqu'à aujourd'hui, pu être isolées sous forme active. En effet bien qu'il s'agisse de protéines sécrétées, cette sécrétion est inefficace et ces molécules sont extrêmement insolubles.

La réussite du groupe de Nusse dans les aspects biochimique et moléculaire de cette recherche, en particulier l'identification du gène Wnt 3a en cause dans cette voie, repose sur l'élaboration d'anticorps dirigés contre ces molécules et sur la sélection, parmi des lignées cellulaires génétiquement modifiées pour produire Wnt, des plus efficaces d'entre elles. Grâce à cette protéine purifiée, ces chercheurs ont détecté l'importance d'une cystéine, conservée dans toutes les protéines Wnt, et modifiée par l'addition d'un résidu palmitate (palmitoylation).

Autres facteurs de croissance et facteurs de transcription impliqués dans le renouvellement des CSH.

La recherche sur Wnt3a est exemplaire par l'aspect complet de la démonstration qui dissèque tous les aspects cellulaires et moléculaires de cette voie. Il faut cependant signaler que des démonstrations plus partielles ont indiqué que plusieurs autres facteurs de croissance agissaient sur le

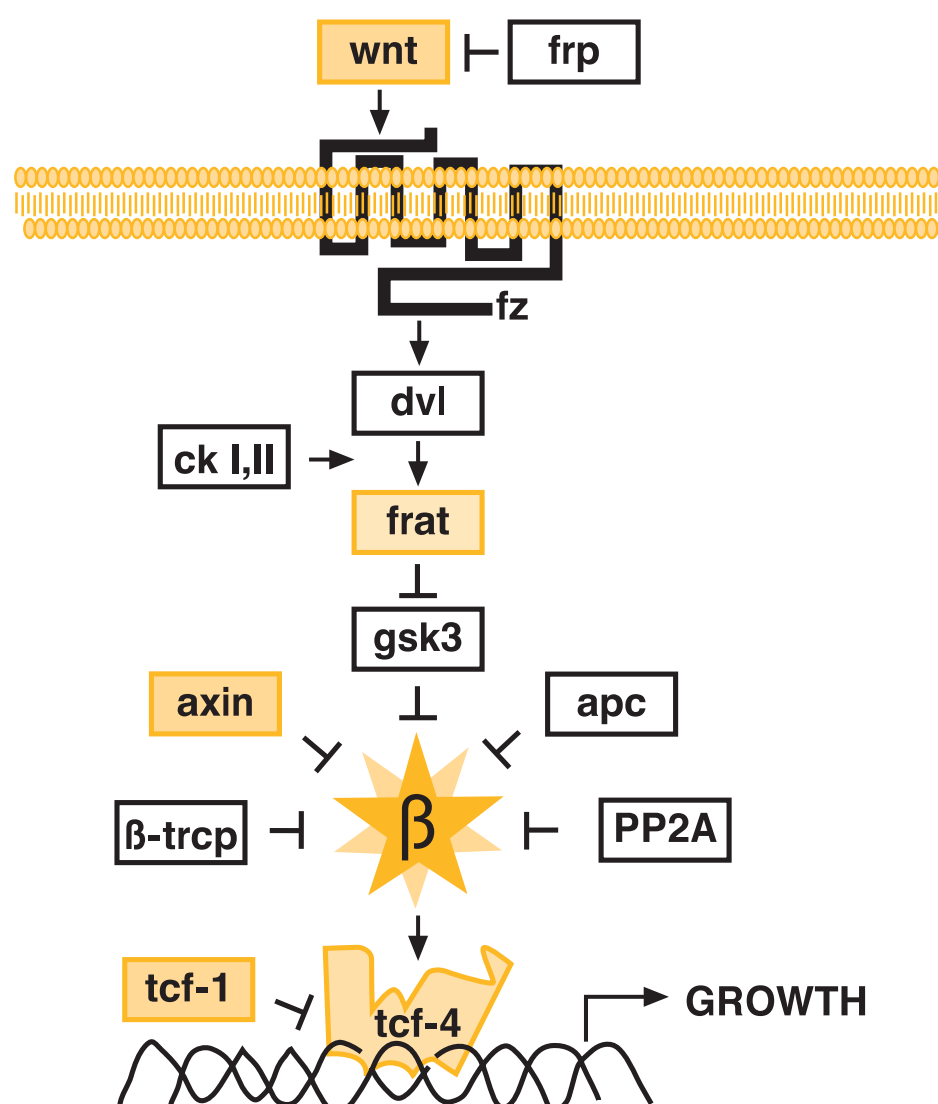
renouvellement des CSH. Ainsi les récepteurs de Notch, qui contrôlent le choix des destins cellulaires dans de nombreuses lignées, sont présents sur les CSH murines et l'expression constitutive de Notch immortalise des lignées cytokine-dépendantes. Un traitement par Sonic hedgehog (Shh) induit l'expansion de cellules pluripotentes humaines capables de repeupler des souris immunodéficientes. En sens inverse, Noggin, un inhibiteur spécifique de BMP-4 (Bone Morphogenetic Protein 4) inhibe la prolifération induite par Shh.

L'acide tout-trans rétinoïque (ATRA), un agoniste de l'acide rétinoïque, qui induit la différenciation terminale des promyélocytes malins et constitue à l'heure actuelle un traitement efficace de la leucémie myéloïde aiguë, améliore le maintien et l'autorenouvellement des CSH. En ce qui concerne les facteurs de transcription, l'expression de HOXB4 est un agent d'expansion très puissant des CSH en culture à court terme (leur nombre est multiplié par 1000, comparé à la culture témoin). Enfin le proto-oncogène Bmi-1 (un répresseur transcriptionnel qui régule les gènes de croissance et de différenciation cellulaire) apparaît indispensable au renouvellement à vie des CSH, puisque des souris Bmi-1^{-/-} perdent leurs CSH peu de temps après la naissance et que les cellules Bmi-1^{-/-} obtenues à partir du foie fœtal ou de la jeune moelle osseuse participent très provisoirement à la reconstitution de souris irradiées.

En conclusion, à la question du renouvellement des cellules souches, longtemps restée complètement opaque, malgré l'émergence il y a quelques cinquante ans d'une appréhension entièrement nouvelle de l'hématologie, des réponses précises, sophistiquées et plurielles sont en voie de développement. Non seulement on peut en attendre une révolution dans le traitement des maladies sanguines mais, au delà, dans la compréhension des règles qui régissent le maintien et le renouvellement des cellules souches d'autres tissus. En effet les méthodes, développées pour le système sanguin, servent aujourd'hui de modèles dans ces recherches relativement récentes dont on espère tant ■

Figure 1 : La voie de signalisation Wnt.

Parmi les différentes molécules, sont indiquées en grisé celles qui apparaissent dans le texte, notamment la β -caténine (β) qui constitue un carrefour important. On notera le récepteur frizzled (fz) à sept domaines transmembranaires, l'axine qui bloque l'effet de la β -caténine et les facteurs de transcription LEF/TCF qui représentent l'étape ultime de la voie de signalisation Wnt. Le sigle "apc" désigne une protéine dont la mutation est responsable de l'adénomatose polypoïde du colon, illustrant les relations moléculaires entre renouvellement et différenciation cellulaires et tumorigénèse. Le signe \perp indique un effet négatif. Pour plus de détails et la signification des autres abréviations se reporter à l'article de P. Polakis, *Genes and Development*, 2000, 14 : 1837-1851, auquel cette figure est empruntée.





par Alain Aspect ¹

Le à laser atomes

Les lasers sont partout : lecteurs de codes barres aux caisses des supermarchés, lecteurs de disques compacts, instruments de relevé topographique, réseaux de télécommunications à haut débit par fibres optiques (autoroutes de l'information), bistouris sans contact, découpe de tissus, détection de polluants atmosphériques, les applications des lasers sont innombrables. Pourtant, les physiciens qui inventèrent le laser au début des années 1960 étaient bien loin de se douter que la lumière radicalement nouvelle qu'ils apprenaient à produire serait un jour autre chose qu'un objet d'études fascinant. Mais ils savaient en quoi cette lumière laser était radicalement nouvelle. La lumière émise par les sources classiques (lampes à incandescence ou à décharge) est composée de photons tous différents par leur direction d'émission, leur longueur d'onde (c'est à dire leur couleur), leur polarisation, la phase de l'oscillation qui leur est associée. C'est parce qu'elle est composée de photons différents et indépendants que la lumière classique a un caractère fondamentalement désordonné, incohérent. Au contraire, dans un faisceau laser, tous les photons se propagent suivant la même direction, ils ont la même polarisation, la même longueur d'onde, et vibrent exactement avec la même phase, en synchronisation parfaite. Ils sont tous décrits par la même onde électromagnétique, le même mode de rayonnement. Cette lumière formée de photons strictement identiques est fondamentalement ordonnée, cohérente. C'est pourquoi on peut la concentrer sur une taille inférieure au millième de millimètre, et ainsi, avec quelques milliwatts de lumière seulement, écrire ou lire des informations sur un disque compact avec une densité de plusieurs dizaines de mégabits par centimètre carré, ou bien transmettre des débits d'information de plus de mille gigabits par seconde dans une fibre optique dont le cœur a

un diamètre de quelques millièmes de millimètre seulement (un mégabit représente un million d'unités élémentaires d'information, et un gigabit en vaut un milliard).

Une telle concentration associée à une cohérence parfaite, possible pour les photons, a-t-elle un équivalent pour des particules matérielles, par exemple les atomes ou les molécules ? Cette question avait reçu une réponse positive dès 1924, bien avant l'invention du laser. C'est Einstein qui avait répondu par avance, après avoir pris connaissance d'un calcul du jeune physicien indien Bose montrant comment il était possible de retrouver la loi de Planck du rayonnement thermique (une des grandes énigmes de la physique classique qui venait juste d'être résolue), par un raisonnement élémentaire de physique statistique incorporant une hypothèse révolutionnaire : deux photons de même longueur d'onde doivent être considérés comme deux particules strictement identiques, indiscernables, de telle sorte que les deux situations où on permute les deux photons sont strictement identiques, et ne doivent être comptées qu'une seule fois dans un dénombrement statistique. Il n'en est pas ainsi avec des objets classiques, et par exemple deux boules de billard, aussi semblables soient-elles, peuvent toujours être distinguées, et il y a deux façons différentes de les ranger dans deux boîtes distinctes : la situation où les deux boules doivent être réparties entre deux boîtes distinctes doit donc être comptée deux fois dans un dénombrement statistique. C'est la propriété d'indiscernabilité fondamentale des photons qui avait permis à Bose de retrouver la distribution du rayonnement ther-

mique, c'est à dire la répartition des photons dans le spectre. Mais ce calcul statistique ne remettait pas en cause l'incohérence du rayonnement thermique, quelle que soit la température. Au contraire, appliquant un raisonnement analogue à des particules matérielles supposées strictement indiscernables, Einstein trouva un résultat complètement inattendu : au dessous d'une certaine température, une fraction importante des particules devraient « condenser » dans un état (quantique) unique, identique pour toutes les particules, et présentant donc des propriétés de cohérence inimaginables pour des particules matérielles. Quelque peu sceptique sur la portée de son calcul (« La théorie est jolie, mais quelle vérité y a-t-il là dedans ? » écrivait-il à Ehrenfest), Einstein n'avait guère envisagé la possibilité d'observer un tel phénomène dans la nature, et c'est Fritz London qui devait le premier émettre l'hypothèse, en 1937, que la propriété extraordinaire de superfluidité de l'hélium liquide (l'aptitude à s'écouler sans aucune viscosité) pouvait s'interpréter comme la conséquence de la cohérence associée à une condensation de Bose-Einstein des atomes d'hélium, portés à une température de l'ordre de $-271\text{ }^{\circ}\text{C}$, très exactement à $2,17$ degrés au dessus du zéro absolu (on dit que la température absolue vaut alors $2,17$ Kelvin). Après bien des controverses, les physiciens de l'hélium superfluide se convainquirent de la justesse de cette interprétation du phénomène de superfluidité, incompréhensible autrement. Mais, dans l'hélium liquide, le phénomène de condensation de Bose-Einstein est fortement perturbé par les fortes interactions qui existent au sein du liquide entre des atomes d'hélium très pro-

ches les uns des autres, quasiment au contact. C'est ce qui rend cette physique si complexe, comme en témoignent de nombreux prix Nobel attribués (en 2003 encore) à des physiciens ayant permis de progresser dans sa compréhension.

Pour observer la condensation de Bose-Einstein dans toute sa pureté, telle qu'elle résulte du calcul originel d'Einstein, il faudrait que les atomes restent éloignés les uns des autres, à des distances suffisamment grandes (des centaines de nanomètres – un nanomètre est un milliardième de mètre) pour que les interactions usuelles soient négligeables. Cette situation est celle qui prévaut dans les gaz, mais le calcul d'Einstein montre que pour obtenir une condensation quantique dans l'état gazeux il faudrait atteindre des températures beaucoup plus basses, non pas de 2 Kelvin comme dans le cas de l'hélium liquide superfluide, mais un million de fois plus basses (un million de fois plus proches du zéro absolu) : on parle alors de microKelvin (un microKelvin est un millionième de Kelvin). Aucun physicien raisonnable n'aurait cru de telles températures accessibles, jusqu'à ce que soient développées, dans les années 1980, les méthodes de refroidissement d'atomes par laser (couronnées par le prix Nobel de physique 1997 attribué à Claude Cohen-Tannoudji, conjointement avec William Phillips et Steven Chu). Les températures accessibles par ces méthodes, de quelques dizaines de microKelvin dans les conditions de densité requises, n'étaient pas tout à fait assez basses pour atteindre la condensation de Bose-Einstein. Mais le but était si proche, que les résultats obtenus vers la fin des années 1980 stimulèrent des

³ Membre de l'Académie des sciences, directeur de recherche au CNRS, professeur à l'École polytechnique.

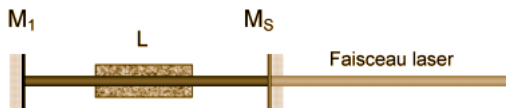
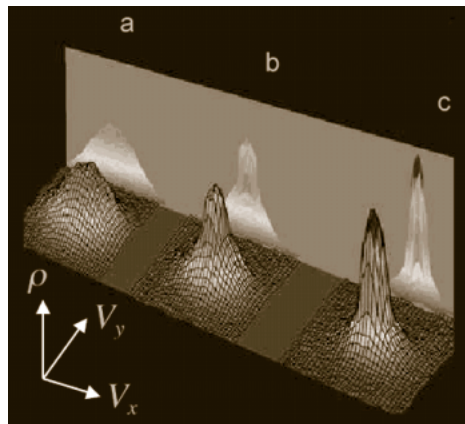


Figure 1 : Laser à photons. Un milieu laser, placé entre deux miroirs M_1 et M_s se faisant face, permet une accumulation de photons rebondissant entre les deux miroirs, tous dans le même mode du rayonnement symbolisé par

Figure 2 : Condensat de Bose-Einstein. La figure montre la distribution des vitesses suivant deux axes, pour un gaz ultra froid non condensé, partiellement condensé, presque totalement condensé (de gauche à droite). Dans le cas non condensé (a), la distribution des vitesses suit une loi gaussienne, caractéristique d'un gaz thermique de température 200 nanoKelvins (200 milliardièmes de degré au dessus du zéro absolu). A 150 nanoKelvin (b), on voit apparaître dans la distribution de vitesses un pic associé aux atomes condensés dans l'état (quantique) fondamental du piège magnétique qui empêche les atomes de tomber. A 100 nanoKelvin (c) presque tous les atomes sont dans la fraction condensée. La situation est alors analogue au cas d'un laser à photons (fig. 1) où le miroir M_s serait parfaitement réfléchissant et ne laisserait échapper aucun photon, l'analogue des atomes condensés étant constitué par les photons aux propriétés identiques, mutuellement cohérents, piégés entre les deux miroirs (document Institut d'Optique).



le pinceau gris foncé : ils ont tous la même direction de propagation perpendiculaire aux miroirs, la même longueur d'onde, la même phase. Le miroir M_s semi réfléchissant laisse sortir une faible fraction des photons qui forment le faisceau laser se propageant vers la droite, parfaitement directif, monochromatique, cohérent.

Ce sont ces propriétés de directivité et de cohérence qui permettent de concentrer sur la lune les faisceaux laser que l'on voit ci-dessous en sortie des télescopes de l'observatoire de la côte d'azur. En capturant les photons réfléchis, on peut mesurer la distance terre lune au centimètre près, et étudier ainsi les petites irrégularités du mouvement (document OCA).

peut réaliser en coupant brutalement le piège confinant les atomes, puis en partageant et en recombinaison la boule d'atomes condensés en chute libre.

La condensation des atomes dans l'état fondamental du piège qui les confine, évoque incontestablement la condensation des photons dans le même mode d'une cavité laser, constituée par exemple de deux miroirs se faisant face entre lesquels les photons rebondissent sans pouvoir s'échapper (fig. 1). Mais les lasers seraient de peu d'utilité si on ne pouvait pas extraire de la cavité un pinceau de photons cohérents dont le parallélisme est si spectaculaire et si utile, et si la seule possibilité était de retirer brutalement un miroir pour laisser s'échapper un paquet de photons. En fait, dans la plupart des lasers à photons, l'un des deux miroirs de la cavité ne réfléchit qu'une partie des photons, en laissant échapper les autres vers l'extérieur, et produisant ainsi le faisceau de lumière laser à la base de la plupart

Figure 3 : Laser à atomes. A partir d'un condensat de Bose-Einstein gazeux piégé, visible en haut de la figure, on laisse échapper progressivement les atomes, à l'aide d'une onde radiofréquence qui joue un rôle analogue au miroir semi transparent M_s de la figure 1. Les atomes tombent alors, sous l'effet de la gravité, en un mince pinceau d'atomes tous décrits par la même onde de matière (onde de de Broglie) cohérente : on a un laser à atomes (document Institut d'Optique).



des applications (fig. 1). C'est en suivant une idée analogue qu'il a été possible d'obtenir un véritable laser à atomes. Pour faire échapper les atomes hors du piège magnétique qui les confine, on peut appliquer une onde radiofréquence qui va provoquer le basculement du spin et donc du moment magnétique atomique, sorte de petit aimant qui permettait à l'atome d'être retenu dans un piège magnétique. Après un basculement qui rend son moment magnétique perpendiculaire au champ magnétique, l'atome ne ressent plus le champ magnétique de piégeage, et il se met à tomber librement sous l'effet de la pesanteur. On peut choisir une onde radiofréquence suffisamment peu intense pour n'extraire qu'une faible fraction des atomes à la fois. On obtient alors un long et fin pinceau d'atomes qui tombent sous l'effet de la pesanteur (fig. 3), analogue au pinceau des photons émis par un laser. On a pu vérifier que tous les atomes de ce faisceau sont vraiment décrits par la même onde de matière, ce qui justifie pleinement le terme de laser à atomes.

Ce laser à atomes souffre encore d'un défaut : on ne sait pas renouveler les atomes du condensat au fur et à mesure que les atomes du laser s'échappent, de sorte qu'après quelques secondes le condensat est complètement vidé, et le laser à atomes s'arrête. Pour obtenir à nouveau un faisceau laser à atomes, il faut préparer un nouveau condensat de Bose Einstein, puis appliquer l'onde radiofréquence permettant d'extraire les atomes. Ceci évoque le premier laser à rubis de Maiman (1960), qui n'émettait que de brèves impulsions lumineuses car il s'arrêtait lorsque tous les photons qui pouvaient être extraits du cristal de rubis avaient été émis. L'effet laser ne pouvait être obtenu à nouveau qu'après un nouveau cycle de pompage optique du cristal de rubis par une lampe flash. Dans le cas du laser à photons, il ne fallut attendre que quelques mois pour voir apparaître le laser à hélium-néon, où un pompage constant permettait d'éviter l'arrêt de

l'émission laser : le laser continu était né. Dans le cas du laser à atomes, le passage au laser continu reste à accomplir, et si plusieurs stratégies sont à l'étude dans les laboratoires, on ne sait pas si l'une d'entre elles est proche de déboucher.

Faut-il en conclure que nous sommes encore très loin des applications ? Rien de moins sûr. L'histoire des lasers à photons nous montre que les lasers en impulsion comme celui de Maiman ont eu, et continuent à avoir, de nombreuses applications. Il n'est guère douteux qu'un laser à atomes, même n'émettant que des impulsions, trouverait de nombreuses applications, à condition que sa mise en œuvre soit moins lourde que dans les premières expériences dont la complexité est extrême. De ce point de vue, l'obtention récente de condensats de Bose-Einstein sur des « puces atomiques » réalisées avec les méthodes de la microélectronique, ouvre des perspectives intéressantes de simplification. On commence à penser à appliquer ces résultats aux interféromètres atomiques, dont la technologie sera sans doute bouleversée par les lasers à atomes. Or ces interféromètres atomiques ont des sensibilités sans précédent aux effets inertiels et gravitationnels, ce qui fait rêver tant les physiciens que les ingénieurs. Les premiers aimeraient tester des effets subtils de relativité générale, tandis que les seconds cherchent à développer des instruments toujours plus sensibles de navigation inertielle pour les avions ou les navires, ou des gravimètres permettant de cartographier le sous-sol à partir de la détection des petites variations de pesanteur. On sait combien la futurologie est une science inexacte, et le seul pari que l'on puisse prendre sans trop de risque est que les applications les plus importantes du laser à atomes n'ont sans doute pas été encore imaginées. Paraphrasant une phrase que l'on dit avoir été prononcée vers 1970 par Arthur Schawlow, l'un des inventeurs du laser à photons, nous concluons donc prudemment que « le laser à atomes est une merveilleuse solution à la recherche de problèmes à résoudre... » ■

Le cerveau de l'enfant dans la petite enfance et les troubles de son développement¹

Par
Jean-Didier Vincent²

Connaître le développement normal du jeune enfant et le comparer au développement spécifique des individus atteints de dysfonctionnements dans les domaines cognitif, perceptif, psychomoteur et social permet non seulement de mieux comprendre la genèse de ces troubles, mais d'envisager des stratégies éducatives adaptées. L'autisme ne résume pas à lui seul l'ensemble des pathologies, mais n'en demeure pas moins le paradigme le plus représentatif; une large partie de la séance lui a été consacrée.

Denis Le Bihan, dans son introduction, a montré l'importance des nouvelles techniques d'imagerie cérébrale qui utilisent la tomographie d'émission de positrons (TEP) et la résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) pour identifier les structures cérébrales activées lors de la mise en place des processus cognitifs en cours de l'ontogenèse. Les très jeunes enfants commencent à acquérir leur langue natale dès le premier âge. La région du cortex temporal supérieur gauche d'un bébé de trois mois est différenciellement activée par l'audition d'un discours et ne réagit pas lorsque celui-ci est inversé (Lucie Hertz-Pannier). Les précurseurs du langage cortical adulte sont déjà à l'œuvre bien avant l'apparition d'une production langagière chez l'enfant.

L'observation du comportement d'un nouveau-né indique que celui-ci est capable de reconnaître la voix de sa mère par rapport à celle d'une étrangère. Un procédé qui permet de mesurer l'intérêt de l'enfant pour un stimulus repose sur la succion non-nutritive d'une tétine vide reliée à un dispositif d'enregistrement. Emmanuel Dupoux rapporte que le bébé utilise l'intonation de la voix comme indice de reconnaissance; il est capable de déterminer si un énoncé n'est pas correct, inversé par exemple. Comme le remarque Marc Jeannerod (*In Le Cerveau intime*, Odile Jacob ed. 2002), cela ne signifie pas évidemment que le cerveau possède une quelconque connaissance linguistique; cela signifie qu'il dispose en naissant d'un « organe » prêt à fonctionner pour reconnaître les sons du langage et pour leur appliquer un certain nombre de règles élémentaires. L'imagerie confirme que d'importantes lésions précoces de régions cérébrales à compétence linguistique peuvent être compensées sur le plan fonctionnel grâce à la remarquable plasticité du cerveau dans la première enfance.

Cette plasticité repose sur un certain nombre de mécanismes cellulaires et moléculaires qui relèvent d'interactions constantes entre le programme génétique et les influences épigénétiques. Ces interactions s'expriment au cours de la migration des neurones et lors de la neurogenèse tardive. Philippe Evrard examine les systèmes de signalisation et de régulation basés au site NMDA (N-méthyl-D-aspartate) qui ont un rôle morphogénétique crucial et interviennent dans la mémoire à long terme. Les augmentations anormales du flux calcique au site NMDA sont aussi à l'origine de cascades pathogènes susceptibles de nuire à l'équipement cérébral. Ces augmentations anormales du flux calcique peuvent être dues à des agressions aiguës ou faire suite à un accroissement du bruit de fond exciteur. Ces données sur les interactions entre les déterminants génétiques et épigénétiques au

cours du développement cérébral normal et pathologique ont deux importantes applications. Elles permettent (1) de fonder la prévention et la neuroprotection; (2) de discuter les interactions des facteurs d'environnement et des facteurs innés au cours des apprentissages.

Tous ces travaux qu'ils soient d'ordre comportemental ou moléculaire insistent sur l'importance des phénomènes précoces et l'étonnante plasticité précoce du cerveau dans l'acquisition des compétences de l'individu. Ces observations rejoignent les conclusions du rapport de l'Académie nationale de médecine sur la santé mentale de l'enfant de la maternelle à la fin de l'école élémentaire. Celles-ci, présentées par Maurice Tubiana, dégagent l'importance de la contribution scolaire au développement psychique de l'enfant et celle de l'éducation à la santé. L'école se doit également de contribuer à la détection des anomalies du développement physique, mental, intellectuel et à celle des troubles sensoriels et psychomoteurs jusque-là méconnus. Des mesures concrètes sont proposées.

Parmi les troubles sensoriels majeurs pouvant gravement perturber le développement de l'enfant, les surdités héréditaires sont certainement au premier plan. Christine Petit présente le résultat des travaux de son groupe qui offrent le panorama actuel le plus complet sur les anomalies génétiques impliquées dans les troubles du développement de l'oreille interne.

Vu sous l'angle génétique, l'autisme infantile est probablement l'ensemble psychopathologique dans lequel on dispose de plus de données. Monica Zilbovicius dans cette perspective organiciste de l'affection, rapporte les données obtenues grâce à l'imagerie cérébrale. Les études classiques n'ont pas permis la mise en évidence d'anomalies cérébrales liées de façon spécifique à l'autisme. Cependant, très récemment, une nouvelle méthode d'analyse statistique des images IRM a

permis de mettre en évidence, chez des enfants autistes, une diminution bilatérale de la substance grise localisée dans la région temporale supérieure. Chez l'adulte, les études d'activation ont montré que les sujets autistes activaient lors de tâches spécifiques, des réseaux corticaux différents de ceux des sujets contrôles. Ces réseaux relient notamment le cortex frontal et temporal, l'amygdale et l'hippocampe. Chez l'enfant autiste en âge scolaire, deux études indépendantes ont mis en évidence une diminution bilatérale au repos du débit sanguin cérébral au niveau des régions temporales supérieures. De plus, des lésions temporales ont été décrites chez des enfants présentant un autisme secondaire à une pathologie neurologique. Ainsi, les résultats obtenus avec les méthodes récentes d'imagerie anatomique et fonctionnelle suggèrent que l'autisme infantile s'accompagne d'une anomalie des régions temporales supérieures.

Jacques Hochman en considérant le point de vue du clinicien vient très opportunément rappeler que l'autisme est un cadre extrêmement hétérogène, aussi bien sur le plan de la symptomatologie que sur ceux du contexte étiologique et de la gravité évolutive. Dans cette perspective, les dimensions sociales et émotionnelles sont soulignées dans les conclusions par Jean-Didier Vincent ■

¹ Une séance commune de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de médecine consacrée au développement du cerveau dans la petite enfance et à ses pathologies s'est tenue à l'Académie nationale de médecine le jeudi 13 novembre 2003 sous la responsabilité de Jean-Didier Vincent, Denis Le Bihan et Michel Arthuis, Jacques-Louis Binet, Marc Jeannerod, Nicole Le Douarin.

² Membre de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de médecine.

Alimentation

Nutrition humaine¹

Par **Pierre Louisot**²

Toute approche des problèmes d'alimentation et de nutrition humaine fait apparaître d'emblée la complexité du sujet et le règne du multifactoriel.

L'obésité, un des thèmes majeurs de la journée, révèle une extrême diversité d'approches. A côté des aspects intéressants directement les régulations métaboliques, les données comportementales, les déterminants socioéconomiques et culturels, les connaissances les plus récentes touchent le domaine génétique. Nos ancêtres ont beaucoup apprécié, et ont survécu, grâce à la sélection d'un « génotype économe » ou « génotype d'épargne », en réaction à l'efficace pression de sélection darwinienne répondant à la fréquence et à l'importance des famines d'autrefois. L'abondance alimentaire d'aujourd'hui, au moins pour certains, associée à la quasi-inertie physique de nos contemporains les mieux satisfaits, n'a plus rien à voir avec les situations antérieures. Pour compléter l'ambiance, des mécanismes épigénétiques modulent probablement les processus de différenciation et de programmation des grandes voies métaboliques au niveau de nos organes. S'y ajoutent encore des effets transgénérationnels, des modifications épigénétiques au niveau de transposons pouvant être transmises aux générations suivantes. L'épidémie

actuelle d'obésité vient donc de loin, et nos comportements modernes exploitent physiologiquement, mais malencontreusement, ce passé génétiquement correct » de haute époque!

Peut-on, par des interventions alimentaires ciblées, corriger nos erreurs. L'affaire est conceptuellement délicate. Le « pervers métabolique », ce que nous sommes tous un peu, adorerait voir son avenir nutritionnel définitivement bien établi par la prise quotidienne d'un ingrédient miracle, en laissant aller le reste au gré de sa gourmandise, bien entendu. La réussite de SUVIMAX est là pour nous plaire comme pour nous inquiéter. Si le bilan est globalement positif dans les domaines qui ont été évoqués, il faut bien faire comprendre au public que la « pilule » utilisée n'était dans cette affaire qu'une facilité méthodologique - et non une fin en soi - pour l'inciter à des comportements nouveaux, par exemple l'augmentation opportune de sa consommation en fruits et légumes. Mais le pervers est résistant et les efforts de communication qui devront suivre cette étude emblématique seront certainement décisifs pour promouvoir une inflexion alimentaire utile.

Dans le même esprit, le Programme National Nutrition Santé prend toute sa valeur. Pour être efficace, il doit mobiliser non seulement l'ensemble des acteurs traditionnels de la chaîne alimentaire (producteurs, transformateurs, distributeurs, consommateurs) mais aussi les organismes

responsables de la santé publique, les politiques, les médias, l'éducation nationale, etc... en somme tout un monde qui n'a pas spécialement pour habitude de travailler en coordination parfaite. Il est malheureusement vrai qu'actuellement, pour une large part, la communication médiatique usuelle en nutrition humaine consiste souvent à dire n'importe quoi à propos de n'importe quoi. Et quoiqu'on en pense, la faute n'en incombe pas majoritairement aux professionnels, qui ont somme toute intérêt à garder leurs clients en vie, et si possible contents et en bonne santé, mais plutôt à ce monde informel des « gourous nutritionnels » qui, en dehors de toute preuve scientifique, suggèrent, recommandent, appâtent, dénoncent, interdisent ou menacent le bon peuple des pires repréailles métaboliques s'il s'écarter de la voie tracée par leur recette miracle! Il reste vraiment beaucoup à faire.

Mais voici venu le temps des Organismes Génétiquement Modifiés. Les premiers OGM sont nés dans la résistance aux insectes et la tolérance aux herbicides, propriétés qui n'intéressent absolument pas les consommateurs. Leur début de carrière fut donc douloureux, d'autant qu'ils ont été principalement conçus dans l'industrie, ce qui ne pardonne pas, au moins pour des yeux non scientifiques légèrement teintés d'angélisme. Les seconds, ceux qui nous préoccupent aujourd'hui, semblent plus difficiles à généraliser. Ils se proposent de modifier la composition des plantes en macro- ou micronutriments. L'idée est intéressante sur le plan qualitatif ou quantitatif, ou les deux, mais sa mise en œuvre nécessite un très important travail de recherche et plus encore de développement. Les OGM ont en définitive assez bien résisté à la bataille scientifique : ayant accepté sans difficulté la génétique imprécise

d'autrefois, nous avons eu un peu plus de mal à accepter la génétique précise de notre époque, mais ce n'est pas très grave. Beaucoup n'ont jamais su, ou ont oublié, que le code génétique, fondement de toute l'affaire, est universel. A l'opposé, sur le plan médiatico - profane, c'est chez nous un désastre. Inutiles pour les uns, dangereux voire mortels pour les autres - alors qu'aucun OGM n'a encore jamais tué personne - ils sont malheureusement, dans nos pays, laissés aux mains d'interventionnistes délicieux qui se chargent avec succès de leur dépistage et de leur extermination. Mais le monde va, et ira, de plus en plus sans nous : il est à peu près certain que nous ne mangerons pas nos propres OGM, mais il est non moins certain que nous avons mangé, nous mangeons et nous mangerons les OGM des autres. A l'issue de cette journée studieuse, je souhaite surtout que l'on reste dans une vision résolument optimiste. Malgré les aléas génétiques, les incertitudes scientifiques, les tempêtes médiatiques et bien d'autres choses encore, la nutrition humaine reste un phénomène métabolique joyeux, convivial, réconfortant. Un bon repas, de préférence équilibré et savamment dilué, suivi ce qui serait mieux d'un peu d'exercice, demeure pour beaucoup le plus subtil des réconforts, plus encore lorsqu'avec l'âge, tout le reste est progressivement tombé en désuétude!

¹ Conclusions de Pierre Louisot. Séance commune Académie des sciences et Académie d'agriculture de France qui s'est tenue le 5 novembre 2003 à l'Académie d'agriculture de France, avec la collaboration de Claudine Junien (professeur, CHU Necker Enfants malades, Paris), Bernard Guy-Grand (professeur, CHU, Hôtel-Dieu, Paris), Serge Hercberg (directeur de recherche, INSERM, Paris), Gérard Pascal (directeur de recherche, INRA, Paris), Arnaud Basdevant (professeur, CHU Hôtel-Dieu, Paris).

² Membre de l'Académie d'agriculture, professeur, CHU de Lyon-Sud.

Homage à Jozef Stefaan Schell

Par Alain Pompidou¹

Jozef Stefaan Schell, directeur du département d'amélioration des plantes à l'Université de Cologne et titulaire de la chaire de biologie moléculaire des plantes au Collège de France, fut un biologiste belge (il est né à Anvers), d'une stature scientifique internationale.

Il est aujourd'hui considéré comme l'un des meilleurs, voire le meilleur spécialiste mondial de la biologie moléculaire des plantes à laquelle il a fait réaliser, dans cette dernière décennie, des progrès considérables.

En 1980, il fait avec ses collaborateurs une découverte majeure, qui a permis d'étendre les techniques du génie génétique au règne végétal. Utilisant un élément chromosomique transférable (plasmide), issu d'une bactérie responsable d'une maladie appelée "gale du collet" (forme de tumorigénése des tissus végétaux), ils sont parvenus à remplacer les gènes de tumorigénése par des gènes inoffensifs pour l'hôte végétal, mais capables de faire apparaître chez la plante des propriétés recherchées par les horticulteurs. Depuis lors, le procédé Schell de transfert plasmidique a été utilisé mondialement. Des milliers de variétés de plantes aux propriétés nouvelles ont été ainsi obtenues par transgénèse, ce qui a ouvert des perspectives multiples à l'horticulture, à l'agriculture et aux biotechnologies.

Les conséquences de ces travaux ont porté sur l'élucidation des mécanismes moléculaires de la tumorigénése végétale et l'étude du contrôle exercé par les gènes sur la physiologie générale des plantes (exemple : contrôle du stockage des protéines dans les graines, contrôle de la croissance tridimensionnelle des végétaux supérieurs, étude de la biosynthèse des pigments etc...).

Membre de diverses académies et de très nombreuses sociétés

savantes Jozef Stefaan Schell a obtenu un grand nombre de distinctions internationales, parmi lesquelles nous citerons : le prix Wolf, le prix d'Australie, le prix Charles Leopold Mayer de l'Académie des sciences (1990), la médaille d'or Hansen, la médaille Feodor Lynen, la grande médaille de l'Académie des sciences. Grand admirateur et ami de la France, il professait au Collège de France tout en menant de front ses recherches à l'université de Cologne. Toujours à l'écoute, passionné par l'évolution des connaissances scientifiques, Jozef Stefaan Schell, accompagné jusqu'au bout par son épouse, a fait preuve de ténacité et de détermination.

Membre du Conseil scientifique de la Fondation Bettencourt Schueller il a contribué à maintenir l'excellence de choix de cette Fondation.

Animé d'une modestie naturelle qu'il a sans doute puisée dans l'observation de la nature, il laisse derrière lui une image que l'on n'oubliera pas, celle qui traduit le talent et le courage ■

Conciliation

Par Édouard Brézin¹

Inutile de chercher, le mot n'existe pas. Mon dictionnaire anglais ne connaît pas non plus "Conciliation", le titre qu'a donné à son essai sur l'unité de la connaissance Edward Wilson, professeur émérite au Département de Biologie de Harvard, qui le définit comme "Interlocking of causal explanation across disciplines". La fragmentation du savoir n'est en effet qu'une nécessité pratique induite par la conduite du travail de recherche. Or l'interdépendance des diverses sciences est plus évidente que jamais, et notre curiosité pour les apports de la science ne s'arrête

évidemment pas aux frontières de nos spécialités propres.

Pour comprendre les enjeux de la science contemporaine, pour tenter d'explicitier les questions ouvertes auxquelles la science sera peut-être bientôt en mesure d'apporter une réponse, nous avons demandé à une série de scientifiques éminents de nous livrer leur vision actuelle. En termes compréhensibles par des auditeurs munis pour seul bagage de leur écoute attentive, ces conférences auront lieu au rythme d'environ une toutes les trois semaines. Elles auront une durée de 50 minutes, avec 50 autres minutes de réponses aux questions ; ouvertes au public, elles commenceront à 17 heures.

La série est intitulée "Les défis scientifiques du XXI^{ème} siècle" et les huit premières séances ont été programmées à partir de janvier 2004. La série suivante est également fixée, mais les horaires et les titres manquants seront communiqués ultérieurement :

- 20 janvier Philippe Kourilsky
Maladies infectieuses et pays en développement : l'éthique face à la misère
- 17 février Pierre-Gilles de Gennes
Tribulations des inventeurs
- 16 mars Jean-Claude Lehmann
Verre et produits verriers d'hier d'aujourd'hui et de demain
- 30 mars Gilles Kahn
Perspectives de recherche dans les sciences et technologies de l'information et de la communication
- 4 mai Thibault Damour
Espace, Temps, Matière et Cosmos
- 18 mai Alain Fischer
Combattre l'ennemi, rien que l'ennemi, l'impossible tâche du système immunitaire
- 8 juin Claude Allègre
La formation de la terre
- 29 juin Christine Petit
De la génétique des maladies à la physiologie cellulaire : rupture ou continuité ?

Série suivante :

- R. Douce
Impact du stress hydrique sur le rendement des plantes cultivées
- P. Joliot
Bioénergétique, processus photosynthétiques
- D. Louvard
Stratégies diagnostiques et thérapeutiques innovantes
- JP. Changeux, A. Connes, F. Jacob, Y. Meyer, J.-L. Puget, ... ■

Carnet

Paul-André Meyer, (21 août 1934-30 janvier 2003) Né en 1934, entré à l'École Normale Supérieure en 1954, Docteur ès sciences en 1960, Paul-André Meyer est l'un des fondateurs de l'école française des probabilités. Il a développé des travaux fondamentaux liant théorie du potentiel et des probabilités, objet de son livre : "Probabilités et Potentiel", paru en 1966, puis réédité sous forme de traité en 5 volumes avec Claude Dellacherie entre 1975 et 1992.

On doit en particulier à Paul-André Meyer la version générale de la décomposition de Doob des sous-martingales, la création avec son élève, Claude Dellacherie, de la théorie générale des processus stochastiques, ainsi que le célèbre "Séminaire des Probabilités" édité chaque année depuis 1967 par Springer, et dans lequel, inlassablement, Paul-André Meyer développait ses résultats, rédigeait des versions lumineuses d'articles importants parus dans l'année, et accueillait les travaux de chercheurs confirmés, et surtout de jeunes chercheurs auxquels il apportait très souvent une aide substantielle. C'est dans le "Séminaire" que sont parus son "Cours sur les Intégrales Stochastiques", ses "Probabilités Quantiques", sa "Géométrie Différentielle Stochastique", textes de référence au niveau international. Dans le domaine des processus stochastiques, les travaux de Paul-André Meyer ont apporté à cette branche des Probabilités toute la rigueur nécessaire et lui ont donné de nouvelles lettres de noblesse ■ M. Y.



la lettre n° 10 / hiver 2003
de l'Académie des sciences

Publication de l'Académie
des sciences

23, quai de Conti 75006 PARIS
Tel : 01 44 41 43 68
Fax : 01 44 41 43 84
http : www.academie-sciences.fr

Directeur de publication :
Nicole Le Douarin

Directoire :
Nicole Le Douarin
Jean Dercourt

Rédacteur en chef :
Jean-Didier Vincent

Secrétariat général de rédaction :
Marie-Christine Brissot

Conception graphique
Direction artistique
Nicolas Guilbert

Photographies :
p. 1, 4, 20,
photos N. Guilbert
p. 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9,
10, 11, 12, 14, 15, 16, 17,
photos (DR).

Comité de rédaction :
Jean-François Bach, Roger Balian,
Jack Blachère, Édouard Brézin,
Pierre Buser, Paul Caro,
Jules Hoffmann, Alain Pompidou, Pierre
Potier, Érich Spitz,
Jean-Christophe Yoccoz

Photogravure & impression :
Edipro/Printreference™
01 41 40 49 00

n° de C.P. : 0108 B 06 337

Remerciements au Professeur Bodo,
directeur du laboratoire de chimie des
substances naturelles, Muséum national
d'histoire naturelle. Paris.

¹ Professeur, CHU Cochin Port-Royal,
Membre de l'Académie des technologies.

¹ Vice-Président de l'Académie des
sciences, professeur à l'université Pierre
et Marie Curie et à l'École polytechnique.

¹ Cf le latin conciliare « unir, unir par les
sentiments », Trésor de la langue Fran-
çaise, édition CNRS-Gallimard.