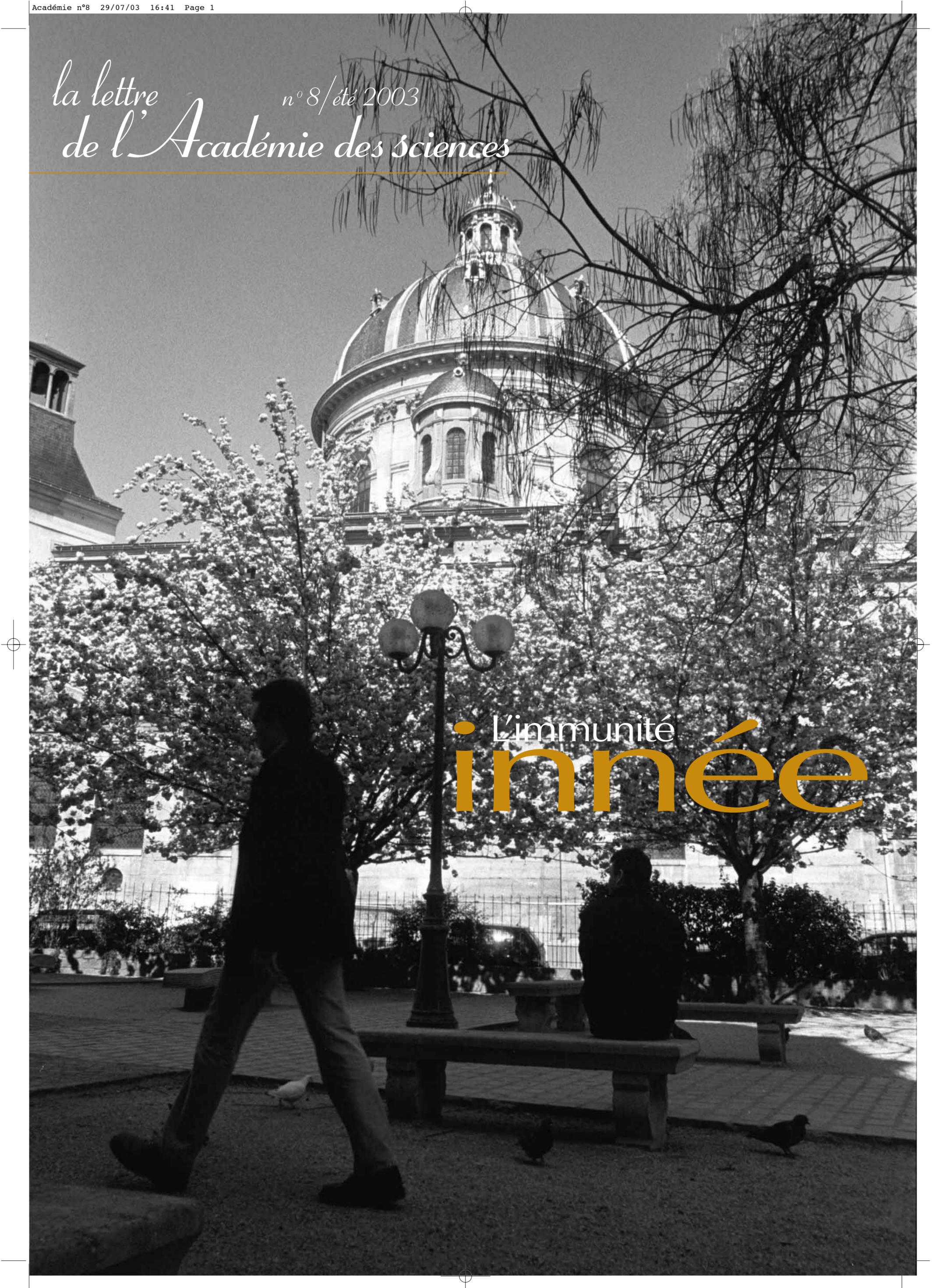


la lettre  
de l'Académie des sciences

n° 8 / été 2003

L'immunité  
**innée**



## Sommaire

### Éditorial

La science française est en péril  
Édouard Brézin  
page 2

### Dossier

L'immunité innée  
Jules Hoffmann  
page 3

Peptides antimicrobiens  
Tomas Ganz  
page 7

L'immunité chez les Métazoaires  
Louis Du Pasquier  
page 9

Le système NF-kappaB, une plaque tournante pour l'immunité innée  
Entretien avec David Baltimore par Paul Caro  
page 12

### Questions d'actualité

Réalité, perception et acceptabilité du risque industriel  
Charles Fiterman  
page 14

Comment réagir face à la catastrophe annoncée ?  
Entretien avec Dominique Bourg par Paul Caro  
page 15

### La vie des séances

Chimie et Nanosciences  
Robert Corriu  
page 18

### La vie de l'Académie

L'IAP, dix ans après  
Yves Quéré  
page 19

Études sur l'environnement : de l'échelle du territoire à celle du continent  
Paul Caseau  
page 20

## Editorial

L'importance de l'économie fondée sur le savoir dans nos sociétés développées, a été abondamment soulignée. Que d'exemples autour de nous (Japon, Danemark, « dragons » asiatiques, etc.) de pays pauvres en ressources naturelles et riches de leurs savoir-faire. Cette « knowledge-based economy » a même été affirmée comme un but essentiel assigné à l'Union Européenne par les chefs d'État réunis à Lisbonne en 2000 : « faire de l'Europe, le système économique fondé sur le savoir le plus

Donc nous voyons bien, qu'avant même les difficultés économiques que nous connaissons actuellement, les Européens n'avaient pas donné à la science et à la technologie la place que lui assignent désormais les grandes économies mondiales. Plusieurs scientifiques européens, dont notre Président E. Baulieu, se sont associés pour demander que la dépense publique de recherche soit exclue du calcul du déficit budgétaire lié aux accords de Maastricht et nous nous réjouissons que notre Gouvernement manifeste son soutien à cette initiative. La presse s'est fait l'écho récemment de vives critiques sur la qualité de notre recherche nationale. Je ne vais pas me lancer ici dans un débat sur la pertinence des indicateurs ; dans plusieurs domaines que je connais, je n'ai nul besoin de chiffres pour savoir que notre recherche fondamentale est d'un bon niveau. Peut-être notre Académie de-

tion de l'ensemble de ceux qui sont concernés par la recherche, universitaires et chercheurs. Je me réjouis que le groupe Science et Société de notre Académie ait pris la décision d'examiner de manière globale l'organisation de notre recherche. Mais, quelles que soient les réformes nécessaires, il ne faut pas se tromper de cible, la qualité des recrutements des organismes est très élevée. Combien de fois ai-je participé à des jurys de concours de recrutement universitaires où les candidats les plus brillants nous faisaient savoir qu'ils se désistaient parce qu'admis au CNRS ! La recherche française ne se fera pas sans donner des moyens de travail à ces gens-là.

Avant même les difficultés budgétaires de l'heure, notre appareil de recherche était déjà fragilisé. Dans une revue récente du Collège de France, notre Confrère C. Cohen-Tannoudji s'inquié-

# La science française est en péril

compétitif du monde, capable de développement durable, avec davantage et de meilleurs emplois et une cohésion sociale renforcée. La Recherche et le Développement sont l'un des moyens essentiels pour atteindre cet objectif" (je traduis la version anglaise dont je dispose). Cet objectif affiché ne s'est guère manifesté dans les faits. Les derniers indicateurs publiés par l'OCDE, montrent que les investissements dans la Recherche et le Développement sont très inférieurs dans l'UE à ceux des États-Unis et du Japon, et surtout qu'il y a une quasi-stagnation européenne de 1995 à 2001 (plus marquée encore dans notre pays que dans le reste de l'Union) alors que la vitesse de croissance des deux autres grandes nations ne cesse d'augmenter.



par Édouard Brézin

Vice-président de l'Académie des sciences, professeur à l'Université Pierre et Marie Curie et à l'École polytechnique.

vrait-elle confier à un groupe de travail une étude pour savoir si les critères appliqués tiennent correctement compte de l'importance réelle à long terme d'une publication ? Certes la relation entre la recherche publique et l'innovation technologique est à l'évidence plus déficiente chez nous qu'aux États-Unis et il nous appartient de comprendre comment nous améliorer sur ce plan. Trois remarques à ce sujet : il ne suffit pas de compter les brevets, car ils correspondent parfois à une attitude protectrice sans lien avec l'innovation. Le lien entre recherche et industrie met en jeu deux partenaires : les insuffisances sont-elles à mettre exclusivement du côté des chercheurs ? Je ne crois pas que notre retard sur ce plan tienne à un excès de recherche fondamentale par rapport à la recherche finalisée : les industriels connaissent souvent mieux que les politiques les liens étroits entre l'innovation technologique et la recherche de base. Nous sommes ainsi plongés dans un climat de défiance vis-à-vis des apports de la science, particulièrement marqué dans notre pays, et de crise de confiance dans la qualité de notre appareil de recherche. La singularité de l'organisation de notre recherche est souvent mise en cause. J'appartiens à ceux qui pensent que nos organismes de recherche sont une ressource précieuse, mais mal utilisée : ils devraient être à la disposi-

tion de l'ensemble de ceux qui sont concernés par la recherche, universitaires et chercheurs. Je me réjouis que le groupe Science et Société de notre Académie ait pris la décision d'examiner de manière globale l'organisation de notre recherche. Mais, quelles que soient les réformes nécessaires, il ne faut pas se tromper de cible, la qualité des recrutements des organismes est très élevée. Combien de fois ai-je participé à des jurys de concours de recrutement universitaires où les candidats les plus brillants nous faisaient savoir qu'ils se désistaient parce qu'admis au CNRS ! La recherche française ne se fera pas sans donner des moyens de travail à ces gens-là.

C'est dans ce climat que notre appareil de recherche est aujourd'hui frappé par une baisse de crédits qui va conduire beaucoup de laboratoires, même ceux de qualité incontestable, à devoir restreindre leur effort de recherche. Si cette situation devait se prolonger, s'il fallait subordonner l'allocation de moyens à l'attente de réformes hypothétiques, je crains que notre recherche ne soit plus qu'un champ de ruines. Notre pays s'enfoncerait alors dans une dépendance technologique qui l'écarterait pendant longtemps de la place qu'il ambitionne de tenir ■

Toutes les espèces animales sont confrontées de façon quotidienne à un grand nombre de microorganismes (bactéries, champignons, parasites protozoaires, virus) qui peuvent affecter leur santé et même leur survie. Deux systèmes de défense s'opposent à ces microorganismes : un système appelé l'immunité innée, qui est commun à tous les animaux, y compris l'homme, et un système immunitaire dit adaptatif (ou spécifique) qui est présent exclusivement chez les vertébrés (quelque 45 000 espèces actuellement répertoriées, chiffre à comparer avec les 2 millions d'invertébrés décrits à l'heure actuelle). Le système adaptatif est apparu au cours de l'évolution chez les ancêtres des poissons cartilagineux, probablement vers – 450 millions d'années, et il co-existe chez tous les vertébrés avec une puissante réponse immunitaire innée.

# L'immunité innée



"L'expansion clonale"



Par **Jules Hoffmann**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Membre de l'Académie des sciences, directeur de recherche au CNRS, Institut de biologie moléculaire et cellulaire, Strasbourg.

La deuxième moitié du 20<sup>e</sup> siècle a connu des progrès spectaculaires dans la compréhension des mécanismes de l'immunité adaptative. Ainsi ont été décryptés les rôles des lymphocytes B et T, la génération du phénoménal répertoire de leurs récepteurs respectifs, la présentation d'antigènes par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Pendant cette période, en revanche, peu d'études furent consa-

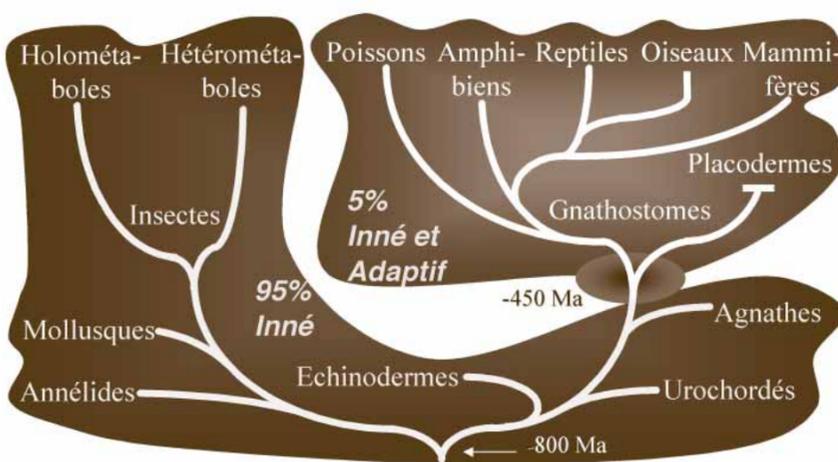
crées à l'immunité innée. En 1989, Charles Janeway, de l'Université de Yale, soulignait cependant que le rôle des mécanismes immunitaires innés était probablement crucial pour instruire la branche adaptative de l'immunité sur la menace d'une infection microbienne. A l'époque, l'idée la plus répandue était que tous les antigènes étrangers, quelle que soit leur origine et leur nature, avaient la même capacité d'induire une

réponse immunitaire adaptative en stimulant l'expansion clonale de lymphocytes. Janeway, et d'autres auteurs, insistaient cependant sur le fait qu'une réponse adaptative marquée à n'importe quel antigène nécessitait, en plus de la présentation de l'antigène aux cellules T, un deuxième signal, co-stimulateur induit par des structures (patterns) microbiens. Ainsi, rappelait-on, une forte réponse lymphocytaire à l'injection d'un polypeptide requiert en général son incorporation dans l'adjuvant de Freund, qui est surtout riche en structures microbiennes. L'idée qui se dégageait de ces réflexions était que les cellules présentatrices d'antigènes (les cellules dendritiques et les macrophages, par exemple)

mammifères. L'Académie des sciences a voulu montrer son intérêt pour ce nouveau domaine de recherche en organisant un colloque qui réunissait les principaux laboratoires participants à ces travaux. Ch. Janeway est décédé trois semaines avant la tenue du colloque, qui lui a rendu un hommage solennel.

**Figure 1 : Arbre phylogénique des réponses immunitaires.**

Tous les métazoaires font appel à la réponse immunitaire innée pour combattre les infections par les microorganismes (bactéries, champignons, virus, parasites). Seuls les vertébrés utilisent, en plus de la réponse innée, une réponse dite adaptative. Les vertébrés comptent actuellement 45000 espèces. On estime à 2 millions et plus le nombre d'espèces animales invertébrées décrites à l'heure actuelle. Celles-ci se défendent contre les microorganismes grâce à la seule réponse immunitaire innée.



possèdent, en plus de leurs capacités phagocytaires qui leur permettent d'ingérer des microbes, des récepteurs distincts de ceux des lymphocytes B et T, et qui reconnaissent des motifs structuraux microbiens. Cette reconnaissance induit ensuite la transcription de gènes codant pour des protéines co-stimulatrices des cellules T, et des cytokines activatrices des lymphocytes. Ces récepteurs innés, par opposition aux récepteurs réarrangés des lymphocytes, étaient inconnus à l'époque. L'hypothèse était qu'il s'agissait de récepteurs phylogéniquement anciens, probablement communs à tous les métazoaires, leur permettant une reconnaissance de base de l'infection microbienne.

Ces récepteurs, appelés aujourd'hui Toll-like receptors (TLR) ont été découverts quelques années plus tard à la suite de travaux sur plusieurs modèles biologiques, drosophile, souris, homme. Un chapitre nouveau s'est ainsi ouvert pour l'étude de l'immunité innée, ancienne, et pour l'analyse des relations entre immunité innée et adaptative chez les

### Deux systèmes de défense immunitaire

La différence majeure entre les réponses immunitaires innées et adaptatives a trait en tout premier lieu aux mécanismes de reconnaissance des microorganismes. Dans les processus d'immunité innée, la reconnaissance est médiée par des récepteurs dont la spécificité est génétiquement déterminée dès la naissance (d'où le terme « inné »), et n'est pas variable. Ces récepteurs sont exprimés sur de nombreux types cellulaires susceptibles de rencontrer des microorganismes qui envahissent l'hôte : certaines cellules épithéliales et endothéliales, les cellules dendritiques, les monocytes/macrophages. Leur nombre ne dépasse probablement pas celui d'une ou de deux centaines par espèce et leur spectre de reconnaissance est

dirigé vers des motifs structuraux microbiens largement répandus chez ces organismes, mais absents des cellules de l'hôte. Quelques exemples de tels motifs sont les lipopolysaccharides (LPS) des bactéries à Gram-négatif, les peptidoglycanes bactériens, les mannanes et  $\beta$ - (1,3) -glucanes de champignons et levures. Toutes les structures reconnues par les récepteurs de l'immunité innée sont communes à de très nombreux microorganismes. Elles jouent un rôle essentiel dans la physiologie et la survie de ces microorganismes, ce qui rend improbable des mutations importantes permettant à ces microorganismes d'échapper à la reconnaissance par le système immunitaire inné.

Dans la réponse adaptative, la reconnaissance repose sur des mécanismes fondamentalement différents. Précisons d'abord que cette reconnaissance est l'apanage exclusif d'une catégorie de globules blancs, les lymphocytes B et T. Au cours du développement de ces cellules, un mécanisme de recombinaison de fragments de gènes appartenant à la superfamille des immunoglobulines, génère dans chaque lymphocyte un récepteur dont la structure fine est unique. Cette recombinaison est médiée par un système enzymatique appelé RAG (pour Recombination Activating Genes) qui n'est exprimé que dans les lymphocytes. On pense aujourd'hui que l'introduction dans la lignée germinale des ancêtres du poisson cartilagineux d'un transposon, portant des précurseurs de RAG, est à l'origine de la réponse adaptative des vertébrés actuels. L'ensemble des récepteurs individuels dans les populations de lymphocytes forme un immense répertoire (les estimations sont, pour l'homme, de  $10^{14}$  pour les récepteurs des cellules B et de  $10^{18}$  pour ceux des cellules T). La création de chaque récepteur se fait au hasard au sein de chaque cellule. Un lymphocyte dont le récepteur reconnaît un pathogène est sélectionné lors de cette rencontre et stimulé vers la prolifération massive en cellules effectrices identiques (expansion clonale). Parmi les cellules ainsi sélectionnées par un antigène d'un microorganisme donné, certaines se transforment en cellules-mémoire et permettront une réaction bien plus rapide et importante lors d'une réinfection par le même type de microorganisme, phénomène qui est à la base de la vaccination.

Pour fin qu'il soit, le répertoire de récepteurs de reconnaissance des lymphocytes n'est pas capable de faire la différence d'appréciation entre ce qui est un antigène infectieux et un antigène banal, de l'environnement, sans danger particulier pour la santé. C'est à ce niveau qu'intervient l'association entre immunité adaptative et innée. On sait que les lymphocytes T sont activés par des cellules présentatrices d'antigènes qui

phagocytent des microorganismes, les digèrent et en présentent des fragments peptidiques en association avec des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) aux lymphocytes T. En même temps, ces cellules présentatrices synthétisent des molécules dites co-stimulatrices, qui vont interagir avec des récepteurs spéciaux sur les cellules T. Parallèlement, les cellules présentatrices synthétisent et sécrètent des cytokines et chémokines activatrices pour les cellules T. Or, l'expression des gènes codant pour les protéines co-stimulatrices, les cytokines et chémokines, est largement indépendante de la phagocytose pour les cellules présentatrices des microorganismes, mais est régulée essentiellement par l'activation du facteur transcriptionnel NF- $\kappa$ B (voir plus loin). Cette activation est dépendante d'une voie de signalisation intracellulaire qui est déclenchée lorsque des structures microbiennes (p. ex. LPS) interagissent avec des récepteurs de l'immunité innée sur ces cellules, les TLR (voir plus loin). Précisons que la même cellule présentatrice doit présenter à la fois l'antigène lié au complexe majeur d'histocompatibilité et les protéines co-stimulatrices pour qu'une cellule T soit effectivement activée. On peut résumer ce point crucial par la phrase suivante : lorsque la synthèse des molécules co-stimulatrices est induite dans les cellules présentatrices d'antigène sous l'effet de l'interaction entre une structure microbienne et un récepteur Toll-like, ces molécules co-stimulatrices signalent à la cellule T que l'antigène peptidique présenté en association avec le complexe majeur d'histocompatibilité est bien d'origine microbienne et présente un danger pour l'organisme.

Le problème inhérent à la réponse immunitaire adaptative est celui de la durée de la réaction de défense, en particulier lors de l'expansion clonale des lymphocytes naïfs en cellules effectrices en réponse à une infection. Il faut en effet entre 3 et 5 jours pour que le système acquière sa pleine efficacité pour combattre une infection, ce qui donne largement le temps aux pathogènes de nuire à l'hôte. Là encore, la réponse immunitaire innée joue un rôle crucial par ses mécanismes effecteurs (phagocytose, peptides antimicrobiens, voies alterne et lectine du complément, par exemple) qui sont activés dès le début de l'infection et contrôlent de façon quasi-immédiate la prolifération de pathogènes qui envahissent l'hôte. Au bout de cette période, la réponse adaptative est en mesure de prendre le relais chez les vertébrés. Rappelons cependant que l'immense majorité des métazoaires sont incapables de monter une réponse adaptative et que leur survie aux infections dépend strictement de la réponse immunitaire innée.

## La reconnaissance de l'infection par le système immunitaire inné

Les microorganismes envahisseurs se heurtent en premier lieu à des épithélia qui forment une barrière ininterrompue au niveau de la peau, des voies respiratoires, du tractus gastro-intestinal et du système uro-génital. Certaines cellules de ces épithélia produisent rapidement des peptides antimicrobiens qui s'opposent directement aux bactéries (voir la contribution de Tom Ganz) dans ce numéro. Des cellules sanguines, essentiellement des polymorphonucléaires neutrophiles et des monocytes/macrophages, s'accumulent aux sites où les microorganismes ont réussi une pénétration et participent activement à la défense en phagocytant les envahisseurs activant la réponse adaptative des lymphocytes.

Toutes ces réactions, pour rapides qu'elles soient, requièrent une première étape de reconnaissance de l'agresseur microbien, qui est médiée par les récepteurs de l'immunité innée dont nous avons donné plus haut les principales caractéristiques, c'est-à-dire qu'ils sont directement codés dans le génome (pas de réarrangement de fragments de gènes) et reconnaissent des motifs structuraux présents uniquement sur des microorganismes. Nous avons évoqué plus haut les Toll-like receptors (TLRs) que nous analyserons en détail ci-dessous. Leurs rôles sont particuliers en ce sens qu'ils activent l'expression de très nombreux gènes de la réponse immunitaire par le biais du NF- $\kappa$ B. A côté des TLRs, d'autres récepteurs jouent un rôle important dans la lutte contre les infections, et ont fait l'objet de travaux approfondis depuis de nombreuses décennies. Nous évoquerons brièvement ici les récepteurs sécrétés, présents dans la circulation, et les récepteurs de l'endocytose/phagocytose présents sur les phagocytes. Le prototype des récepteurs sécrétés est la *mannose binding lectin* (MBL). Il s'agit d'une protéine qui associe un domaine lectine calcium-dépendant, qui reconnaît spécifiquement des sucres, à un domaine collagène. La MBL est produite dans le foie et sécrétée dans le sérum, où elle peut lier des bactéries, des virus, des levures et même certains parasites. La MBL ayant réagi avec les microorganismes s'associe avec des protéases (MBL-associated serine proteases) qui vont activer le complément. D'autres récepteurs de cette famille (dite des collectines), sont les surfactants qui sont sécrétés dans les voies respiratoires, reconnaissent de nombreux microorganismes et facilitent leur élimination. Deux exemples de récepteurs phagocytaires sont les *mannose récepteur* et les *récepteurs du complément*. La mannose récepteur est également une lectine calcium-dépendante, à l'instar de la mannose binding

lectine mentionnée ci-dessus. Il s'agit d'un récepteur membranaire exprimé par les macrophages qui fixe des carbohydrates riches en résidus mannose caractéristiques de nombreux microorganismes et favorise leur phagocytose par ces cellules. Plusieurs récepteurs du complément sont spécialisés dans la reconnaissance de microorganismes qui ont été opsonisés par des protéines du complément. Ces récepteurs jouent un rôle important en favorisant l'internalisation de ces microorganismes par les phagocytes professionnels. Les microorganismes internalisés sont dégradés dans les vacuoles phagocytaires et des fragments peptidiques sont ensuite présentés en association avec le complexe majeur d'histocompatibilité à des lymphocytes T pour activer la réponse immunitaire adaptative (voir plus haut).

### Les Toll-like receptors ou TLR

La découverte des Toll-like receptors est toute récente, puisqu'elle remonte aux années 1997-1998, et constitue un bel exemple de l'intérêt de l'immunologie comparée qui mérite d'être brièvement retracé ici. On sait de longue date que le lipopolysaccharide bactérien est un puissant inducteur de réponses immunitaires et peut, dans certaines conditions, être à l'origine du choc septique souvent fatal. Une des raisons de ce choc est la synthèse massive de la cytokine TNF $\alpha$  dont le gène est induit par une voie de signalisation intracellulaire aboutissant à l'activation de NF- $\kappa$ B, un facteur transcriptionnel latent. Malgré d'intenses travaux, le récepteur cellulaire du LPS est resté longtemps élusif. En 1990, il a été montré qu'une protéine caractérisée par la richesse en domaines riches en résidus leucine (LRR pour leucine rich repeats) appelée CD14, fixe le LPS. CD14 peut être circulante, mais est surtout fixée sur de nombreuses cellules du système immunitaire par une ancre membranaire dite GPI (pour glycosylphosphoinositide). Cependant, la simple présence de l'ancre GPI ne permet au récepteur CD14 d'activer des cascades de signalisation intracellulaire conduisant à l'expression de gènes de la réponse immunitaire. Des études indépendantes avaient décrit à l'époque la voie de signalisation qui permet à la cytokine pro-inflammatoire Interleukine-1 (IL-1) d'activer NF- $\kappa$ B et la transcription de certains gènes de la réponse immunitaire. Cependant, le domaine extracellulaire du récepteur de cette cytokine est composé de motifs de type immu-

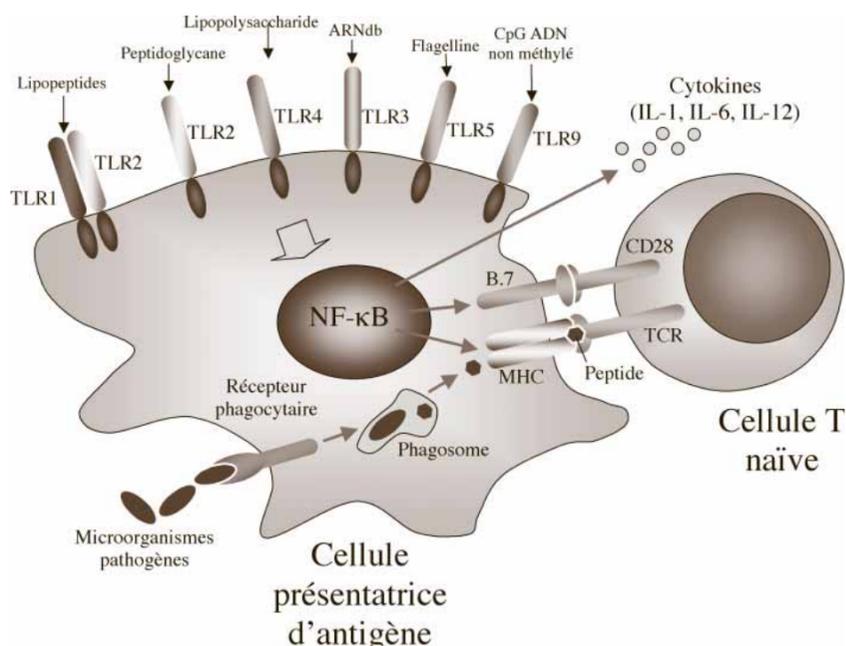
noglobuline, et non par des LLR comme c'est le cas pour CD14. En 1992, on s'est rendu compte que le domaine intracytoplasmique du récepteur de l'IL-1 (capable d'activer NF- $\kappa$ B) a une séquence en acides aminés proche de celle d'un récepteur transmembranaire d'insecte, appelé Toll. Les travaux du Prix Nobel Nüsslein-Volhard et d'autres études avaient montré que ce récepteur joue un rôle dans le contrôle de la mise en place de l'axe dorsoventral chez l'embryon de drosophile et active un homologue de NF- $\kappa$ B (dorsal). Le domaine intracytoplasmique fut appelé TIR domain (pour Toll-Interleukine1 Receptor domain), mais les recherches en restèrent là. Au cours d'études totalement indépendantes, et sans aucun a priori sur d'éventuels récepteurs du LPS, des expériences sur la réponse antimicrobienne de la drosophile (réponse innée) montrèrent en 1996 que Toll joue également un rôle clef dans la défense immunitaire de cet insecte. Or, le récepteur Toll possède un domaine extracellulaire de type LRR, comme la molécule CD14, et un domaine intracytoplasmique TIR, capable de déclencher la signalisation intracellulaire aboutissant à l'activation de NF- $\kappa$ B. Ce résultat montrait que chez la drosophile l'association d'un domaine LRR à un domaine TIR permettait de contrôler la résistance à des microorganismes. Il eut un retentissement important dans la communauté et conduisit plusieurs équipes à chercher des gènes homologues chez les mammifères. En 1997, Janeway et collègues isolèrent le premier récepteur de type

Toll à partir de banques d'ADN humain et montrèrent, dans un système de cultures de cellules, que ce récepteur pouvait activer NF- $\kappa$ B et l'expression de gènes codant pour des protéines co-stimulatrices et des cytokines.

La première preuve que les récepteurs de type Toll jouent effectivement un rôle in vivo dans la défense immunitaire chez un mammifère fut apportée l'année suivante par Beutler et associés. On connaissait de longue date des souches mutantes de souris *lps* qui ne répondent pas au LPS. Ces souris ont une résistance faible aux bactéries à Gram-négatif (source de LPS) et ne subissent pas de choc septique, même après injection massive de LPS. Le clonage positionnel de la mutation *lps* responsable de ce phénotype par Beutler montrait en 1998 que cette mutation affecte un gène codant pour un TLR (désormais appelé TLR4, récepteur du LPS). On sait aujourd'hui que l'homme et la souris ont dix gènes codant pour les TLR (la drosophile exprime neuf gènes de la famille Toll mais un seul semble impliqué dans la réponse immunitaire). Comment fonctionnent les TLR et Toll ? On sait aujourd'hui que les différents TLR de mammifères reconnaissent des motifs structuraux très divers, mais essentiellement d'origine microbienne. Comme illustré en figure 2, TLR3 reconnaît l'ARN double brin d'origine virale, TLR4 reconnaît le LPS, TLR5 la flagelline, TLR9 des séquences d'ADN CpG non-méthylées propres à certains microorganismes. TLR2 peut s'associer à TLR1 ou TLR6 pour reconnaître différents lipopeptides

**Figure 2 : Activation de la réponse immunitaire adaptative par la réponse immunitaire innée chez la souris et l'homme.**

Le lymphocyte T naïf est activé par un double signal : (1) la cellule présentatrice d'antigène (p. ex. une cellule dendritique ou macrophage) ingère un microorganisme par le biais d'un récepteur phagocytaire, puis après diverses coupures protéolytiques, en présente vers l'extérieur des fragments peptidiques associés au complexe majeur d'histocompatibilité. Cet ensemble MHC-Peptide est reconnu par un récepteur TCR spécifique, ce qui constitue le premier signal, (2) diverses structures microbiennes (Peptidoglycane, lipopolysaccharide, etc) sont reconnues par des Toll-like receptors (TLR), au nombre de 9. Ceux-ci contrôlent, par le biais du transactivateur NF- $\kappa$ B, l'expression de gènes codant pour les protéines co-stimulatrices B.7 qui interagissent avec le récepteur CD28 sur la cellule T naïve, lui conférant un deuxième signal, et lui signalant d'une certaine façon que le peptide antigénique présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité est d'origine microbienne et représente un danger pour l'organisme. A noter que plusieurs cytokines activatrices sont également produites par cette voie.



bactériens. TLR2 est en outre impliqué dans la réponse au peptidoglycane. Contrairement aux TLRs, le récepteur Toll de la drosophile ne reconnaît pas directement des motifs structuraux microbiens au cours de la réponse immunitaire, mais est activé par une forme clivée de la cytokine Spaetzle. Les recherches ont établi que le clivage de cette cytokine est le résultat d'une cascade protéolytique dans le sang, qui est déclenchée lorsque des patterns microbiens ont été reconnus par des membres d'une famille de protéines connues sous le nom de peptidoglycan binding protein (PGRP). Ceux-ci possèdent des structures dérivées d'ancêtres domaines amidase, qui leur permettent de reconnaître et de fixer diverses formes de peptidoglycane bactérien. La drosophile possède plu-

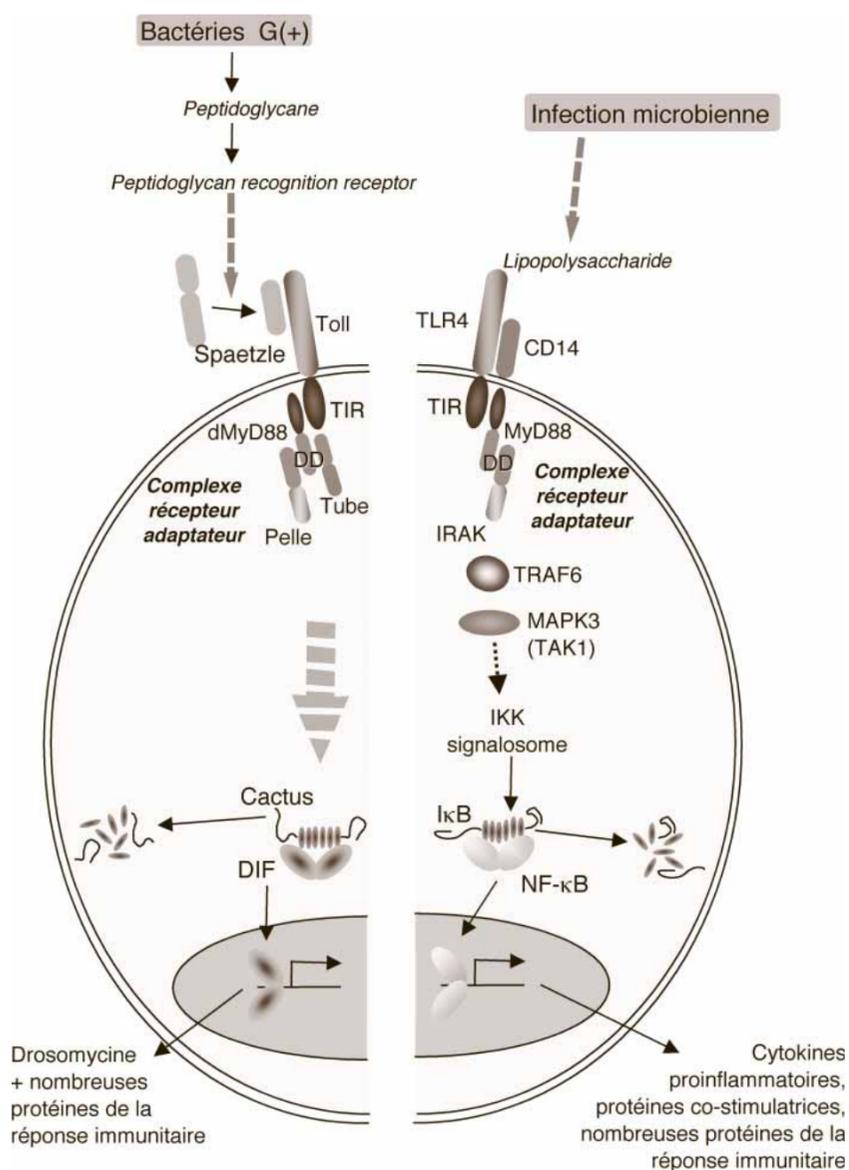
sieurs PGRP qui peuvent s'associer à d'autres protéines de reconnaissance pour former un répertoire, restreint certes, de récepteurs de divers patterns microbiens. La diversité de reconnaissance chez cet insecte n'est donc pas l'attribut de Toll, contrairement à la situation trouvée chez les mammifères pour les TLR, mais repose sur des protéines PGRP agissant en amont et activant Toll par le biais du déclenchement d'une cascade protéolytique d'amplification aboutissant au clivage de la cytokine Spaetzle.

**Figure 3 : Comparaison entre la voie de signalisation Toll chez la drosophile et la voie TLR4 chez la souris.**

Chez la drosophile l'induction de la voie Toll peut être déclenchée (comme montré ici) par des bactéries à Gram positif. Le peptidoglycane de ces microorganismes est reconnu par un membre de la famille des peptidoglycan recognition proteins, qui active une cascade protéolytique aboutissant au clivage de la cytokine Spaetzle. La liaison de Spaetzle clivé à Toll active la voie de signalisation intracellulaire par le biais des produits des gènes dMyD88, Pelle et Tube, pour aboutir à la phosphorylation de Cactus, qui est dégradé, libérant le facteur NF- $\kappa$ B. Celui-ci subit une translocation nucléaire et active la transcription de nombreux gènes de la réponse immunitaire. Chez la souris, une interaction directe du lipopolysaccharide avec TLR4 (l'exemple choisi ici) active une voie de signalisation intracellulaire qui comporte de nombreuses molécules homologues à celles de la voie Toll (voir le texte).

A noter dans la voie TLR4, la présence de la MAP kinase TAK1 et de l'IKK signalosome. La drosophile a des homologues de ces molécules et elles sont impliquées dans une voie de signalisation immunitaire distincte de Toll chez cet insecte.

Domaines : DD en bleu : Death Domain ; TIR en rouge : Toll/Interleukin-1 receptor homologues domain.



### Les mécanismes effecteurs de la réponse innée

La reconnaissance des microorganismes par les récepteurs de la réponse innée déclenche selon le cas, des réactions différentes et complémentaires. Un premier cas de figure est la reconnaissance par un récepteur phagocytaire, qui va induire une série complexe de modifications au niveau de la membrane et du cytosquelette de la cellule phagocytaire, suivie de l'internationalisation du microorganisme, et sa mort. Là encore, plusieurs mécanismes concourent à tuer le microorganisme : peptides antimicrobiens relargués à haute concentration dans la vacuole de phagoctose, synthèse d'oxyde nitrique hautement bactéricide, production d'anions superoxyde et de radicaux libres, protéases lysosomales. Comme noté plus haut, la présentation de fragments peptidiques par les lymphocytes ayant ingéré des microorganismes permet l'activation de la réponse adaptative. La reconnaissance par le complément déclenche une cascade de réactions qui toutes concourent à l'élimination de microorganismes : un produit du clivage protéolytique de la protéine C3 du complément, à savoir C3b, recouvre les microorganismes en les opsonisant et favorise leur phagoctose par des cellules exprimant le récepteur à C3b. Quelques-uns des produits de clivage protéolytique des protéines du complément jouent le rôle de chémoattractants pour les neutrophiles et les monocytes/macrophages, favorisant l'inflammation au site de l'activation primaire du complément. Par ailleurs, un complexe multimérique de protéines de complément peut s'insérer dans la membrane microbienne et conduire à leur lyse. Enfin, l'interaction entre des patterns microbiens et les TLRs déclenche, comme nous l'avons vu, une cascade de signalisation intracellulaire qui aboutit à l'activation de NF- $\kappa$ B. Cet activateur transcriptionnel appartient à une famille hautement conservée au cours de l'évolution, appelée aussi famille Rel d'après le premier membre décrit, l'oncogène viral responsable d'une réticuloendothéliose aviaire. Toutes ces protéines sont, à l'état normal, retenus dans le cytoplasme de la cellule par liaison à un partenaire dit inhibiteur, I $\kappa$ B (l'homologue chez la drosophile est appelé Cactus). La signalisation intracellulaire conduit à la phosphorylation, puis ubiquitination de I $\kappa$ B/Cactus, suivie de sa dégradation dans le protéasome. NF- $\kappa$ B ainsi libéré subit une translocation nucléaire et, en association avec d'autres facteurs transcriptionnels, active l'expression de centaines de gènes. Parmi ceux-ci, on note les gènes que nous avons déjà mentionnés qui codent pour les protéines co-stimulatrices dans les cellules présentatrices d'antigènes, des cytokines et chémokines, des protéines d'ad-

hérence cellulaire, des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, différentes chaînes des immunoglobulines (dont la chaîne  $\kappa$  dans les lymphocytes B, d'où le facteur nucléaire NF- $\kappa$ B tire son nom) et des nombreux types de peptides antimicrobiens. Tous ces mécanismes, auxquels se rajoutent de nombreuses autres facettes de l'immunité innée, par exemple les Natural Killer Cells que nous n'avons pas la place d'évoquer ici, concourent à l'élimination des microorganismes. Il est d'ailleurs apparent que bon nombre de ces mécanismes effecteurs sont communs aux bras inné et adaptatif de l'immunité (par exemple le système du complément qui peut être activé par les voies lectine et alterne (inné) ou classiques (adaptatif).

### Quelques considérations phylogénétiques

Une surprise majeure des travaux dans le domaine qui nous intéresse ici fut la découverte de similitudes frappantes entre l'immunité de groupes réputés anciens comme les insectes et l'immunité innée des classes les plus récentes. La figure 3 compare l'activation de certains gènes de la réponse immunitaire chez la drosophile et chez l'homme. On note que dans les deux cas, l'activation transcriptionnelle est réalisée directement par un membre de la famille NF- $\kappa$ B. Dans les deux cas, la retenue de cette protéine avant stimulation immunitaire dans le cytoplasme, est le fait de molécules homologues (I $\kappa$ B/Cactus). La phosphorylation, suivie de dégradation de ces protéines, est dans les deux cas le résultat d'une cascade de signalisation comportant de nombreux partenaires homologues (MyD88 ; pelle/IRAK) et activée par le biais de récepteurs TLR ou Toll. Cet exemple, et de nombreux autres que nous n'avons pas la place d'évoquer ici, suggèrent fortement que les mécanismes fondamentaux de reconnaissance, de signalisation, de synthèse et la nature de nombreuses molécules effectrices sont un apanage ancien des métazoaires, qui est apparu bien avant la séparation des lignées qui ont donné naissance aux insectes et mammifères actuels, et ceci bien avant l'explosion cambrienne. Cette unicité de mécanismes biologiques fondamentaux dans des phyla apparemment très distants, n'est évidemment pas unique à la réponse immunitaire. Mais l'exemple illustré dans ces lignes ne peut qu'encourager la poursuite et le soutien de recherches sur des modèles biologiques divers, témoins de la fantastique aventure de l'Évolution ■



# Peptides antimicrobiens



par **Tomas Ganz**<sup>1</sup>

En janvier 1994, trente scientifiques se réunirent dans le bâtiment de la Fondation Ciba à Londres pour parler de peptides antimicrobiens, des petites protéines qui tuent les microbes. Pour la première fois, des chercheurs étudiant ces substances dans différents organismes, humains, mammifères, insectes ou plantes, discutaient ensemble de leurs résultats. Alors que nous nous écoutions les uns les autres, il devint évident que nous avions, de façon indépendante, découvert un nouveau mécanisme de résistance aux microbes, commun aux animaux et aux végétaux. Près de dix ans après cette réunion, le colloque sur l'Immunité Innée organisé par l'Académie des sciences fut une bonne occasion d'évaluer les progrès faits dans ce domaine, ainsi que l'influence des recherches sur les peptides antimicrobiens sur la renaissance de l'immunité innée. Voici un bref résumé des données actuelles concernant la structure, la fonction, la régulation et le rôle biologique des peptides antimicrobiens. Le lecteur intéressé pourra se référer aux revues plus détaillées (1-4) qui énumèrent les contributions spécifiques de scientifiques originaires de nombreux pays.

**D**es peptides antimicrobiens variés ont été trouvés à de très hautes concentrations dans les graines de Spermatophytes, dans le sang (l'hémolymphe) d'insectes blessés ou infectés, et lors de la réponse cellulaire spécialisée (impliquant par exemple les hémocytes ou les leucocytes) des invertébrés et des vertébrés. De plus, les cellules épithéliales, qui tapissent les surfaces animales et végétales, contiennent également des peptides antimicrobiens, et en synthétisent d'autres en réponse à une infec-

tion. Une liste non exhaustive des modèles animaux utilisés pour l'étude des peptides antimicrobiens illustre la large distribution de ces substances. Différents aspects de leur biologie ont été explorés chez l'homme, la souris, le rat, le lapin, la vache, le cochon, le poulet, les leucocytes de la moule et de la limule, l'hémolymphe de la drosophile, de la mite *Cecropia*, ainsi que celle d'autres insectes, la peau de l'homme et de plusieurs espèces de grenouilles et de poissons, les intestins de l'homme, de la souris, du rat, de la vache, dans le tube digestif du moustique, les trachées de la vache, du poulet, le tractus respiratoire de la drosophile, et la langue de la vache ou du cochon. Dans les modèles animaux

ou végétaux, la mutation expérimentale des gènes codant pour des peptides antimicrobiens conduit généralement à une sensibilité accrue aux infections dans le tissu où le peptide est normalement exprimé. Inversement, l'expression ectopique d'un gène de peptide antimicrobien d'une espèce dans une autre confère à celle-ci une résistance supplémentaire aux pathogènes. De plus, des modifications génétiques diminuant la résistance des microorganismes aux peptides antimicrobiens diminuent également leur virulence vis à vis de leurs hôtes. D'après ces études, nous sommes de plus en plus persuadés que la fonction dominante de ces peptides est de participer aux défenses de l'hôte contre les infections.

Presque tous les peptides antimicrobiens contiennent des groupes d'acides aminés chargés positivement, ainsi que des régions distinctes d'acides aminés hydrophobes. L'analyse des interactions entre des peptides antimicrobiens simples et des membranes cellulaires bactériennes modélisées, ou des bactéries vivantes, indique que ces peptides sont attirés électrostatiquement par les membranes chargées négativement, dans lesquelles ils s'insèrent sous l'influence de champs électriques générés de façon bioénergétique. Les peptides forment un tapis qui permet à leurs portions hydrophobes d'interagir avec l'intérieur lipidique de la membrane. Les molécules peptidiques prenant beaucoup de place, elles finis-

<sup>1</sup> David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, USA

sent par déformer la membrane. La tension de la membrane est partiellement relâchée lorsque les peptides se déplacent collectivement pour former des pores transmembranaires. Ces pores permettent à d'autres molécules peptidiques et à l'eau d'entrer à l'intérieur de la bactérie, et, de plus, empêchent la bactérie de générer de l'énergie métabolique. Les effets combinés de ces lésions mènent finalement à la mort du microbe.

De façon peu surprenante, au fil de millions d'années d'évolution, les bactéries ont développé des systèmes leur permettant de limiter les dommages causés par les peptides antimicrobiens. Chez la plupart des bactéries, cette résistance n'est que limitée, et peut être surmontée en augmentant la concentration des peptides. L'exposition à des concentrations sublétales de peptides antimicrobiens ne mène pas à une augmentation rapide de la résistance, à l'inverse de ce que l'on observe lors de l'utilisation d'antibiotiques. La nature des mécanismes qui rendent les bactéries résistantes peut-être élucidée par des mutations expérimentales les rendant hypersensibles aux peptides antimicrobiens. Pour minimiser les dommages causés par les peptides, les bactéries disposent d'un certain nombre de moyens de défense. Elles peuvent par exemple modifier temporairement la nature chimique de leur paroi et de leur membrane, afin d'en diminuer l'électro-négativité. Par conséquent, les peptides antimicrobiens auront une affinité moindre pour elles. Dans d'autres bactéries, les peptides peuvent être exportés après être entrés dans la cellule. Enfin, certaines bactéries sécrètent des enzymes protéolytiques qui inactivent les peptides antimicrobiens en les digérant. Ces moyens de défense sont spécifiquement activés lorsque les bactéries sont exposées aux peptides antimicrobiens. Leur existence, ainsi que leur diversité, indique que les peptides antimicrobiens, ou des substances similaires, ont eu une influence importante sur l'évolution des bactéries.

L'analyse des séquences et des patrons d'expression des peptides antimicrobiens de différents tissus, et de différentes espèces animales, montre une grande variabilité. Par exemple, certains des peptides antimicrobiens du singe Rhésus n'ont aucun homologue chez l'homme, ou chez des non-primates, même si on

retrouve dans le génome humain les reliquats génétiques non fonctionnels des peptides du singe. Le répertoire de peptides antimicrobiens de la souris est bien plus important au niveau de l'intestin que des leucocytes, alors que chez la vache, c'est la situation inverse qui est observée. Une analyse de ces peptides chez les mammifères suppose une évolution rapide, et une pression de sélection positive. Ces données suggèrent que les peptides antimicrobiens de chaque espèce animale ont évolué spécifiquement, selon le type d'infection auquel est confronté l'espèce en question.

Le vaste répertoire de séquence, de structure et d'activité des peptides antimicrobiens a suscité l'intérêt de nombreuses firmes de biotechnologie médicale ou agricole. Des programmes de recherche et de développement sont en cours pour étudier des applications pratiques. À l'avenir, des gènes codant pour des peptides antimicrobiens de plantes pourraient contribuer à protéger les récoltes contre les infections et les parasites, tandis que des gènes de peptides antimicrobiens d'insecte pourraient rendre les moustiques résistants à la malaria. Un certain nombre de peptides antimicrobiens sont en cours de développement pour être utilisés comme antibiotiques pour l'homme. Les obstacles qui restent à surmonter concernent par exemple la toxicité encore inconnue de ces substances pour l'organisme, des coûts de production relativement élevés, et la diffusion lente de beaucoup de peptides à travers les tissus humains. Par contre, ces problèmes sont moins gênants pour ce qui est des applications topiques, et c'est sur ces dernières que se sont concentrés les premiers essais.

Les concentrations de peptides antimicrobiens nécessaires pour tuer les microbes sont souvent assez élevées (de l'ordre du micromolaire), par rapport à celles requises pour l'activité d'hormones et d'autres peptides impliqués dans la communication cellulaire (généralement mille fois moindre). De fait, les peptides antimicrobiens sont les produits majeurs des tissus qui les synthétisent pour la défense de l'hôte. Leur synthèse et leur relargage sont sous contrôle étroit, du fait de leur toxicité à haute concentration. Dans certains tissus, par exemple les tubules rénaux chez l'homme, les peptides antimicrobiens sont produits et sécrétés de façon continue, en présence ou en absence d'infection. Dans beaucoup d'autres tissus, ils ne sont sécrétés qu'en présence de microbes. Dans les leucocytes de mammifères, les peptides sont synthétisés durant le développement dans la moelle osseuse, et sont stockés dans des granules cytoplasmiques. Après que les leucocytes entrent dans les tissus infectés, ils phagocytent

les microbes, provoquant ainsi la libération des peptides. Pour protéger l'hôte d'un éventuel « tir ami », certains de ces peptides sont stockés sous forme de propeptide inactif, et doivent être activés par clivage protéolytique, durant ou après leur libération des granules.

D'autres peptides antimicrobiens ne sont synthétisés qu'en réponse à une infection microbienne. Ce phénomène fut tout d'abord observé chez les insectes, dont le sang (l'hémolymph), qui n'est pas normalement antimicrobien, le devient après infection. Ceci est dû à la synthèse de peptides par le corps gras, l'équivalent du foie des mammifères. Cette réponse comporte au moins deux branches. L'une d'entre elles est essentiellement dirigée contre les champignons et les bactéries à Gram positif, et repose sur l'activation de la voie Toll (d'après le nom donné aux drosophiles mutantes pour ce composant). La deuxième branche est activée en réponse aux infections par les bactéries à Gram négatif, et dépend de la voie imd (immunodeficiency) (qui doit également son nom au mutant à qui il manque ce composant). L'activation de chacune de ces deux voies aboutit à la synthèse de deux groupes distincts de peptides antimicrobiens. Des réponses similaires sont observées chez les mammifères: la peau humaine répond aux infections locales en produisant des peptides antimicrobiens et des protéines, ce au bout de quelques heures. De façon remarquable, les peptides formant ce bouclier antimicrobien sont sécrétés par les kératinocytes, qui utilisent les mêmes vésicules sécrétrices (corps lamellaires) que celles qui rendent la peau imperméable.

L'étude de l'induction des peptides antimicrobiens chez les insectes, et plus tard celle de réponses similaires chez les mammifères, a servi à l'élaboration d'un nouveau paradigme de la réponse de l'hôte. D'après ce concept, les animaux supérieurs possèdent des détecteurs moléculaires reconnaissant des caractéristiques communes des microbes pathogènes. Ces détecteurs activent ensuite des voies de signalisation qui aboutissent à la synthèse de peptides antimicrobiens. Des groupes de microbes partagent des motifs structuraux répétitifs essentiels à leur fonction. Parmi ceux-ci, on peut citer le lipopolysaccharide (également appelé endotoxine), qui forme la paroi externe des bactéries à Gram-négatif, le peptidoglycane qui donne leur forme aux bactéries, et la flagelline, un composant des flagelles bactériens qui leur permet de se propulser. Ces molécules, et d'autres encore, sont quelquefois appelées Pathogen-Associated Molecular Patterns, ou PAMPs (schémas moléculaires associés aux pathogènes). Ces motifs structuraux sont spécifiques aux microbes, et ne se

trouvent pas chez les animaux supérieurs. Leur reconnaissance par les animaux et les plantes requiert des récepteurs spécifiques, et aboutit à la mise en place d'une réponse antimicrobienne. Dans certains cas, le récepteur reconnaît directement le motif microbien, dans d'autres, la reconnaissance se fait en amont du récepteur. Une caractéristique importante de ces systèmes de détection précoce est la localisation des « détecteurs de pathogènes » : les plus sensibles se trouvent au niveau de tissus qui ne sont normalement pas atteints par les microorganismes commensaux. Ainsi, leur activation signifie soit que le microbe est pathogène, soit que ces tissus sont exposés du fait d'une blessure. Dans les deux cas, l'activation des réponses de l'hôte est justifiée.

Pour se défendre, les cellules de l'hôte ne se contentent pas de générer des peptides antimicrobiens, elles synthétisent et sécrètent également des molécules comme les cytokines et les chemokines, qui vont à leur tour activer la réponse inflammatoire. Celle-ci inclut l'afflux de leucocytes, la mise en place de la réponse fébrile, ainsi que d'autres phénomènes associés à la réaction de défense. Ces réponses sont perçues par le patient comme étant des symptômes et des signes de l'infection. Le répertoire limité de récepteurs qui reconnaissent les motifs microbiens, et les circuits effecteurs communs expliquent la similarité des symptômes causés par des microbes très divers.

L'immunité innée, caractérisée par une réponse efficace contre un large nombre de classes de microbes, est présente chez tous les animaux et chez les plantes. L'immunité innée utilise les barrières physiques et chimiques de l'organisme, la production locale et systémique de substances antimicrobiennes, et l'élimination des cellules infectées de l'hôte. Les animaux déploient de plus des cellules phagocytaires fixes ou mobiles, qui ingèrent et tuent le microbe envahisseur. Un des éléments clé de cette immunité est la reconnaissance de motifs ou de comportements communs, caractéristiques des microbes pathogènes. Chez les vertébrés, l'immunité innée est renforcée par l'immunité adaptative. L'immunité adaptative produit une réponse sur mesure et hautement efficace, dirigée contre des motifs moléculaires spécifiques (les antigènes) du microbe infectieux. Cette réponse repose sur la production d'anticorps spécifiques des antigènes, et la présence à la surface des lymphocytes de récepteurs également spécifiques de ces antigènes. Une des caractéristiques du système adaptatif est la mémoire, c'est-à-dire sa capacité à produire une réponse plus forte à l'encontre d'un pathogène déjà rencontré. La vaccination, ainsi que d'autres formes d'immunisation, reposent sur l'induction

### Références bibliographiques

- Hoffmann, J. A., Kafatos, F. C., Janeway, C. A., Ezekowitz, R. A. (1999). Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 284, 1313-1318.
- Zaslouf, M. (2002). Antimicrobial peptides in health and disease. *N. Engl. J. Med.* 347, 1199-1200.
- Ganz, T., Lehrer, R. I. (1999). Antibiotic peptides from higher eukaryotes: biology and applications. *Mol. Med. Today* 5, 292-297.
- Garcia-Olmedo, F., Molina, A., Alamillo, J. M., Rodriguez-Palenzuela, P. (1998). Plant defense peptides. *Biopolymers* 47, 479-491

de ces réponses avant le développement d'une infection néfaste. Le fait que l'efficacité des immunisations peut être augmentée par la co-administration de substances dénommées « adjuvants » est connu depuis longtemps. Il devient clair maintenant que beaucoup de ces adjuvants – voire tous – fonctionnent en stimulant des voies de reconnaissance de motifs structuraux, qui vont à leur tour activer le système immunitaire adaptatif. Sans instructions de l'immunité innée, l'immunité adaptative serait activée en réponse à n'importe quelle substance (antigène) étrangère, qu'elle soit pathogène ou non.

Dix ans après la réunion fructueuse de Londres, il est gratifiant d'observer comment l'étude, autrefois obscure, des peptides antimicrobiens a mis en évidence un nouveau mode de défense de l'hôte, généré des applications potentiellement utiles, et directement mené à la renaissance actuelle de l'immunité innée ■



par Louis Du Pasquier<sup>1</sup>

Tous les animaux disposent de systèmes immunitaires qui les protègent contre les agressions par des pathogènes ou des parasites. Un système immunitaire idéal devrait conférer à chaque individu les meilleures chances de survie dans un environnement qui change vite et cherche par tous les moyens à mystifier l'hôte sur lequel il se propose de se nourrir. Il faut donc que ce système immunitaire soit diversifié et si possible flexible. Il ne doit pas réagir avec le "soi" et doit être relativement économe en gènes et en cellules. Comment les métazoaires ont-ils répondu à ce défi ?

De façon générale, ils ne font pas confiance à un seul système de protection. Tous ont établi, de l'extérieur vers l'intérieur, une succession de barrières de protection. Bien des mécanismes cellulaires et humoraux constituant ces

barrières sont conservés et ont donc été mis en place au cours de l'évolution, il y a des centaines de millions d'années. On trouve d'abord les barrières physiques, comme la peau et les épithéliums enduits ou non de mucus riches en peptides bactéricides. On trouve ensuite des protéines solubles, produites en permanence dans le milieu intérieur, non seulement des molécules directement bactériolytiques mais aussi des molécules capables de déclencher des cascades de réactions enzymatiques en présence des pathogènes. C'est ainsi que chez les métazoaires, des plus primitifs (spongiaires et cnidaires) aux deutérostomes (vertébrés exceptés), on trouve, sous une forme plus ou moins complexe, le système de la prophénoxidase conduisant à la mélanisation et l'encapsulation des pathogènes. On trouve aussi les lectines, capables de reconnaître les sucres des surfaces cellulaires, d'agglutiner les bactéries, puis d'activer les cascades

# L'immunité chez les Métazoaires

enzymatiques du complément, conduisant en dernier ressort à la lyse ou à la phagocytose des envahisseurs. La coagulation, un autre processus de défense quasi universel peut s'effectuer dans les différents embranchements selon des principes biochimiques différents. Lorsque ces barrières sont franchies et les protéines constitutives épuisées, on arrive aux réponses induites.

Les réponses cellulaires induites peuvent être locales ou impliquer le recrutement de cellules mobiles spécialisées. Ainsi, les cellules épithéliales elles-mêmes peuvent participer à des réponses en se sacrifiant par apoptose (mort cellulaire programmée) suite à la pénétration d'un virus par exemple. Elle peuvent aussi produire, à la suite d'une induction, des peptides antibactériens solubles. Avec les cellules spécialisées mobiles capables de reconnaissance, de phagocytose et de transmission de messages, on passe d'une réponse locale à une réponse systémique. Celle-ci implique des relais divers, une spécialisation et une division du travail, d'organes centraux spécialisés, et donc l'utilisation d'un grand nombre de gènes.

Grâce aux études comparées, on se rend compte que non seulement les effecteurs comme le complément et la prophénoxidase sont largement utilisés dans le règne animal, mais également que l'induction des réponses locales et systémiques fait souvent appel à des mécanismes très conservés. Les pathogènes possèdent des déterminants de surface pour lesquels une série de récepteurs ont été sélectionnés et maintenus chez les métazoaires. Ils peuvent exister en solution ou à la surface des cellules et leur engagement conduit à l'induction directe ou indirecte d'une réponse via les récepteurs Toll ou Toll-like et la voie de signalisation au noyau NF- $\kappa$ B [1-3].

On assiste alors à l'augmentation de l'activité de transcription d'un gène spécifique d'une réponse immunitaire (peptides anti-pathogène ou cytokines). On rencontre ces mécanismes d'induction dans presque tous les phyla, et dans chaque individu on les retrouve dans différents types cellulaires engagés au niveau local ou systémique (par exemple, chez l'homme, production de défensines dans l'épithélium pulmonaire ou production de cytokines par les granulocytes). Ces gènes font partie d'une grande famille Rel/NF- $\kappa$ B intervenant au cours du développement. Ils peuvent être réactivés au cours des métamorphoses ou de phénomènes de régénérations, chez les invertébrés et les vertébrés. Ainsi Toll/NF- $\kappa$ B apparaît comme la fusée Vostock, la bonne à tout faire à la croisée des chemins de nombreux relais cruciaux pour la défense et le développement.

Presque tous les métazoaires utilisent phagocytose, lectines, cascades enzymatiques, Toll, Toll-like receptors, NF- $\kappa$ B. Cette diversité de principes n'est apparemment pas suffisante. Elle manque sans doute de flexibilité. Dans certains cas, on observera donc des "multiplications" au sein des systèmes ci-dessus. Dans d'autres cas, on verra apparaître des solutions supplémentaires nouvelles qui peuvent être spécifiques de genre, d'ordre ou de phylum chez les annélides (lysegine ou fétidine), les mollusques (FREPs = Domaines V d'immunoglobulines associés au fibrinogène, ou MDM = Mollusk defense molecule) les arthropodes (hémoline), ou chez les prochordés (régions Variables d'Immunoglobulines couplées à une chitinase, VCBP) [4, 5], qui n'ont pas eu de suite directe dans les autres phyla. Enfin, on verra apparaître chez les vertébrés un principe totalement différent.

<sup>1</sup> Institut de Zoologie de l'Université de Bâle, Suisse

## Plusieurs solutions pour diversifier les systèmes immunitaires

Pour la diversité, il existe d'abord le polymorphisme des gènes. Chaque fois qu'une étude génétique est possible, des hémolysines de vers jusqu'aux gènes d'immunoglobulines (Ig) de vertébrés en passant par les scavenger receptors d'oursins, les exemples de polymorphisme ne manquent pas. C'est une diversité certes, mais au sein d'une population. Les individus ayant hérité d'un "mauvais" allèle disparaîtront. Lorsque les descendances sont abondantes, il y aura toujours une assez grande quantité de survivants, mais si la valeur de l'individu est plus importante, c'est-à-dire lorsqu'on a de petites descendances et qu'elles mettent longtemps à parvenir à l'âge de la reproduction, il vaudrait mieux des garanties individuelles, quels que soient nos allèles...

Avec le polylocisme, la diversité se rencontre au sein d'un individu à la suite de duplications en tandem ou de polypléidisations. Il confère plus de diversité à chaque individu... Chez la drosophile, les voies Toll et Imd qui utilisent chacune un ensemble Tel/NF-kappaB différents conduisent à l'établissement d'une spécificité de réponse, donc d'une meilleure adaptation du système immunitaire [2]. Le polylocisme peut aussi permettre de combiner les peptides, codés par un nombre restreint de gènes, pour obtenir une plus grande diversité. Par exemple trois polypeptides (donc codés par 3 gènes seulement) qui peuvent s'assembler librement en dimères peuvent engendrer 9 dimères différents. Voilà une solution employée dans le cas des récepteurs Toll et Toll-like et aussi dans le cas des TCR ou des Ig et bien d'autres...

Mais la duplication des gènes a certainement des limites. On se demande, en voyant le grand nombre de gènes impliqués dans les réponses immunitaires du moustique ou de la drosophile, qui vivent quelques semaines, comment survivront, dans un environnement changeant, certains mollusques bivalves qui vivent 120 ans. L'espèce qui ne peut plus engager de gènes supplémentaires va-t-elle sacrifier les individus comme on sacrifiait une cellule ? Elle peut aussi adapter ses réponses de façon individuelle, en particulier, en profitant de variations somatiques au sein de son système immunitaire.

## Adaptation et individualisation des réponses

Adaptation et individualisation ne sont sans doute pas l'apanage, comme on le croit souvent, du système immunitaire des vertébrés. C'est un domaine de recherche en plein renouvellement. Les oursins peuvent répondre au LPS, une toxine bactérienne, par la synthèse abondante de "scavenger receptors" de type "cysteine rich". Chaque individu peut

puiser différemment dans un pool de plusieurs familles de gènes et jouer ensuite avec le gène choisi en utilisant l'épissage alternatif pour créer des molécules effectrices différentes. Des centaines de phénotypes individuels différents sont possibles [6]. Dans le cas de mollusques, les FREPs mentionnés plus haut sont synthétisés en réponse au parasite *Schistosoma*. Cette famille contient au moins 7 à 10 gènes par haplotype, donc chez un hétérozygote on pourrait trouver une diversité de l'ordre de 14-20 produits. Or, c'est 40-50 produits que l'on trouve, avec des différences individuelles [7]. On sait que des épissages alternatifs rendent compte d'une partie de cette diversité. L'épissage alternatif est certainement utilisé de façon assez générale. On le trouve chez les mollusques (voir plus haut) et les arthropodes, où il augmente apparemment la diversité des récepteurs aux peptidoglycans du moustique. Dans le cas des FREPs, il existe vraisemblablement des phénomènes supplémentaires de variations somatiques non encore élucidés [8] (revue dans [9]). Il faudra encore beaucoup d'études comparées pour savoir si ces tendances à l'individualisation procèdent de mécanismes communs ou si elle représentent des tentatives individuelles au niveau des phylums ou des classes. Prenons un exemple : l'utilisation à des fins immunologiques des mutations somatiques et de la conversion génique. Sont-elles spécifiques des vertébrés ou les rencontre-t-on chez des invertébrés aux mêmes fins ?

Même s'il y a une tendance vers une individualisation chez des invertébrés, force est de constater que seuls les vertébrés à mâchoires sont parvenus dans ce domaine à une solution proche de l'idéal. Car, outre les systèmes innés hérités des invertébrés : phagocytose, complément, Toll-like receptors, etc., ils ont adopté un système unique conférant à chaque individu un potentiel de réponse tout nouveau et quasi illimité dans sa diversité et sa flexibilité.

La très grande diversité du répertoire des parties variables de leurs récepteurs spécifiques : les anticorps et les TCR n'est pas due à un mécanisme génétique traditionnel. En fait, les gènes de leurs parties variables (V), essentielles pour la reconnaissance des antigènes, n'existent pas dans la lignée germinale. Ils sont présents sous forme de segments à assembler soi-même. Ce dont on hérite c'est un "kit do-it-yourself". Au cours de la lymphopoïèse, avec l'aide des enzymes RAG1 et 2, les cellules assemblent au hasard, à raison d'un seul réarrangement somatique par gène et par cellule, des segments de gènes pour fabriquer le gène final. (V-J pour les chaînes légères V-D-J pour les chaînes lourdes). Cet assemblage s'accompagne d'une imprécision de jonction qui peut entraîner la genèse d'un grand nombre

de récepteurs, des bons et des mauvais. En outre, très souvent, le nombre de segments présents dans la lignée germinale est grand et sujet à des réarrangements combinatoires engendrant une quasi-infinité de possibilités. Grâce à cette introduction, le système immunitaire des vertébrés ajoute "spécificité fine" et "mémoire" aux qualificatifs des systèmes immunitaires envisagés jusqu'à présent.

On pourrait s'étonner que d'autres espèces n'aient pas fait le même choix. Mais lorsqu'on considère la façon dont se fait cet assemblage somatique, on découvre un ensemble complexe qu'il n'aurait pas été commode d'inventer deux fois. En outre, ce mécanisme n'aurait sans doute rien pu donner sans la préexistence d'autres éléments nécessaires à son insertion harmonieuse dans l'organisme. Ceci a dû dépendre de l'évolution particulière et de la complexité du génome des chordés. Peut-être cette évolution a-t-elle été favorisée par les polypléidisations que l'on pense être à la source du génome des vertébrés.

## Origine du système immunitaire adaptatif des vertébrés

Aucun chordé primitif, aucun agnathe ne possède ni RAG ni aucun précurseur reconnaissable de cette paire d'enzymes, alors que chez les chondrichthyens, pratiquement tous les éléments du système des mammifères sont présents. L'hypothèse selon laquelle RAG a pénétré dans le génome de nos ancêtres par un transfert horizontal en provenance d'organismes unicellulaires reste la meilleure hypothèse et explique le caractère unique et l'apparition brutale du système adaptatif [revue [10]].

Il est plus facile de suivre l'évolution du gène du récepteur, un membre reconnaissable de la famille des Ig. Le précurseur possédait sans doute un gène V non segmenté et un gène codant pour la partie constante typique des Ig et des TCR, c'est-à-dire un domaine de type C1 et non C2 [11].

En analysant le génome de chordés primitifs sans système adaptatif [12], comme *Ciona*, on trouve effectivement des gènes correspondant à ce qui pourrait être structurellement un ancêtre du TCR et des Ig, et qui ne réarrangent pas somatiquement. Cette unité V-C1 se retrouve dans les nectines de *Ciona*. Structurellement donc, les invertébrés peuvent posséder des domaines de type V [11]. Chez l'homme, les nectines sont des molécules d'adhésion cellulaire mais certaines peuvent être exprimées à la surface des lymphocytes. Elles sont codées par des gènes appartenant à un groupe de liaison contenant des molécules apparentées JAM/CTX dont on trouve aussi un homologue chez *Ciona* [13]. Il est déjà intéressant de noter que les seules molécules ressemblant à un

récepteur de membrane ancestral chez *Ciona*, les nectines, font partie d'une famille de molécules appartenant à un seul groupe de liaison chez l'homme. Ces molécules peuvent aussi servir de récepteurs pour certains virus, et ceci par l'intermédiaire de leur partie variable, comme un anticorps. Selon le mode de liaison avec le récepteur, l'interaction avec le virus se traduit soit par une pénétration et une réplication soit par une apoptose qui interrompt la transmission du virus [14]. Dans ce dernier cas, il s'agit d'une sorte de réaction d'immunité locale innée. Cette propriété est-elle à la source du recrutement de cette catégorie de molécules par le système immunitaire des vertébrés ? On peut imaginer l'introduction du réarrangement somatique dans le gène V d'un tel récepteur lui conférant ainsi de nouvelles spécificités. N'est-ce pas dangereux ? Introduire une variation somatique au hasard, c'est suspendre l'épée au-dessus de la tête de Damoclès, et il faut éliminer ce qui est dangereux. La multiplication des séquences différentes entraîne un risque d'auto-immunité. Chez les vertébrés, c'est à certaines molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) et à la présentation de l'antigène d'éliminer ce risque. En effet, dans le thymus les molécules de classe I et II du MHC exposent à leur surface des peptides dérivés du soi et toutes les cellules T créées dans le thymus peuvent "s'essayer" [15]. Celles dont les récepteurs ont une affinité trop grande pour le soi sont éliminées. Seules sont sélectionnées les molécules ayant une capacité modérée à reconnaître un peptide ancré dans les molécules de classe I et II individuelles. Leur affinité la plus forte sera pour un épitope étranger. La sélection se fait au niveau d'une seule cellule n'exprimant qu'une spécificité. Si problème il y a, il est confiné à cette seule cellule, ce qui n'entraîne aucun risque pour l'organisme. RAG n'a donc pu être introduit que si la séquestration de son expression dans les lymphocytes était assurée.

Donc en résumé, qu'en est-il du MHC et des lymphocytes chez *Ciona* ?

Une région homologue existe ainsi chez les céphalocordés mais ne fonctionne pas comme chez les gtnathostomes car il n'y a pas de gènes de classes I ni II. On trouve ce qui pourrait être les ancêtres des enzymes (protéasomes) prêts à s'introduire dans le processus de traitement de l'antigène [14, 16].

Les domaines Ig C1 que l'on trouve dans les MHC I et II sont aussi disponibles, comme nous l'avons vu. Seule manque la partie distale liant le peptide. Elle a peut-être été recrutée à partir d'un autre système de récepteurs à la suite du réarrangement somatique. Ceci dit, il est impossible d'imaginer tout le système de

## Dossier

sélection se mettant en place d'un seul coup suite au réarrangement somatique. Pour mieux comprendre la succession des événements, l'étude de la région MHC-like de *Ciona* et d'autres chordés primitifs comme l'amphioxus, la myxine et la lamproie, sera certainement d'un grand intérêt. En particulier, il sera intéressant de voir si comme chez les vertébrés on trouvera dans cette région les gènes de types VC1 ancestraux. Il en existe plusieurs chez les vertébrés comme la tapasine qui joue un rôle dans la présentation de l'antigène. Le MHC a pu constituer l'épine dorsale du système immunitaire des vertébrés à sa création [17].

Enfin, trouver des ancêtres aux lymphocytes ne sera sans doute pas trop difficile car il existe, chez de nombreux invertébrés des hémocytes, des cellules du genre NK (tueurs naturels) qui feraient l'affaire. Ceux de *Ciona* semblent déjà pourvus des systèmes de signalisation

nécessaires [13] et l'étude comparée des facteurs de transcription devrait rapidement déboucher sur des résultats [18].

Tous ces éléments : réarrangement, sélection clonale des cellules T et B, présentation de l'antigène, tolérance au soi etc, forment maintenant un ensemble qui ne peut plus évoluer dans ses principes mais va être stabilisé en fonction de ses exigences. En ce qui concerne les régulations, tous les systèmes doivent être sous contrôle pour éviter l'auto-immunité. Pour le système dépendant de protéines exprimées constitutivement, on trouve des molécules régulatrices très conservées, les serpins. Elles contrôlent les sérines protéases engagées dans les voies de coagulation, prophénoloxidasés, complément. La sélection thymique, elle, se charge d'éliminer les clones auto-réactifs dangereux au cours de la production des lymphocytes. Quant aux molé-

cules présentes sur les cellules tueuses naturelles, la tolérance est leur état naturel et il faut les désinhiber pour les rendre actives grâce à un jeu de motifs intracellulaires bien conservés eux aussi.

Avec de telles contraintes, seules des variations seront jouées sur le thème du système adaptatif... On observe effectivement des variations dans l'exploitation de la diversification somatique et des possibilités de recombinaison : absence de combinatoire chez chondrichthyens, combinatoire chez les ostéichthyens, conversion génique chez le poulet, mutation somatique des gènes d'Ig dans toutes les classes, mais selon des principes différents et encore mal compris, utilisation de ces mutations pour engendrer le répertoire ou non, commutation des classes d'anticorps IgM, IgG etc., variation sur l'ontogenèse en fonction du nombre de cellules disponibles (un têtard ne se différencie pas comme un élé-

phant). En fin de compte, les vertébrés à sang chaud sont ceux qui tirent le meilleur parti de ces mécanismes somatiques pour augmenter considérablement la qualité de leurs anticorps au cours de la réponse (revue dans [4]). Une des causes de cette évolution au sein des vertébrés pourrait être la complexification croissante des organes lymphoïdes, dont les structures deviennent de plus en plus efficaces comme réservoirs et exploitations de mutants somatiques.

### En conclusion, il est fascinant d'être témoin des interactions entre les différents systèmes immunitaires de métazoaires

Comment vont "réagir" les différents systèmes lorsqu'on bouleverse l'un de leurs composants ? Le système adaptatif conférant un tel avantage de flexibilité et de diversité pourrait éventuellement rendre caduques les réponses innées et on pourrait les voir disparaître chez les vertébrés. C'est peut-être ce qui est arrivé à la prophénoloxidase ou aux V-chitinases chez les vertébrés. Mais, de façon générale, bien des circuits existants sont maintenus soit au niveau des épithéliums où ils remplissent les fonctions de défense innée classique, soit au niveau de cellules spécialisées où leur principe d'utilisation a été quelque peu modifié, du moins en ce qui concerne la voie Toll. On retrouve bien notre fusée Vostok mais, en réponse aux surfaces des pathogènes, elle s'est aussi adaptée à produire des médiateurs de la réponse adaptative plutôt que des molécules de défense directement actives.

Des éléments conservés peuvent jouer des rôles différents en fonction du contexte : passage d'une molécule d'adhésion liant un virus à un anticorps, passage de la régulation de l'expression de protéines bactériolytiques ou antifongiques à celle de cytokines. Passage de la "voie lectine" du complément à la voie dite classique impliquant les complexes antigènes - anticorps.

En parallèle, comment va évoluer un système sans RAG mais pourvu de ce qui pourrait être les précurseurs du système adaptatif ? C'est ce que nous montre la moderne *Ciona* avec ses duplications de composants du complément, ses duplications de gènes V-chitinase, révélant une sorte de convergence au sein de la superfamille des Ig.

L'étude comparée de systèmes immunitaires à grande échelle fait ressortir non seulement les homologies d'un phylum à l'autre, mais aussi les phénomènes de co-évolution, les analogies et les convergences qui en disent long sur les forces qui modèlent les systèmes immunitaires, et donc sur celui de l'homme qui nous intéresse au premier chef ■

Lamproies à Bordeaux



# Le système NF-kappaB, une plaque tournante pour l'immunité innée

## Entretien avec David Baltimore<sup>1</sup>



par Paul Caro<sup>2</sup>

### Question :

**Vous avez découvert en 1986 le facteur NF (Nuclear Factor)-kappaB, un activateur transcriptionnel latent de l'immunité innée et adaptative. Peut-on le considérer comme le messager moléculaire qui transmet aux gènes l'ordre d'agir au sein d'une sorte de plaque tournante centrale de l'immunité ?**

Oui, on peut le considérer ainsi. La protéine NF-kappaB est un régulateur unique qui contrôle peut-être un millier de gènes ou plus. Nous savons d'après nos études de « knock-out », qui empêchent son expression, que sans elle ces milliers de gènes ne sont pas activés. Ainsi, c'est bien une plaque tournante qui coordonne la réponse du corps dans un grand nombre de situations, la plupart dangereuses. Elle coordonne la réponse aux infections, aux stimuli nocifs, aux produits chimiques agressifs, aux infections virales, mais elle a aussi d'autres fonctions. NF-kappaB est une molécule homo ou hétéro dimère faite des combinaisons de deux sous-entités, membres d'une famille de cinq protéines structurellement apparentées. Les molécules dimères ont une forme qui rappelle un papillon et se lient fortement à des types particuliers de sites de l'ADN.

**NF-kappaB est présent dans le cytoplasme des cellules sous la forme d'un complexe avec différentes protéines IkappaB, alors il ne peut se déplacer vers l'ADN dans le noyau. Est-ce qu'il y a des différences entre les diverses IkappaB ?**

Il y a des différences entre les protéines IkappaB, mais la différence principale n'est pas dans la manière dont elles agissent mais dans la façon dont elles sont régulées. L'une d'entre elles est auto-régulée. L'activation de NF-kappaB entraîne celle de IkappaB alfa ce qui aboutit à l'auto-inhibition de NF-kappaB. Ceci est très important parce que trop de NF-kappaB est dangereux pour les cellules. Le rôle spécifique de la protéine IkappaB alfa est d'arrêter rapidement la réponse de NF-kappaB. Les autres IkappaB sont plus lentes et en fait contrôlent des réponses à plus long terme qui mettent en jeu NF-kappaB. On peut avoir à la fois des réponses à court terme et à long terme qui dépendent de molécules spécifiques IkappaB. Ceci est différent de la réponse à RelB que j'ai décrite dans mon exposé au colloque. RelB, qui est l'une des cinq sous-unités qui font NF-kappaB, éteint celle-ci d'une manière plus impérieuse et fait aussi partie d'un processus d'auto-régulation. Il y a un certain nombre de processus auto-régulés qui ont un effet négatif sur la production de NF-kappaB. Sans ces auto-régulations, NF-kappaB est très dangereuse pour la cellule et pour l'animal et peut tuer les embryons. L'auto-régulation est une caractéristique de base du système et d'ailleurs les spécialistes des théories du contrôle pourraient le prédire car un système qui est très actif doit aussi être très étroitement régulé pour être sûr qu'il est actif quand on en a besoin et hors circuit quand il n'est pas nécessaire. Nous n'avons peut-être pas identifié encore

tous les systèmes de régulation, je ne serai pas surpris si on en découvre d'autres !

**Quels sont les activateurs qui détruisent le complexe avec les IkappaB de façon que NF-kappaB puisse atteindre le noyau et son ADN ?**

A la suite des signaux d'alarme qui sont envoyés dans le cytoplasme depuis la membrane de la cellule ou depuis son intérieur, les IkappaB sont détruites par phosphorylation puis digérées par ce que l'on appelle un proteasome, un système de dégradation de protéines qui pré-existe dans la cellule. Le point intéressant est qu'il y a beaucoup de régulateurs différents de NF-kappaB, peut-être 25, et que beaucoup d'entre eux utilisent des mécanismes différents pour activer la dégradation des IkappaB. Mais tout cela finit au même point. Le TNF (Tumor Necrosis Factor) alfa, qui est l'un des régulateurs principaux, a un chemin d'activation, IL1 (InterLeukine1, une cytokine) un autre différent, les virus en auront encore d'autres et, dans le système nerveux, il y a un chemin d'activation de NF-kappaB qui dépend du calcium, un modulateur principal de l'activité du système nerveux. Ainsi, la versatilité du système vient du fait qu'il y a beaucoup de manières différentes d'arriver au même résultat.

**Est-ce qu'il y a différentes NF-kappaB ?**

Il y a cinq sous-unités différentes qui doivent se mettre ensemble pour former NF-kappaB. Elles le font par paires. D'un point de vue structurel, elles contiennent toutes une zone appelée la région Rel. C'est un domaine structural, qui permet à la protéine de se lier à l'ADN, et c'est là aussi que se fixent les régulateurs. C'est vraiment un modulateur central de la plupart des choses que nous savons à propos des fonctions de NF-kappaB. Les différents dimères formés par les sous-unités sont tous très semblables au sens où ce sont tous des protéines possédant une région Rel. Elles se lient donc à des séquences d'ADN analogues. La plus grande partie de la protéine n'est pas concernée par la liaison avec l'ADN, elle prend en

charge les autres fonctions de la molécule telles que les interactions avec d'autres protéines dans la cellule et avec les inhibiteurs. Il n'y a qu'une toute petite partie qui vraiment se lie à l'ADN.

**Quelle est la signification de Rel ?**

Ce terme provient d'un virus qui provoque un cancer chez les poulets, le virus réticuloendothélial. Il a été isolé il y a plusieurs années. Howard Temin, avec qui j'ai partagé le Prix Nobel, dans une partie de son travail a caractérisé le gène dans le virus qui provoque le cancer chez le poulet. Il a appelé ce gène « Rel » et plus tard, on s'est aperçu que c'était le gène c-Rel qui est l'un des cinq gènes qui sont impliqués dans le système NF-kappaB. Le segment conservé de la protéine qui permet la liaison à l'ADN a été nommé la région Rel en mémoire de ce gène initial du système. La protéine c-Rel est l'une des cinq sous-unités.

**Quel est le mécanisme de l'interaction entre NF-kappaB et les segments de l'ADN qui contiennent les gènes ? Comment est activée la transcription ?**

NF-kappaB se lie par le contact de la protéine avec des segments particuliers de l'ADN et en fait, il n'y a rien là de vraiment spécifique. La liaison est plutôt forte aux deux extrémités et plutôt lâche au centre de la zone de contact, dont la longueur est d'environ dix paires de bases. Mais cela n'a rien à voir avec la transcription, l'activation transcriptionnelle se fait à l'autre bout de la molécule. Quand celle-ci est liée à l'ADN, alors l'une de ses parties s'étire à l'extérieur et interagit avec ce que l'on appelle une polymérase ARN, l'enzyme qui produit la copie ARN de l'ADN. Ainsi tout est conçu pour moduler la fonction de la polymérase ARN. Nous ne connaissons pas les détails de cette interaction, mais nous en apprenons de plus en plus sur ce sujet. Les gènes sont localisés à différents endroits, il y a trois inhibiteurs et cinq activateurs.

**Est-ce qu'il y a un rapport spécifique entre les activateurs de NF-kappaB et les gènes ciblés pour la réponse ?**

<sup>1</sup> Associé étranger de l'Académie des sciences, Prix Nobel, professeur au California Institute of Technology, Pasadena, USA

<sup>2</sup> Correspondant de l'Académie des sciences, directeur de recherche au CNRS

Oui, il y a un rapport étroit parce que les activateurs sont des choses qui appellent à l'aide : aide pour le corps, aide pour la cellule, aide parce qu'il y a une infection ou un stimulus nocif. En conséquence, les gènes qui peuvent aider sont activés. Des gènes qui apportent des lymphocytes, ceux qui font parvenir des macrophages au site de l'infection, des protéines qui activent des cellules qui vont aider à combattre l'invasion des bactéries ou fabriquer des molécules antivirales ou des molécules qui vont inactiver les stimuli nocifs. Ce sont aussi des gènes qui sont impliqués dans la croissance des cellules pour obtenir une prolifération locale et des gènes qui permettent d'éviter la mort des cellules ou l'apoptose.

**En tant que médiateur des réactions immunitaires, NF-kappaB est utile pour stimuler les défenses de l'organisme, mais d'où vient qu'elle soit aussi un danger si son expression n'est pas régulée ?**

Parce que les molécules dont NF-kappaB induit l'apparition sont des protéines qui aident le corps à court terme mais qui, à plus long terme, sont dangereuses. Par exemple, les protéines très actives secrétées par les lymphocytes T. Le meilleur exemple est le choc toxique, une maladie humaine due à une croissance fulgurante de bactéries. La bactérie produit des liposaccharides qui activent NF-kappaB et engendrent ce que l'on appelle un « orage » de cytokines, une énorme libération de médiateurs cytokines. Ces molécules vont augmenter la température du corps, augmenter la pression artérielle, diminuer la pression artérielle, elles produisent des apoptoses, elles font des choses qui à court terme sont utiles pour lutter contre l'infection, mais qui à long terme sont toxiques. Ainsi le choc toxique est une maladie mortelle qui est, à la base, induite par NF-kappaB. Sans NF-kappaB on ne l'attrape pas !

**Quels sont les résultats des expériences de mise hors service (knock-out) de gènes. Quels genres de gènes sont concernés ?**

Nous avons mis hors service chacun des gènes qui codent pour NF-kappaB, la totalité des cinq sous-unités et les trois inhibiteurs. D'autres groupes de recherche ont obtenu des résultats sur les activateurs. Chacune de ces expériences donne un résultat différent, ce qui montre que les sous-unités ont des fonctions individuelles. Celles-ci ne se recouvrent pas totalement et nous nous demandons pourquoi les sous-unités ont un tel niveau de fonctions spécifiques. Dans quelques cas, nous avons des idées et pas dans d'autres...

**Quelles sont les recherches à entreprendre ?**

Il y a un énorme effort de recherche qui doit être fait pour comprendre pourquoi existent ces sous-unités spécifiques et pourquoi différents gènes répondent de manière variée. Nous utilisons un stimulus comme TNF alfa et différents gènes sont activés à différentes vitesses et à des degrés différents, certains sont enclenchés transitoirement et le restent aussi longtemps que le stimulus est présent. Nous ne comprenons pas pourquoi certains gènes sont sensibles à RelB et que d'autres ne le sont pas. Comme je l'ai dit dans mon exposé au colloque, c'est une interrogation majeure. Il se pourrait qu'une réorganisation de la chromatine soit impliquée, mais nous ne connaissons pas les détails.

**Quelle est l'importance de la dynamique ? Le changement de conformation des protéines par exemple ?**

C'est un domaine de recherche très actif. J'ai montré dans mon exposé que le détail spécifique de la séquence de l'ADN pouvait déterminer si le facteur qui lui est lié est un activateur transcriptionnel ou non. Nous ne savons pas du tout ce que cela peut signifier en terme de structure. Nous consultons actuellement les biologistes structuraux à ce sujet.

**Quel rôle joue NF-kappaB dans l'histoire de l'évolution des espèces ?**

NF-kappaB n'est pas spécifique aux vertébrés. Chez les invertébrés, elle existe, elle joue des rôles analogues mais aussi des rôles différents. L'une des premières protéines du genre NF-kappaB a été trouvée chez la drosophile comme protéine qui contrôle le développement de l'axe dorso-ventral de l'embryon. Ainsi c'est un médiateur central du développement spécifique. Mais chez les mammifères cela n'existe pas, vous pouvez obtenir un embryon parfaitement bien formé sans aucun NF-kappaB. Nous l'avons prouvé. Ainsi pour les invertébrés, elle a au moins une fonction très différente de celles qu'elle a pour les vertébrés. Mais pour ceux-ci elle active le système immunitaire de la même façon qu'elle le fait pour la drosophile. Dans un sens, c'est un très ancien médiateur du système immunitaire.

**Dans une hiérarchie de molécules importantes pour le corps, où placeriez-vous NF-kappaB ?**

NF-kappaB est très importante, parce que nos expériences de mise hors service des gènes de NF-kappaB produisent des animaux qui sont infectés très aisément, et nous ne pouvons les conserver dans les conditions ordinaires du laboratoire. Pour être capables de les étudier, nous devons les garder constamment sous antibiotiques dans un environnement relativement stérile. Ils ne sont pas aisés à entretenir. Pour faire des expériences sur eux, il faut un laboratoire spécial. NF-kappaB est une molécule très importante qui nous protège des germes ordinaires dans notre environnement.

**Quelles sont les conséquences pour la pratique médicale ?**

Il y a beaucoup de gens qui essayent de développer des médicaments contre NF-kappaB parce qu'ils devraient être des anti-inflammatoires. Jusqu'à présent, rien n'a été obtenu qui soit directement effectif contre NF-kappaB. Il y a un médicament contre la protéasome. Puisque celle-ci dégrade IkappaB, si elle est inhibée l'activation de NF-kappaB ne peut se faire. IKK est la kinase qui induit le travail de la protéasome. Beaucoup de médicaments affectent indirectement le système NF-kappaB, tels que l'aspirine et d'autres produits, mais ce n'est pas leur mode principal d'action.

**Quels genres de maladies sont liés à NF-kappaB ?**

NF-kappaB est impliquée dans l'inflammation et l'inflammation est un mode central qui concerne beaucoup de maladies, en particulier les maladies cardiaques où le rôle de l'inflammation dans le développement des plaques est maintenant une question centrale. Beaucoup de gens pensent qu'un inhibiteur de NF-kappaB serait intéressant pour la prévention du développement des plaques. Le problème est qu'un inhibiteur non spécifique de NF-kappaB devrait être administré à des concentrations telles que le corps deviendrait sensible aux infections et à d'autres effets. Je ne pense pas que c'est une bonne cible pour un traitement permanent.

**Quelles autres caractéristiques de cette molécule aimeriez-vous décrire ?**

Je pense que la chose la plus importante est que NF-kappaB a été le premier exemple d'une protéine localisée dans le cytoplasme qui peut se libérer pour atteindre le noyau et là, contrôler la transcription des gènes. Avec le temps, nous avons appris qu'il y a beaucoup de protéines analogues qui sont régulées d'une manière semblable et qui, ensembles, permettent aux cellules de changer très rapidement leurs pro-

priétés. La notion de réponse rapide découle vraiment de l'étude de NF-kappaB.

**Vous êtes titulaire d'un brevet intitulé « Nuclear Factors Associated with Transcriptional Regulation ». Quel doit être, à votre avis, la relation entre la brevetabilité et le domaine du savoir ?**

Notre brevet sur NF-kappaB n'a en rien empêché les gens de travailler sur le système : il est étudié partout dans le monde. Des milliers d'articles chaque année sont publiés sur NF-kappaB et donc il n'y a pas eu d'inhibition de la recherche. Il y a une société qui possède la licence de ce brevet et ils estiment avoir droit à des royalties sur tous les composés qui agissent à travers NF-kappaB. La Justice dira ce à quoi ils ont droit. Le brevet semble impliquer qu'ils ont des droits très étendus. Mais ils sont combattus par d'importantes sociétés sur ce point. C'est un problème commercial qui n'affecte pas vraiment la recherche, ni le développement des médicaments, il concerne ceux qui doivent encaisser les profits. Ce n'est pas un problème de chercheur mais un problème de groupe commercial.

**Pensez-vous que la recherche dans le futur va trouver de nouvelles pistes pour comprendre ce qui se passe dans la cellule ?**

Nous apprenons de nouvelles choses chaque jour, nous allons continuer. Le séquençage du génome nous montre combien nous avons à apprendre. Il nous parle de nouvelles protéines dont nous avons à connaître les effets. La biologie aujourd'hui est sur le point de réellement comprendre la cellule et en particulier les interactions complexes dans la cellule. Comment la cellule se régule elle-même. Cela nous dit des choses extraordinaires sur le corps humain, l'une des choses les plus surprenantes est la robustesse de notre corps. Quoi que vous mangiez, quelle que soit votre température, que vous soyez malade ou bien portant, quelle que soit la situation, le système fonctionne ! Vous êtes malade, vous guérissez, vous revenez au même équilibre ! C'est extraordinaire ! Si vous essayiez de concevoir un système mécanique qui ait cette sorte de stabilité, vous ne sauriez pas où commencer. Vraiment, au sens propre, le corps humain est presque indestructible. Nous supportons beaucoup de choses et nous redevenons bien portants et sains... ■

# Réalité, perception et acceptabilité du risque industriel



par Charles Fiterman<sup>1</sup>

Le risque est partout, c'est tout au moins aujourd'hui le sentiment du plus grand nombre. Risques sanitaires, alimentaires, écologiques, industriels, technologiques, et aussi sociaux et géopolitiques – bien que de nature et d'importance diverses – s'additionnent et se confondent dans l'esprit humain au point de provoquer des peurs et des rejets que ne justifie pas la stricte observation des réalités.

S'agissant précisément des risques technologiques et industriels, il est en effet indéniable que – considérées sur une longue période- leur évaluation, leur prévention, leur maîtrise, et donc leurs conséquences, ont évolué de façon favorable. Les accidents sont moins nombreux, la santé des populations s'est améliorée et la durée moyenne de vie des individus s'est accrue, mais, il faut le souligner, beaucoup plus nettement dans les pays développés que dans les autres régions du monde.

Cependant, le nombre des victimes d'accidents reste élevé, il apparaît même qu'il s'est installé, en moyenne annuelle, sur une sorte de palier depuis une dizaine d'années. Et surtout, des risques nouveaux, producteurs de catastrophes de grande ampleur, ont surgi et se sont placés sur le devant de la scène.

Ils frappent l'opinion, d'abord parce que les frontières protectrices anciennes se sont effacées, que ce soit au niveau de l'atelier, de l'entreprise, du pays, et même du continent. La

source du risque était hier au dehors, chez l'autre, et celui-ci fait aujourd'hui irruption chez vous. Les causes en sont diverses et largement analysées.

De plus, le risque apparaissait hier lié pour l'essentiel aux limites de la connaissance scientifique et du progrès de la société. Il est aujourd'hui- si l'on peut dire- résolument moderne, produit par le mouvement même de l'activité productive et de l'organisation sociale. La science, longtemps porteuse dans l'imaginaire collectif de vérités intangibles et prometteuse de progrès assurés, a redécouvert au XXème siècle l'irrésolu, l'incertain et le hasard, en liaison avec les avancées de la recherche. Les progrès humains qu'elle a permis sont souvent estompés par l'élargissement du champ des risques repérés par l'investigation scientifique elle-même, et par les controverses que cela suscite. Enfin, les développements considérables de l'information et de la communication constituent des facteurs d'amplification de l'impact des phénomènes, et souvent de distorsion de leur hiérarchie réelle.

Il faut noter que ces distorsions entre réalités des risques et perceptions de ceux-ci, interviennent de façon assez différenciée et parfois contradictoire. A cet égard, il semble que le risque est vécu différemment selon qu'il apparaît être choisi par l'individu ou subi du fait d'une activité sociale. Dans le premier cas, il devient un corollaire accepté de la liberté et du plaisir. Il est

<sup>1</sup> Membre de la Section Activités productives, Conseil économique et social



même considéré à juste titre comme un besoin de la vie et du progrès humain. Dans l'autre cas, il est d'autant moins accepté aujourd'hui qu'il contredit l'aspiration grandissante à l'autonomie de l'individu. Au surplus, les bouleversements survenus dans les types d'activité, les structures sociales, les lieux de peuplement, ont distendu et complexifié la mise en relation du risque pris et du bénéfice attendu, relation qui reste primordiale dans la détermination.

Les différentes perceptions des risques ne sauraient être traitées à la légère, quels que soient les écarts qu'elles présentent avec la réalité. Elles sont au bout du compte partie prenante de celle-ci, elles influent sur elle, y compris comme on le voit souvent au plan de la santé des personnes. Elles déterminent largement l'acceptabilité du risque. Or, il ne peut y avoir aujourd'hui d'activité industrielle d'une certaine importance qui se développe sans une acceptation sociale suffisante.

Réalité, perception et acceptabilité du risque ont donc partie liée, mais dans des rapports complexes qui présentent à notre époque bien des aspects nouveaux. Leur traitement satisfaisant ne saurait se réduire ni à une démarche univoque et simplificatrice, ni à l'enfermement dans les approches traditionnelles.

C'est dans cet esprit que le Conseil économique et social a récemment formulé un certain nombre de propositions touchant à la prévention et à la gestion des risques technologiques et industriels.

Dans les limites de cet article, trois orientations déterminantes peuvent être dégagées.

En premier lieu, il n'est pas envisageable de satisfaire la demande légitime d'une sécurité accrue en renonçant au progrès des connaissances scientifiques, au développement technologique et industriel. Se fonder sur le principe de précaution pour avancer est indispensable. Cela ne saurait cependant signifier s'abstenir d'agir, geler les innovations, multiplier les moratoires, abandonner des activités nécessaires. Ce serait passer des excès d'un productivisme aveugle aux illusions d'un naturalisme tout aussi destructeur. Si sa pulsion de vie est entravée, toute civilisation s'affaisse et finalement disparaît. Ce dont il s'agit, c'est d'intégrer le devenir de l'homme et de son environnement, la réduction des inégalités à l'échelle mondiale, dans les choix et les modalités du développement technologique et industriel. On appelle cela le développement durable. La maîtrise des risques en devient une composante majeure. Elle ne peut être synonyme

ni de prétention à parvenir à un risque zéro inaccessible, ni de tentation de faire de ce constat le nouveau nom donné à une fatalité aujourd'hui tout à fait inacceptable. Ce qui doit s'imposer, c'est une approche nouvelle fondée sur la construction rigoureuse de systèmes de sécurité portant sans cesse la maîtrise des risques au plus haut niveau et permettant, en pleine conscience des enjeux, l'acceptation d'un risque résiduel hypothétique mis en rapport avec les avantages induits.

La tâche est complexe. La démarche doit prendre en compte à la fois les attentes de la société et les résultats des analyses risques-bénéfices et coûts-avantages des différents scénarios envisagés, en sachant qu'il s'agit d'un processus qui ne connaîtra pas d'aboutissement définitif. A l'évidence, et c'est la seconde conclusion, on ne peut progresser dans une telle démarche qu'en faisant appel à la participation active de toutes les parties concernées, d'abord dans l'entreprise mais aussi dans son environnement et à l'échelle de la société. L'amélioration des systèmes de prévention doit elle-même se fonder en priorité sur cette participation, sans renoncer naturellement aux prescriptions techniques et à une réglementation sans doute mieux centrée sur sa vocation. Il faut sortir de la prescription autoritaire et foisonnante, du seul tête à tête entre décideurs politiques et économiques, de la consultation formelle. Comblant ce déficit démocratique constitue une voie privilégiée, à la fois pour améliorer la sécurité en liaison avec le développement technologique et industriel et pour obtenir une prise en charge acceptable des coûts et des risques résiduels. Il faudra convaincre chacun que cette démarche devient et deviendra de plus en plus partie prenante de l'efficacité économique, de la rentabilité.

Enfin, la recherche d'une véritable construction sociale de la sécurité n'implique pas la confusion des rôles, la dilution des responsabilités. Le déficit démocratique s'accompagne aujourd'hui d'un déficit de politique. La décision ne peut qu'appartenir en dernier ressort à la personne ou à l'instance désignée par le suffrage universel ou par la loi. Mais l'information, le dialogue, la concertation, permettront à cette décision d'être mieux fondée et mieux acceptée, mieux inscrite dans l'intérêt général. Les chemins de la décision publique doivent évoluer, mais il restera une part d'incertitude et donc de risque. C'est ce qui légitime et fait la grandeur du politique. C'est le pari nécessaire sur la capacité de l'humanité à assurer son avenir ■

# Comment réagir face à la catastrophe annoncée?

Entretien avec  
Dominique Bourg<sup>1</sup>



Par Paul Caro<sup>2</sup>

**Question :**  
**Quelles conclusions tirez vous du colloque interacadémique de septembre 2002 sur les changements climatiques ?**

La question du changement climatique est d'abord scientifique, mais les actions conduites en réponse ne peuvent pas être considérées d'un point de vue exclusivement scientifique. Elles ont des aspects techniques, sociaux, et politiques. Ce qui me préoccupe, c'est que si l'on parle d'un problème scientifique, à un certain moment il est difficile d'éviter le dérapage. Dans notre société le statut de la parole scientifique est extrêmement important. Les scientifiques peuvent profiter de leur position d'autorité pour émettre des énoncés qui n'ont rien de scientifique. Les propos peuvent déborder le statut incontestable, vérifiable ou falsifiable, du discours scientifique. Le très intéressant discours de conclusion du Colloque faisait le parallèle entre le rapport Meadows au Club de Rome de 1972 sur la question des limites à la croissance et la situation d'aujourd'hui, en soulignant que l'on a pu démentir certaines prévisions pessimistes de cette époque en augmentant la trop faible R & D des entreprises. Dans le cas présent, je suis sceptique. Il y a

bien sûr une bonne technique importante, mais je doute que l'on puisse sortir de la situation climatique actuelle dans les trente prochaines années, en s'appuyant simplement sur les techniques. Cela n'est pas suffisant. On part d'un diagnostic scientifique, puis on émet un propos beaucoup plus général qui va sortir du champ parcellaire scientifique. Face à un phénomène en soi complexe qui touche à des disciplines extrêmement différentes avec des degrés de maturité très inégaux et à un problème inséparable des aspects idéologiques comme la croyance en la toute-puissance des techniques, l'optimisme social ou politique, il est difficile de cerner les limites de la scientificité des propos. Ce problème est fréquent car les questions qui touchent la recherche aujourd'hui ont un impact social fort vis à vis desquelles la marge de passage du discours du purement scientifique au non-scientifique n'est pas toujours évidente.

**Que peut faire le monde politique pour orienter les choix de société qui paraissent s'imposer pour diminuer les conséquences de l'effet de serre ?**

Le changement climatique est en cours, et si nous étions extrêmement vertueux on pourrait d'ici au milieu du siècle limiter la concentration du CO2 à 450 ppm. J'ai des doutes mais ce serait l'option la plus raisonnable et pour y arriver

<sup>1</sup> Professeur à l'Université de technologie de Troyes

<sup>2</sup> Correspondant de l'Académie des sciences, directeur de recherche CNRS



Un accident climatique...

il faudrait dès aujourd'hui à l'échelle planétaire inverser la tendance. Au lieu de voir la consommation d'énergie augmenter de 2 % par an, il faudrait réduire de 2 % par an et pendant 30 ans. On repasserait alors sous la barre des 3 Gigatonnes annuelles de CO<sub>2</sub>, seuil d'absorption naturel de l'écosystème mondial. Ce sera difficile. Un objectif plus accessible, c'est la stabilisation entre 500 et 600 ppm bien que ce soit un seuil de risque déjà important. Les politiques sont pris dans une espèce de contradiction.

Dans les sociétés qui sont les nôtres, les grandes lignes des politiques publiques sont conçues pour permettre à chacun de déterminer les fins qu'il veut poursuivre et de maximiser son avantage au moyen de règles du jeu social essentiellement formelles et n'affectant pas le mode de vie des gens. Aujourd'hui avec le pouvoir que confèrent à chacun de nous ces techniques qui nous apportent le confort et le jeu des lois du marché, chacun a un potentiel de nuisance sur autrui que les générations antérieures n'avaient absolument pas. Par exemple prendre sa voiture dans Paris au moment d'une moyenne élevée de pollution contribue à augmenter le nombre d'accidents sanitaires chez les

personnes sensibles. La manière dont on entend poursuivre ses fins propres peut affecter la façon dont autrui cherche à poursuivre les siennes propres. C'est une nouvelle donne sociale et cela affecte aussi les générations futures. Nos actions les plus communes vont interférer avec les biens communs planétaires. On est face à une sorte de limite et la façon dont on peut concevoir la liberté individuelle aujourd'hui est un peu complexe. Il peut y avoir des contradictions fortes entre certaines libertés. Il y a des finalités collectives qui vont faire obstacle à l'accession au bonheur individuel et qui ont besoin d'être définies précisément par le corps social. On rentre dans une ère nouvelle où sont possibles, grâce aux techniques, toutes sortes d'actions, y compris certaines qui touchent au socle biologique de la nature humaine. C'est un défi politique immense. L'action politique est écartelée entre ces biens communs planétaires qu'il faudrait protéger, les intérêts des Etats et ceux des individus. L'action est d'autant plus difficile qu'il faudrait aller à l'encontre de certaines finalités individuelles, et de comportements installés. On pourrait penser avec Hans Jonas que les démocraties sont perdues et que seul un régime tyrannique bienveillant et bien

informé pourrait permettre de sortir de cette impasse ; je pense qu'il faut au contraire inventer un fonctionnement différent de la démocratie. Ce à quoi avait pensé il y a déjà quarante ans Bertrand de Jouvenel. Nos démocraties pourraient définir des finalités collectives comme le degré souhaitable de protection des biens communs environnementaux, recommander des types de modes de vie, et ainsi ouvrir une nouvelle ère démocratique très liée à ce qu'on appelle aujourd'hui la démocratie participative soutenue par le débat public.

#### La crise climatique pose-t-elle la question de la justice ?

Le climat devient un enjeu de justice parce que la conduite cumulée des individus peut mettre en cause sa régulation. Et c'est nouveau. Cela amène dans l'horizon de la justice ce bien commun qu'est le climat. La notion de responsabilité est plus généralement étendue à des biens qui posent désormais des questions de modalités d'accès et de jouissance (l'air pur par exemple). Les droits de jouissance d'un climat favorable aux activités humaines peuvent être compromis pour les générations futures. Le domaine d'application de la

notion de justice s'élargit et doit affronter des contradictions entre Nations et entre modes de vie individuels car certains de ceux-ci contribuent plus que d'autres à dégrader les biens planétaires.

#### A votre avis, la société se sent-elle concernée par les changements climatiques ?

« Le problème aujourd'hui ce n'est plus en matière de changement climatique l'incertitude, c'est que nous ne parvenons pas à croire ce que nous sommes », comme le dit Jean-Pierre Dupuy dans son livre « Pour un catastrophisme éclairé » (2002). Les incertitudes du public ont trois causes principales. D'abord, c'est la première fois que l'humanité est confrontée à un risque global dont les conséquences commencent à se faire sentir et le seront encore plus dans les décennies suivantes et pour les générations futures. Ensuite, la caractéristique de ce risque est de présenter une inertie extraordinaire. Avant le 11 septembre, il y avait toute une littérature sur l'hyper-terrorisme, mais on n'y a pas cru ! En ce sens, il y a peut-être un parallèle avec le changement climatique ! Mais là où cela change complètement, c'est qu'une fois le passage de

l'impossible au possible acquis, en matière de lutte contre le terrorisme, on peut réagir; en revanche, en matière de changement climatique, toutes les réactions que l'on pourra tenter en cas de crise aiguë, dans trente ans, cinquante ans ou plus, seront sans effet, et pour une période extrêmement longue, à cause de l'inertie du système climatique. Jamais l'humanité n'a eu affaire à une situation pareille: risquer d'être confrontée à une hauteur de danger jamais expérimentée, et en même temps dans une situation telle que la réaction serait sans effets. Cela rend encore plus difficile la possibilité de croire. Enfin, principale hésitation, prendre le changement climatique au sérieux revient à remettre en question le niveau de vie de chacun. En particulier, cela implique de s'attaquer très frontalement à cet accès extraordinaire à la mobilité qui caractérise nos cultures et qui a plein d'avantages, y compris à l'échelle planétaire. Ce sont des composantes de base de notre civilisation qui sont en jeu. On a donc du mal à y croire et à entrer dans la démarche de lutte contre le changement climatique.

La communication à travers les media n'aide pas beaucoup à la nécessaire prise de conscience du public en matière de changement climatique. Sur le marché du livre et du web, il y a d'excellents documents de « vulgarisation » mais il y a aussi beaucoup d'âneries, des ouvrages scandaleux. Les médias ne font pas leur travail, souvent les journalistes ne citent que d'autres journalistes, aucune source sérieuse, et ça passe!

**L'énergie nucléaire est souvent proposée comme solution technique au problème de l'effet de serre. Or, d'après une étude récente<sup>3</sup>, 60 % des Français croient que l'énergie nucléaire contribue à l'effet de serre contre seulement 10 % des Finlandais<sup>4</sup>...**

Un de mes professeurs comparait les temples égyptiens pour leurs contemporains à ce qu'est aujourd'hui une centrale nucléaire pour le public. Il est difficile d'avoir une approche rationnelle pour le nucléaire. Pour ma part, je ne vois pas du tout comment, à l'avenir, on peut s'en tirer sans le nucléaire. On sera vite confrontés à des problèmes de coûts du pétrole. Bientôt, il faudra sacrifier un litre pour en extraire un autre. L'énergie consommée par les transports restera importante et le recours à d'autres carburants, comme l'hydrogène, pas évident. Si on veut vraiment prendre au sérieux la lutte contre le changement

climatique je ne vois pas comment dans nos pays on peut échapper à l'énergie nucléaire. Pourquoi cette étrangeté du nucléaire? Il y a l'asymétrie bien connue dans le nucléaire entre le risque et le danger, il est vrai que si le risque est relativement faible, le danger est énorme; où porter l'attention? On peut espérer des progrès techniques dans la sécurité et le règlement du problème des déchets. On peut faire des paris là-dessus. Pour moi l'attitude vis-à-vis du nucléaire est inséparable du problème de la comparaison des risques. Il faut que dans une période courte nous fassions face au plus important des risques, à savoir le changement climatique, je ne vois pas comment on ne pourrait pas assumer, pour y faire face, le risque nucléaire. L'énergie nucléaire est le type d'énergie qui a mis en évidence cette espèce de retournement du progrès des sciences et des techniques, son ambivalence: ce qui est très intéressant peut être aussi très destructeur... La démonstration a été dramatique, elle est donc difficile à assumer rationnellement, elle prend le contre-pied du socle de civilisation qui était le nôtre. Par son histoire l'énergie nucléaire est sans doute la plus difficile à assimiler et à accepter.

#### Quel rôle joue la notion de risque dans la société?

Elle joue un rôle capital, tout le monde aujourd'hui est obsédé par le risque, avec un paradoxe car cette obsession

présuppose que le risque est faible! Dans les sociétés confrontées au risque permanent, aux aléas climatiques, alimentaires, sociaux ou politiques, on n'est pas obsédé par le risque, il est trop présent! Mais nous avons fait disparaître la plupart de ces risques. A l'échelle planétaire l'espérance moyenne de vie, c'est 66 ans! Jusqu'au début du XVIII<sup>e</sup> siècle on oscillait entre 20 et 30 ans! Nous vivons dans des sociétés qui sont parmi les plus sûres et justement parce qu'elles sont les plus sûres, et parce qu'elles ont perdu en grande partie la croyance en un arrière monde, elles deviennent les plus sensibles au risque car celui-ci se fait beaucoup plus rare; et s'il se réalise, il va porter atteinte à une sorte de capital absolument essentiel qui est cette espèce de droit à jouir pour plusieurs décennies que chacun reçoit dans nos pays en naissant. Ce sont ces mêmes sociétés où le risque est devenu totalement insupportable qui sont en train de générer ces risques globaux que l'humanité n'a jamais connus auparavant! Notre situation par rapport au risque est bien paradoxale!

#### Comment la société peut-elle choisir entre production et restriction?

J'aime bien les principes énoncés dans la Déclaration de Rio: "le droit de chacun à produire, à jouir de l'existence en harmonie avec la nature". Cela paraît une contradiction mais le problème c'est qu'aujourd'hui la production est conçue

comme une source de biens matériels avec une croissance indéfinie des flux de matière et des flux d'énergie. On sait que ce type de croissance n'est pas tenable. En revanche, on peut chercher à déconnecter d'une part la croissance des flux financiers de la croissance des flux de matière et d'énergie, et d'autre part chercher à déconnecter les flux de matière et d'énergie d'une certaine forme de confort matériel. Il y a aussi bien sur le plan technique que sur le plan gestionnaire des éléments qui devraient permettre d'aller dans ce sens. Par exemple, ce qui m'intéresse beaucoup, c'est ce domaine transversal que l'on appelle l'écologie industrielle et là, il faut vraiment tabler sur une innovation technologique forte. Il y a aussi des modalités proprement gestionnaires, par exemple l'économie de fonctionnalité, l'idée selon laquelle pour les biens durables, il faudra amener les industriels non pas à les vendre mais à les louer. Ainsi ils tireront leurs flux financiers de la location et non plus de la vente et par là même, ils auront intérêt à produire des biens durables qui exigent le moins de maintenance possible (comme une machine à laver qui durerait 60 ans). Ils pourraient donc s'assurer des flux financiers croissants rapportés à des flux de matière et d'énergie qui devraient décroître. La recherche commence à construire des modèles à l'échelle macroéconomique. Il y a une innovation technique et une innovation sociétale à penser en même temps. Il faut les promouvoir ensemble ■

J'aime bien les principes énoncés dans la Déclaration de Rio: le droit de chacun à produire, à jouir de l'existence en harmonie avec la nature.



<sup>3</sup> Enquête 2001 de l'ADEME, « Les représentations sociales de l'effet de serre »

<sup>4</sup> Enquête de la Fédération industrielle finlandaise de l'énergie (FINERGY) 1999

# Chimie & Nanosciences

Par **Robert Corriu**<sup>1</sup>

Les nanosciences représentent certainement le développement le plus prometteur des sciences de la matière.

Leur objectif et par extension celui des nanotechnologies consiste à préparer matériaux et systèmes doués de propriétés physiques à l'échelle du nanomètre. Deux voies générales s'ouvrent aux chercheurs : d'une part la voie « TOP-DOWN » qui correspond à la recherche des méthodes permettant la « nanomérisation » de matériaux existants. Elle correspond essentiellement à l'électronique. L'autre approche dite « BOTTOM-UP » vise à préparer les nanomatériaux par des méthodologies d'assemblage ou d'inclusion de nanoobjets (nanotools) doués de propriétés souhaitées pour le nanomatériau.

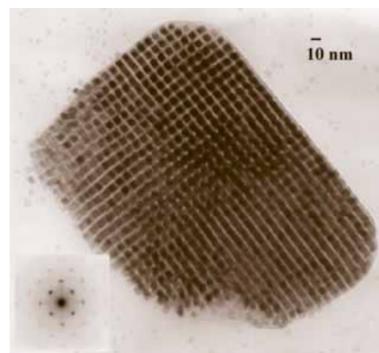
La chimie est particulièrement bien adaptée pour œuvrer dans cette perspective car elle possède les outils de synthèse et de caractérisation ainsi que les connaissances nécessaires pour concevoir et élaborer les nanoobjets. Elle maîtrise, en outre, un certain nombre de méthodes d'inclusion, d'assemblage et d'organisation qui permettront de transformer le nanoobjet en nanomatériau.

A côté de la synthèse et de l'étude des nanoobjets qui constituent des étapes clés, il existe plusieurs possibilités d'accès aux nanomatériaux. La voie la plus simple consiste à englober le nanoobjet dans une matrice minérale (silice, alumine...) ou dans un polymère organique. Les nanocomposites ainsi obtenus correspondent au mélange de 2 phases. Ils constituent toutefois une méthode simple et très efficace d'accès à des matériaux correspondant au contrôle d'une propriété physique à partir de l'échelon moléculaire. Le choix de la matrice est prépondérant pour la mise en forme (film, fibre, matrice) et la stabilité du matériau. Un texte de J.-P. Boilot a illustré cet aspect des nanosciences dans le rapport de l'Académie. Les méthodes d'assemblage qui impli-

quent la formation de liaisons chimiques fortes (covalence, coordination...) entre les différents nanoobjets, correspondent aux matériaux nanostructurés. Ils sont composés d'une phase unique dans laquelle les nanoobjets ne peuvent être séparés de la matrice. Dans ce type de matériau une organisation et une orientation des unités composantes est possible. Ces matériaux représentent un stade plus difficile à atteindre. Cependant ils débouchent sur des possibilités de matériaux vectorisables et sur un contrôle précis des interactions matrice-nanoobjet. Ils sont l'étape inévitable pour développer la chimie qui permettra d'accéder aux Matériaux Adaptatifs (Smart Materials). La chimie permettant d'obtenir la première génération des matériaux nanostructurés est connue. Elle doit être adaptée. En revanche, les matériaux adaptatifs visant à coupler interactivement plusieurs propriétés (physiques ou autres) représentent un objectif purement fondamental car la chimie qui permettra de les atteindre reste, en très grande partie, à découvrir.

Quatre exposés ont été choisis pour illustrer quelques unes des phases qui constituent l'approche BOTTOM-UP des nanosciences : synthèse et étude du nano-objet, méthodes d'assemblage et d'organisation. La préparation et les propriétés de nanoobjets a été illustrée par l'exposé de notre confrère J.-P. Sauvage<sup>2</sup> qui a présenté des molécules synthétisées pour contrôler les mouvements intramoléculaires en leur imposant des déplacements qui sont ceux de muscles ou de moteurs. L'exposé de B. Chaudret<sup>3</sup> a été axé sur la préparation de nano-

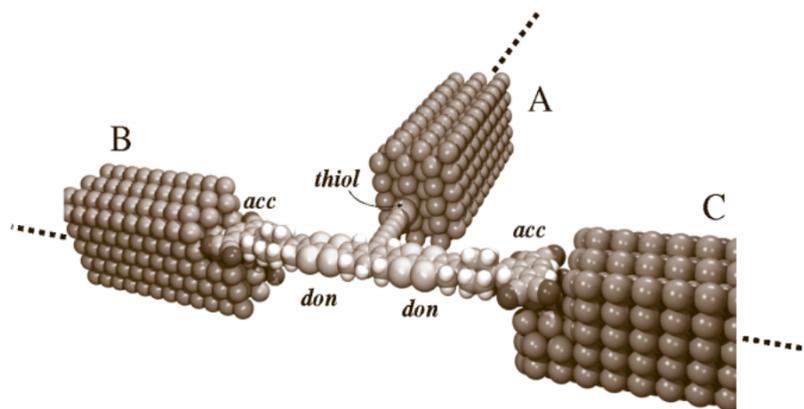
particules métalliques obtenues par des méthodes chimiques impliquant la décomposition oxydoréductrice de complexes métalliques. Cette méthode douce représente une méthode générale (Sn, Ti, Ru, In, Pd, Pt, Fe...) de préparation de nanoparticules métalliques de tailles et de géométries différentes mais contrôlables. Toutes ces particules présentent des propriétés physiques et certaines peuvent être transformées en oxydes présentant d'autres propriétés.



Super-réseau de nanoparticules de fer. Les particules individuelles sont cubiques et toutes orientées dans la même direction.

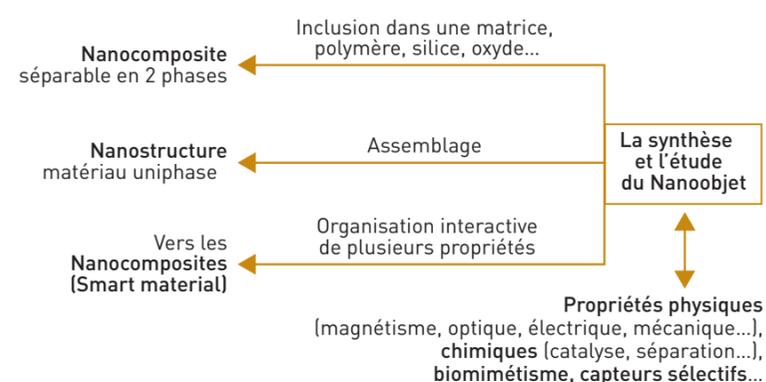
Cet ensemble de possibilités ouvre la voie à ces semiconducteurs, aux effets photovoltaïques, à des systèmes conducteurs et à des matériaux doués de propriétés de photoluminescence. L'électronique moléculaire a été présentée par J.-P. Launay<sup>4</sup>. Les recherches dans ce domaine ont ouvert la voie de la chimie pour les nanosciences. Les principaux éléments de l'électronique : diode moléculaire, commutateur, amplificateur ont été obtenus et étudiés à l'échelon élémentaire. Le défi que doit relever l'électronique moléculaire sera d'assembler ces éléments pour réaliser des fonctions complexes. L'intervention de M. W. Hosseini<sup>5</sup> a illustré le pouvoir créatif de la chimie dans les possibilités d'organisation des ensembles moléculaires. L'inclusion d'entités chimiques susceptibles de se « reconnaître » ou de s'apparier à d'autres unités permet d'obtenir de remarquables organisations de type supramoléculaires, susceptibles d'ouvrir la voie aux Matériaux Adaptatifs.

A côté de ces exposés qui ont illustré quelques aspects possibles de l'apport de la chimie aux nanosciences, il est bon de souligner les autres contributions qui



Exemple d'électronique moléculaire. Les commentaires sont accessibles sur le site de l'Académie des sciences : [www.academie-sciences.fr](http://www.academie-sciences.fr)

L'approche « BOTTOM-UP » schématisée



<sup>1</sup> Membre de l'Académie des sciences, professeur émérite de l'Université de Montpellier II.

<sup>2</sup> Membre de l'Académie des sciences, directeur de recherche au CNRS, Institut Le Bel, Université de Strasbourg  
<sup>3</sup> Directeur de recherche au CNRS, laboratoire de chimie de coordination, Toulouse  
<sup>4</sup> Professeur à l'Université Paul Sabatier, Toulouse  
<sup>5</sup> Professeur à l'Institut Le Bel, Université de Strasbourg



ont été développées dans la partie chimie du rapport Nanosciences. M. Verdaguer<sup>6</sup> a souligné les possibilités ouvertes par le magnétisme moléculaire. M. Lemaire<sup>7</sup> et A. Guyot<sup>8</sup> ont développé l'apport de la chimie des polymères aux nanosciences. Ils ont mis en valeur la séparation sélective d'isotopes par des méthodes de chélation qui donnent des résultats comparables à ceux obtenus avec les méthodes actuellement utilisées. Elles présentent en outre l'avantage d'une simplicité accrue et d'un coût moindre. Notre confrère J.-M. Basset<sup>9</sup> a étudié les méthodes permettant de prévoir l'efficacité de nouveaux catalyseurs hétérogènes. C'est par une approche BOTTOM-UP qu'ont été obtenus des catalyseurs de dépolymérisation des matières plastiques de même que la mise au point du méthano-craquage des alcanes. L'auto-organisation des systèmes moléculaires complexes ainsi que le contrôle des formes dans les solides ont fait l'objet d'un rapport présenté par T. Zemb<sup>10</sup>. Cet apport préfigure les possibilités du contrôle de l'organisation des nanoobjets à grande échelle. Le lien entre les nanoobjets et les propriétés optiques et celles optiques non linéaires a été fait par J. Zyss<sup>11</sup>. Ce chapitre démontre à l'évidence combien les applications dans le domaine de l'optique pourront tirer profit des avancées de la chimie moderne, aussi bien dans le domaine des transmissions que dans celui du stockage d'information. La biocompatibilité de la silice ouvre enfin un grand nombre de possibilités dans le domaine des applications biologiques. Notre confrère J. Livage<sup>12</sup> a ouvert un nouveau chapitre de recherche dans cette voie. A l'autre extrême de la chimie une adaptation de la chimie des verres aux nanosciences a été introduite par J. Lucas<sup>13</sup> qui a mis en évidence la possibilité d'emploi de verres ioniques comme matrices d'inclusion de nanoobjets, ouvrant ainsi des perspectives inattendues.

Ce bref aperçu permettra au lecteur de se faire une idée sur les larges potentialités d'innovation qui s'ouvrent avec les nanosciences. Du fait du pouvoir de création quasi illimité de la chimie, les perspectives d'applications nouvelles pourront être efficacement développées par des coopérations étroites entre physiciens ■

<sup>6</sup> Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie, Paris

<sup>7</sup> Professeur à l'Université Claude Bernard, Lyon

<sup>8</sup> Directeur de recherche au CNRS, L.C.P.P., Lyon

<sup>9</sup> Membre de l'Académie des sciences, directeur de recherche au CNRS, École supérieure de chimie-physique-électronique de Lyon

<sup>10</sup> CEA, Saclay

<sup>11</sup> ENS, Cachan

<sup>12</sup> Membre de l'Académie des sciences, professeur au Collège de France

<sup>13</sup> Professeur à l'Université de Rennes I

## L'IAP, dix ans après

Par Yves Quéré<sup>1</sup>

C'est en 1993, à New Delhi, qu'est née l'idée de créer un regroupement des Académies des sciences qui allait, deux ans plus tard, prendre le nom d'InterAcademy Panel (IAP). Cette fédération regroupe désormais la quasi-totalité des Académies des sciences du Monde (soit 89 en mai 2003) et s'est donné pour mission de faire travailler ensemble ces Académies dans des domaines où se trouvent entremêlés science et technologie d'une part, problèmes de société, d'environnement et de développement d'autre part.

L'IAP a tenu en mai 2000, à Tokyo, sa première Conférence internationale, inaugurée par l'Empereur du Japon, avec 58 Académies des sciences représentées. Son thème en était "La transition vers le développement durable" et les sujets traités ont été la santé, l'eau, la nourriture, l'éducation, l'énergie et la consommation. Au cours de cette conférence, la co-présidence de l'IAP a été renouvelée par l'élection de Eduardo Krieger, Président de l'Académie des sciences du Brésil, et Yves Quéré, DRI de l'Académie des sciences, succédant à Sherwood Rowland (États-Unis) et Prakash Tendon (Inde). Dans le même vote, le secrétariat de l'IAP a été confié à l'Académie des sciences du Tiers Monde (TWAS), installée à Trieste.

Après avoir institué un Comité exécutif<sup>2</sup>, lui aussi élu, les deux nouveaux Présidents ont souhaité que s'accélére l'activité de l'IAP. Bientôt a été proposé aux Académies membres de l'IAP, pour les années 2001-2003, le programme d'action en quatre points, décrit ci-après.

### L'aide aux jeunes Académies des sciences.

La présence d'une Académie des sciences reconnue internationalement, fondée sur l'excellence scientifique et indépendante du pouvoir local, n'est certes pas un élément suffisant du développement scientifique ou technique, mais elle peut se révéler d'une grande utilité. En effet la présence d'une telle Académie, dans un pays donné, signifie

- que l'importance de la science y est clairement reconnue;
- qu'une expertise sur tel ou tel sujet

<sup>1</sup> Membre de l'Académie des sciences co-président de l'IAP

<sup>2</sup> Celui-ci est constitué des Présidents de 13 Académies (6 d'un PI, et 7 d'un PED). Ces Académies sont actuellement celles d'Afrique, d'Australie, du Brésil, des Caraïbes, de Chine, des États-Unis, de France, de Grande-Bretagne, d'Inde, d'Indonésie, d'Italie, de Suède, et de Turquie.

technique, fondée sur les données de la science, peut être obtenue par les décideurs de ce pays, avec un bon niveau de qualité et d'indépendance, sans qu'il faille faire nécessairement appel à des agences étrangères;

- que les jeunes scientifiques locaux peuvent se tourner, chez eux, vers une instance en principe prestigieuse, laquelle est ainsi à même de jouer un rôle actif pour une moindre fuite – ou pour un retour – des cerveaux (on pensera ici à l'action énergique que mène, en Chine, l'Académie des sciences en faveur du rapatriement des élites scientifiques de la diaspora).

Nombre de pays en développement ont une Académie, mais parfois peu active. D'autres n'en possèdent pas. L'IAP a décidé d'aider les Académies à fonctionner avec efficacité et à naître là où il n'y en a pas. Un programme a été lancé, permettant de recevoir pour quelques semaines, dans des Académies actives, du personnel scientifique et administratif des jeunes Académies afin de les aider dans la rédaction des rapports d'expertise, la discussion avec les décideurs, la distribution de prix scientifiques, les relations internationales... De telles initiatives ont eu lieu, ces deux dernières années, à Paris, à Washington et à Trieste... Trois colloques très stimulants ont eu lieu regroupant respectivement les Académies d'Afrique, celles d'Amérique latine et celles du monde islamique. D'autres doivent suivre. À chaque fois, une liste de recommandations a été rédigée et avalisée par l'ensemble des Académies présentes.

### L'éducation scientifique des enfants (et en particulier des filles).

Il ne saurait y avoir de développement dans des pays où l'éducation stagne à un faible niveau. En particulier l'enseignement des sciences expérimentales, à côté de celui des mathématiques, joue là un rôle décisif dans la mesure où il confère aux enfants non seulement des capacités techniques élémentaires mais aussi une rigueur intellectuelle, le sens des réalités, et la modestie face aux faits. Tout cela est primordial dans un monde inondé de déclarations fallacieuses, de croyances sectaires, de "démonstrations" para- ou pseudo-scientifiques. Ceci s'applique singulièrement aux filles, souvent privées de tout enseignement scientifique alors qu'elles sont appelées à jouer un rôle crucial dans l'éducation des enfants, l'environnement et la régulation démographique. Des efforts ont été entrepris ces dernières années pour régénérer cet

l'enseignement des sciences au niveau du primaire dans des pays aussi différents que la France, les États-Unis, l'Afrique du Sud, le Maroc, la Malaisie, le Vietnam, la Chine, la Suède, la Colombie... L'IAP a entrepris de coordonner de multiples efforts indépendants, parmi lesquels la comparaison des méthodes et des matériels (livres, équipements expérimentaux...), les rencontres entre instituteurs (comme celles, récentes, entre France et Chine), l'extension des sites internet reliant les écoles entre elles par des expériences globales (comme celle de la mesure du rayon terrestre par la méthode d'Ératosthène, effectuée en 2001, puis 2002, par des enfants Français, Ougandais, Égyptiens, et Libanais) montrant ainsi aux enfants ce que la science a de non-dogmatique, d'aimable (voire de passionnant) et d'universel.

Tenant compte de l'avance de la France dans ce domaine, l'ICSU et l'IAP viennent (2002) conjointement de charger notre pays de créer un site web international (français-anglais, bientôt espagnol) destiné aux instituteurs du monde entier, leur fournissant des ressources (documents, protocoles expérimentaux...) et leur permettant d'entrer en relation avec le monde des scientifiques. La première ébauche de ce site a été présentée lors d'un colloque de l'IAP qui s'est tenu à Rio en octobre 2002.

### La santé de la mère et de l'enfant dans les pays en développement.

Ce programme fait suite à une action initialement lancée par les Académies de France (grâce à l'action de notre Confrère François Gros, dans le cadre du COPEP) et de Suède face au problème tragique de la mortalité et de la morbidité des mères et des jeunes enfants dans les pays pauvres. Des problèmes d'hygiène publique sont certes en jeu, mais aussi des défis d'ordre scientifique très spécifiques (en termes de maladies infectieuses, de nutrition, de faune intestinale des enfants au sevrage...), qui doivent être relevés. Un réseau a été créé, sous l'égide de l'IAP, dont le but est de mettre en relation des scientifiques de pays en développement (notamment en Inde, en Afrique francophone, en Amérique du Sud) avec des biologistes de pays développés (Europe et Amérique du Nord). L'objectif en est d'augmenter les échanges entre laboratoires, de renforcer les groupes de recherche de bon niveau des pays pauvres, dans des domaines comme la transmission du SIDA, la tuberculose – en vive augmentation – les naissances prématurées...



## La vie de l'Académie

Les conditions d'accouchement et leurs conséquences sur la mortalité des femmes dans les pays en développement a fait l'objet d'une Conférence qui s'est tenue en France en novembre 2001. Cette Conférence a donné lieu à une Déclaration destinée aux gouvernements et à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

### La science et les médias

La science, berceau des progrès techniques et sanitaires, que nous connaissons, est pourtant mise en cause, voire en accusation, pour les maux qu'on l'accuse de provoquer ou de véhiculer. Pollutions de plus en plus tenaces, armements de plus en plus sophistiqués, éthique de plus en plus malmenée s'ajoutent à l'incompréhensibilité supposée de ses énoncés pour élargir le fossé entre elle et le public. Scientifiques et médias partagent la responsabilité de cet état. Pour ceux-là, qualités pédagogiques parfois chancelantes, sentiment qu'un effort d'explication ne vaut pas la peine d'être tenté... Pour ceux-ci, inintérêt fréquent face à la science, priorité donnée aux méfaits en regard des bienfaits alors qu'ils peuvent être un vecteur d'une formation du public à la rectitude de la pensée et à la recherche du vrai.

L'IAP s'est attelé à cette question en organisant une série de rencontres (à Tobago, Nairobi...) entre journalistes et scientifiques ayant pour but d'affiner la conscience - des uns sur l'effort qu'ils ont à faire pour donner aux médias de l'information précise et directement utilisable et à instaurer avec le public un dialogue attentif et respectueux; - et des autres sur la nécessité intellectuelle qu'ils ont de présenter à leurs lecteurs les découvertes de la science, tout en ouvrant des débats équilibrés sur les problèmes éthiques qu'elles peuvent poser. En décembre 2003 se tiendra, à Mexico, la seconde Conférence (« Science for Society ») ainsi que l'Assemblée générale de l'IAP. Y seront en particulier décrites et discutées les réalisations dans les quatre domaines ci-dessus et jetées les bases des programmes futurs. Il est à souhaiter fortement que notre Académie continue à jouer un rôle moteur dans les travaux de cette assemblée et que cette dernière - officiellement présente, à Johannesburg, au récent sommet mondial de l'ONU - s'affirme, aux côtés de l'ICSU, comme un lieu vivace, pour la science, de réflexion, de propositions et d'interactions.

l'environnement: de l'échelle du territoire à celle du continent » a choisi de les aborder. Dire qu'ils sont spatialisables signifie qu'on peut utiliser, pour les traiter, une description spatio-temporelle à 3 ou 4 dimensions: la carte des températures, la distribution des populations végétales sont des exemples de descriptions de ce type. Elles relèvent d'une approche statistique, et reposent sur des opérations d'homogénéisation et d'agrégation. De tous ces problèmes, le plus connu est sans doute l'évolution du climat. Pour le traiter, une communauté mondiale s'est constituée, une méthodologie s'est progressivement dégagée, qui utilise trois familles d'outils, tous également nécessaires: les observatoires, les bases de données, les modèles. Le développement de ce « trépied » occupe les scientifiques depuis quelques décennies, et c'est parce que les outils ont pu être développés que les résultats scientifiques sont aujourd'hui ce qu'ils sont. Est-il possible d'étendre cette méthodologie aux problèmes spatialisables qui ne concernent pas la planète entière (ce qui caractérise la question du climat), mais seulement un territoire, une

### Le Prix franco-britannique

Organisé par les deux Ambassades sous l'égide des deux Académies, ce prix récompense chaque année un jeune scientifique (moins de 40 ans) de haut niveau, alternativement de part et d'autre de la Manche. Le fonctionnement en est le suivant: une liste de candidats choisis par l'Académie A est soumise pour analyse à l'Académie B qui choisit sur cette liste deux noms (en première et deuxième ligne), les soumet à son Ambassade, laquelle désigne le lauréat (en fait, jusqu'à présent, toujours la première ligne). Le prix est alors remis au lauréat par l'Ambassade du pays B. Le prix 2002 a ainsi été décerné à une brillante statisticienne britannique de 35 ans, Madame Christl Donnelly qui, après une thèse très remarquée à Harvard, a effectué à l'Imperial College, à la demande du Gouvernement britannique, des analyses épidémiologiques détaillées relatives notamment aux maladies de la vache folle et de Creutzfeld-Jacob. Il lui a été remis à l'Institut français de Londres par le DRI de l'Académie.

### La réunion des Conseillers et Attachés scientifiques étrangers

Tradition maintenant bien établie, l'Académie des sciences a réuni, le 25 avril, les Conseillers et Attachés

scientifiques en poste à Paris. Vingt cinq d'entre eux ont été présents. Une trentaine de personnalités françaises de diverses Institutions de recherche et Ministères s'étaient jointes à eux.

Après accueil par le Président Étienne Baulieu, trois exposés leur ont été faits, par Nicole Le Douarin: Les cellules souches, biologie et perspectives thérapeutiques, par Michel Caboche: La transgénèse dans le domaine végétal et ses applications à la production d'OGM en agriculture, et par Yves Quéré: Les relations internationales de l'Académie. Une visite de l'Institut, puis un déjeuner, où de nombreux contacts ont été établis ou renforcés, ont complété cette réunion dont nombre de participants ont demandé qu'elle soit répétée à l'automne.

Notons que, dans le même esprit, les Ambassadeurs étrangers en poste à Paris, membres du Cercle des Ambassadeurs, Cercle présidé par l'Ambassadeur Jean-Daniel Tordjman, avaient été de même reçus à l'Académie le 25 février lors d'une réunion où ils avaient pu entendre des exposés de Denis Le Bihan: *Voir le cerveau penser*, de Gérard Mégie: *La recherche française sur les évolutions climatiques* et de Serge Plattard: *Le CNES et ses coopérations internationales* ■

région, un continent? Pour que cela soit possible, il faut résoudre plusieurs problèmes, que le rapport analyse en détail: - le choix de l'échelle est le premier: il détermine, en quelque sorte, l'étendue de la carte que l'on va regarder. Choisir une échelle, c'est isoler une portion de la planète pour l'étudier plus à fond, c'est donc faire des hypothèses sur l'influence que peut avoir « l'extérieur », une fois le découpage effectué; - le choix de la maille de description, des méthodes d'homogénéisation et d'agrégation est le second. Il se traduit par le « modèle de maille », à partir duquel l'observation, les données, la modélisation globale peuvent être développées; - il est alors possible de traiter les questions que posent les couplages entre compartiments différents, ainsi que le couplage avec la société elle-même. Pour chaque problème, en effet, les dimensions sociales et économiques jouent un rôle essentiel. Le rapport confronte ces idées avec trois exemples particulièrement importants: la couverture des sols, les eaux continentales, la gestion des zones côtières. Ces trois exemples montrent que l'ef-

fort de construction d'un trépied est à l'œuvre dans tous les cas, mais que les difficultés, et surtout le temps nécessaire à une pleine efficacité, sont importants. À partir de cette analyse, il est possible de présenter quelques recommandations. Elles découlent toutes d'une idée centrale, liée à la complexité des problèmes évoqués, qui est que le travail de recherche est nécessairement long, et doit s'organiser pour affronter le temps. Le rôle des outils et du trépied « Observatoires - Données - Modèles » est donc central. Pour chaque grande question, il faut veiller à le construire et à le pérenniser, en particulier en établissant un pont solide entre observatoires et données de recherche et observatoires de surveillance. Enfin, il est intéressant de traiter les questions à grande échelle (continent ou sous-continent) car, mieux que les petites, elles font apparaître les défauts et les manques des outils utilisés ■

### Carnet

Nous retrouverons le carnet dans le prochain numéro de la Lettre de l'Académie.



la lettre n° 8 / de 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.p. 1, 3, 7, 11, 14, 16, 17, 20  
photos N. Guilbert  
pp. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 18,  
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 06337

## Études sur l'environnement: de l'échelle du territoire à celle du continent<sup>1</sup>

Par Paul Caseau<sup>2</sup>

En matière d'environnement plus encore que dans d'autres domaines, l'objet scientifique n'est pas donné a priori: il est construit. C'est ainsi qu'au cours du 20<sup>e</sup> siècle on a vu émerger une famille de problèmes, remarquables par leur complexité car ils mettent en jeu plusieurs compartiments de notre environnement naturel: l'atmosphère, l'océan, l'hydrosphère et la géosphère, la biosphère enfin. Ces problèmes sont, en général, « spatialisables » et c'est sous cet angle que le rapport « Études sur

<sup>1</sup> RST 15, juin 2003, Éditions Tec & Doc, 14, rue de Provigny 94 236 Cachan Cedex, http: www.Lavoisier.fr

<sup>2</sup> Membre de l'Académie des technologies