

Académie des sciences

**Principaux enjeux et verrous scientifiques
au début du XXI^e siècle**

Synthèse des Rapports sur la Science et la Technologie

Avril 2004

Introduction

Le 21 janvier 1997, le Président de la République a saisi l'Académie des sciences afin que soit établi un rapport susceptible d'éclairer les décisions politiques au seuil du XXI^e siècle dans les domaines «du traitement informatique du savoir, de la connaissance de notre planète, de la compréhension du vivant». L'Académie a aussitôt constitué un groupe de travail pour répondre à cette demande (le «Comité 2000»).

Le 15 juillet 1998, le Comité interministériel de la recherche scientifique et technique, sur la suggestion du ministre de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, a confié à l'Académie la mission de produire un rapport biennal sur la science et la technologie en France (RST). L'Académie a constitué pour deux ans un comité d'orientation et de suivi des travaux qui a identifié, pour la première période biennale, 11 thèmes à traiter. La demande ministérielle a été reconduite successivement pour la période 2001-2002 et pour la période 2003-2005. Entre 1999 et ce jour, 18 rapports RST ont été remis et publiés et 12 autres sont en préparation.

Le rapport qui a été remis au Président de la République le 25 janvier 2000 s'inscrivait dans la démarche de synthèse souhaitée, autour des trois grandes questions posées et, à ce titre, désignait un certain nombre de pistes jugées importantes pour l'avenir.

Parallèlement, l'objectif retenu pour le rapport biennal RST n'a pas été de dresser un panorama complet de la science française mais d'identifier les hiatus, les redondances, les verrous et de proposer les solutions pour y remédier. Cependant, il est tout à fait cohérent que nombre des thématiques évoquées dans le rapport au Président de la République aient été développées, au titre du RST, dans des rapports spécifiques. Le choix des sujets d'étude s'est porté, selon des logiques variées, sur des disciplines et domaines divers mais relevant tous des responsabilités de plusieurs EPST, EPIC, universités et écoles : certains sujets obéissent à une logique de «réévaluation» de secteurs, qui appelle une prise de conscience et des décisions spécifiques ; d'autres répondent à des disciplines en émergence mais dont la cohérence doit mieux apparaître par la prise de dispositions adéquates, pour que l'efficacité nationale soit améliorée. Par ailleurs, l'analyse des thèmes a été envisagée non seulement sous l'angle de leur impact scientifique proprement dit, mais aussi sous l'angle de leurs applications à l'industrie, de leurs implications sociales, et des questions soulevées en matière de formation, initiale et continue, et de recherche. La cohérence des propositions entre les niveaux français et européen a été recherchée chaque fois que le thème s'y prêtait.

Le présent essai de synthèse, demandé par Claudie Haigneré, Ministre déléguée à la Recherche et aux nouvelles Technologies, dans une lettre du 1^{er} décembre 2003, a pour objectif de dresser un bilan du travail ainsi accompli. On y trouvera successivement un résumé des orientations retenues dans le rapport au Président de la République et un regroupement, en 8 ensembles thématiques, des sujets traités dans les rapports RST. Pour chacun de ces ensembles, une mise en perspective est présentée, les suites données sont exposées et les principales recommandations sont rappelées. La liste des rapports est fournie en annexe.

Accès de tous à la connaissance, préservation du cadre de vie, amélioration de la santé de chacun. Trois enjeux. Rapport à Monsieur le Président de la République	p. 5
LES MATHÉMATIQUES ET LEURS APPLICATIONS	p. 11
« Le rôle des sciences mathématiques dans le monde contemporain »	
« La statistique »	
« L'épidémiologie, conditions de son développement et rôle des mathématiques »	
ENVIRONNEMENT ET DÉVELOPPEMENT DURABLE	p. 19
« Études sur l'environnement. De l'échelle du territoire à celle du continent »	
« Exploitation et surexploitation des ressources marines vivantes »	
« Les eaux continentales »	
RECHERCHE EN APPUI DE L'ÉNERGIE NUCLÉAIRE DE FISSION ET DE FUSION	p. 29
« Radiochimie, matière radioactive et rayonnements ionisants »	
« Matériaux du nucléaire »	
« Sciences aux temps ultracourts, de l'attoseconde aux petawatts »	
« Les méthodes de la fusion nucléaire »	
DE LA MOLÉCULE À LA SOCIÉTÉ	p. 45
« Le médicament »	
« La chimie analytique, mesure et société »	
« Systèmes moléculaires organisés »	
« Nanosciences et nanotechnologies »	
DE LA CONNAISSANCE DES GÉNOMES À SES APPLICATIONS	p. 61
« Développements et applications de la génomique »	
« Les plantes génétiquement modifiées »	
« De la transgène animale à la biothérapie chez l'homme »	
ORGANISATION ET FONCTIONS DU VIVANT	p. 69
« Physiologie animale et humaine »	
« Neurosciences et maladies du système nerveux »	
« Biologie cellulaire, biologie du développement »	
CONNAISSANCE DU MONDE VÉGÉTAL ET CLASSIFICATION DU VIVANT	p. 77
« Le monde végétal, du génome à la plante entière »	
« Systématique, ordonner la diversité du Vivant »	
LA MESURE DE L'UNIVERS	p. 83
« La métrologie »	
« La recherche spatiale »	
Résumé – conclusion	p. 87
Annexe	p. 93

Accès de tous à la connaissance, préservation du cadre de vie, amélioration de la santé. Trois enjeux

Rapport à Monsieur le Président de la République

Janvier 2000

Dans une lettre adressée en janvier 1997 au Président de l'Académie des sciences, le Président de la République a souhaité que les travaux de l'Académie, orientés vers des directions susceptibles de contribuer au « développement harmonieux de notre société, par l'accès de tous à la connaissance, la préservation de nos cadres de vie, l'amélioration de la santé de chacun » puissent faire l'objet d'un rapport destiné à être rendu public. Après constitution d'un « comité 2000 » et de trois groupes de travail relatifs à chacun des thèmes évoqués ci-dessus, après avoir entendu un grand nombre d'acteurs du monde de la recherche et du monde économique, après une phase critique intense interne à l'Académie, ce rapport fut remis au Président en janvier 2000.

Sans pouvoir rentrer ici dans l'analyse et l'argumentation développées dans le rapport, nous allons résumer quelques-unes de ses conclusions, qui feront apparaître de nombreuses pistes de réflexion, dont certaines sont approfondies par ailleurs dans vingt-et-un « Rapports sur la Science et la Technologie » (ci-après désignés : RST) publiés ou en préparation entre 1999 et 2005.

1. Les technologies de l'information et leurs usages

- Les limitations fondamentales d'origine physique au développement de ces technologies n'auront pas d'effet de ralentissement sensible au cours des dix prochaines années.
- Les outils logiciels tels les moteurs de recherche, les traducteurs approximatifs, les interfaces homme-machine, les bases de connaissances, sont très rudimentaires, mais la Toile redonne un essor considérable à la recherche en ce domaine.
- Au-delà de la Toile, le réseau s'affirme comme le moyen primordial de communication interpersonnel. Les entreprises, préoccupées d'assistance à distance de leurs clients, sont très concernées par les outils combinant la Toile et l'interaction directe.
- L'Internet a vocation à servir de plate-forme universelle de diffusion de l'information publique. Les citoyens utilisent directement le réseau pour rappeler à l'État son devoir de transparence. Après un démarrage tardif par rapport à celui de nos grands voisins européens, les pouvoirs publics ont sensibilisé les administrations à cette nécessité.

- Les organismes publics, en particulier ceux qui ont pour mission de faire croître les connaissances, devraient considérer que la mise à disposition sur la Toile des résultats obtenus fait partie intégrante de leur mission.
- Les publications sur la Toile ne sont certes pas plus fiables que les autres. Pour rétablir la confiance, au-delà des questions de droit, il faut développer les mécanismes sociaux permettant de créer une atmosphère de confiance sur le réseau : création d'un dépôt légal pour les documents informatisés, habitude de signer et de dater, désignation par les organismes de pages dont ils assurent la pérennité...
- Les pouvoirs publics ont le devoir d'assurer l'accès équitable de chacun au réseau, un peu comme c'est le cas pour l'accès au téléphone, en prêtant attention aux disparités géographiques, aux handicaps physiques, à l'isolement personnel, à l'absence de formation... Il faut envisager la mise en place de moyens collectifs dans des lieux publics comme les bibliothèques ou les maisons de la culture.
- Il faut s'efforcer d'introduire très tôt à l'école des outils pédagogiques interactifs, en faisant sans doute au départ porter la pédagogie sur les enseignants eux-mêmes. Il faut encourager l'expérimentation, l'analyse des succès et des échecs, les initiatives individuelles et les échanges entre enseignants.
- La réalisation de matériaux pédagogiques innovants, exigeant parfois un investissement plus lourd, pourrait être encouragée par des mécanismes incitatifs inspirés du soutien à la production audiovisuelle, avance sur recettes...
- Construire la société de l'information est une entreprise nouvelle pour notre société, mais ce n'est pas une donnée marchande qui s'achète comme un produit : c'est le résultat d'un effort collectif dont les objectifs doivent être compris et partagés de tous.

2. La transition vers le développement durable

Alors que, jusque dans les années 1980, l'explosion démographique semblait devoir conduire à des catastrophes inéluctables, le ralentissement de la croissance de la population permet pour la première fois d'envisager l'avenir en termes de développement durable. Ce changement de perspective exige :

- un accroissement important des connaissances scientifiques sur l'évolution de notre planète et tout spécialement la compréhension de l'effet sur celle-ci de l'activité humaine ;
- une modification progressive de l'activité économique à la lumière d'un examen à l'échelle globale de son impact sur la planète.

Le développement durable est un développement : en effet il s'inscrit dans la perspective du développement de l'innovation, et donc de la R&D, du développement industriel et de l'économie mondialisée (donc de la compétitivité). Il aura pour conséquence un retournement de l'antagonisme traditionnel : économie et industrie contre environnement. En effet :

- l'industrie devra reconnaître qu'elle peut se faire pousser hors du marché si elle refuse de prendre en compte les nouvelles dimensions du développement durable ;
- l'opinion devra s'habituer à l'idée que la recherche des solutions concrètes doit l'emporter sur l'incessante dénonciation (et que les meilleurs amis de l'environnement ne sont pas nécessairement ses défenseurs autoproclamés) ;
- la R&D devra se structurer pour occuper de nouveaux territoires.

Notre connaissance de la planète est encore balbutiante. Ce n'est qu'en 1996 que les experts mondiaux du GIEC ont pu affirmer que l'on ne pouvait plus exclure l'hypothèse d'une influence des activités humaines sur le climat. Nous avons donc des besoins de recherche importants soulignés tout au long du rapport. Ils concernent le climat, l'environnement, l'eau, la biodiversité, l'effet des polluants, les déchets, les matériaux de substitution, les nouveaux modes d'élaboration des matériaux, la production d'énergie, la relation environnement-santé, l'épidémiologie, l'alimentation, le développement des villes, etc. Dans tous ces domaines il faut mesurer, rassembler les données, développer la modélisation numérique, organiser les recherches à l'échelle française et les insérer dans des actions européennes et des partenariats internationaux.

Sur tous ces sujets, on consultera les rapports RST suivants :

RST 4 *Radiochimie, matière radioactive et rayonnements ionisants* ;

RST 5 *Matériaux du nucléaire* ;

RST 6 *La chimie analytique* ;

RST 7 *Systèmes moléculaires organisés* ;

RST 8 *La statistique* ;

RST 9 *Sciences aux temps ultracourts* ;

RST 15 *Études sur l'environnement* ;

RST 17 *Exploitation et surexploitation des ressources marines vivantes* ;

RST 18 *Nanosciences-nanotechnologies* ;

Les eaux continentales (en préparation) ;

La fusion nucléaire contrôlée : de la recherche fondamentale à la production d'énergie (en préparation) ;

L'épidémiologie : conditions de son développement et rôle des mathématiques (en préparation).

Les implications sur l'organisation de la recherche publique s'imposeront avec vigueur ; il conviendra de faire appel à des outils conceptuels, technologiques et organisationnels nouveaux pour lesquels la France devra faire des efforts importants. Deux domaines en particulier impliquent des investissements lourds (parfois mondiaux) :

- les réseaux de détection, d'observation et de mesure ;
- la modélisation numérique.

La climatologie, l'étude des pollutions qui affectent l'air, l'eau, les sols, l'étude de la biodiversité peuvent devenir l'équivalent des grands programmes de la physique.

Tous ces problèmes ont une composante internationale forte. Ils se traduiront par des normes, des conventions, des traités. Un ordre juridique mondial est en cours de constitution et il est essentiel de bien développer l'articulation entre les aspects scientifiques des questions abordées et les négociations en cours.

Il conviendra de mettre en place systématiquement le triptyque :

- science et technologie ;
- définition des normes et règles de droit ;
- méthodes de mesure, de comptabilité et de contrôle associées (rapports RST 8 et 15).

Il faut prendre garde enfin à une tendance obscurantiste qui, au nom d'un principe de précaution mal compris, impose des décisions normatives fort onéreuses pour la collectivité, alors qu'elles ne reposent souvent sur aucune analyse de risque sérieuse. Les scientifiques doivent expliquer la pertinence de leur démarche et la portée de leurs résultats, garantir la transparence et l'éthique de leur action. C'est à ce prix que l'on parviendra à éviter une diabolisation de la science, occultant le débat rationnel au profit de discours exploitant la peur.

3. La compréhension du vivant et l'amélioration de la santé de chacun

Après avoir examiné la révolution dans la médecine depuis une cinquantaine d'années, le rapport a insisté sur quelques questions sur lesquelles il semblait important de s'arrêter.

Le concept de maladie a évolué au fur et à mesure des progrès qui permettaient mieux d'en cerner les causes :

- maladies génétiques pures (mono ou polygéniques) ;
- maladies liées à un facteur environnemental (virus, agent toxique, drogue...) dont l'approche logique est liée à l'épidémiologie, confrontée à la superposition des phénomènes et des comportements ;
- maladies impliquant de manière conjointe les facteurs génétiques et environnementaux, la catégorie la plus répandue (diabète, cancers...).

Il est donc nécessaire de développer les techniques issues de la génétique et de l'épidémiologie.

Sur ces aspects, on consultera les rapports RST suivants :

RST 1 *Développement et applications de la génomique* ;

RST 2 *Physiologie animale et humaine* ;

RST 3 *Le médicament* ;

RST 14 *De la transgénèse animale à la biothérapie chez l'homme* ;

Épidémiologie, conditions de son développement et rôle des mathématiques (en préparation).

Le rapport s'est efforcé d'identifier les domaines les plus porteurs d'espoirs ou d'inquiétudes auxquels il convient d'apporter une attention particulière. Il a donc mis en perspective cinq thèmes à finalité médicale directe ainsi que la recherche fondamentale :

Finalité médicale directe

- santé et longévité qui impliqueront, au-delà des problèmes de santé, des transformations de l'organisation sociale ;
- une nouvelle approche de la prévention : dépassant l'étude des comportements à risques, la médecine développera les bases génétiques et physiopathologiques des maladies (**rapports RST 1, 2 et 14**) ;
- les maladies infectieuses émergentes ou ré-émergentes (Rapport RST *Les maladies infectieuses*, en préparation) ;
- les maladies orphelines, pays riches et pays en développement (rapport RST 3) ;
- les nouvelles formes de traitements. Le rapport évoque les problèmes économiques liés aux restructurations de l'industrie pharmaceutique, et les problèmes de formation qui en découlent (rapports RST 3 et 14).

Recherche fondamentale

Le rapport a réaffirmé son importance majeure et insisté sur trois thèmes :

- les neurosciences qui présentent des perspectives médicales directes, et sont susceptibles de stimuler l'innovation industrielle ou les méthodes d'enseignement (rapport RST 16 *Neurosciences et maladies du système nerveux*) ;
- la biologie du développement, dont les résultats irriguent la biologie cellulaire, la physiologie et la médecine (Rapport RST *Biologie cellulaire-Biologie du développement*, en préparation) ;
- l'étude du végétal, qu'il s'agisse de biodiversité ou de l'immense banque de molécules contenues dans le règne végétal (Rapports RST 10, *Le monde végétal, du génome à la plante entière*, et RST 13, *Les plantes génétiquement modifiées*).

Le rapport a ensuite identifié des problèmes d'organisation de la recherche auxquels il convient d'apporter des solutions appropriées. On note entre autres :

- le manque de flexibilité dans le processus visant à recruter les meilleurs jeunes chercheurs ;
- la dispersion et la subcriticité de la taille de nombreuses équipes de recherche ;
- un système d'évaluation de la qualité de la recherche critiquable ;
- la timidité des politiques d'incitation thématique ;

- la coordination insuffisante des organismes de recherche ;
- la faiblesse de la recherche pharmaceutique ;
- la quasi-absence d'entreprises de biotechnologies.

La contribution de notre pays à la compréhension du vivant et à l'amélioration de la santé de chacun doit être à la mesure des espérances, clairement exprimées, de nos concitoyens et des populations des pays moins favorisés.

Les mathématiques et leurs applications

En préparation « Le rôle des mathématiques dans le monde contemporain » - Jean-Christophe Yoccoz

RST N° 8 « La statistique » - Paul Malliavin

En préparation « L'épidémiologie : conditions de son développement et rôle des mathématiques » - Alain-Jacques Valleron

Le rôle des mathématiques dans le monde contemporain

Dès leurs premiers pas, les mathématiques sont ancrées dans des problèmes concrets : il s'agit de mesurer des distances, des angles, des surfaces — que l'on pense à l'étymologie du mot géométrie — de décrire les mouvements des corps sur la sphère céleste, mais aussi de faciliter les transactions financières.

Le XVII^e siècle voit une (première) explosion simultanée des mathématiques et de la physique, avec l'avènement concomitant, sous l'égide de Newton, du calcul différentiel et de la mécanique. On y constate un principe qui aura nombre d'autres applications : créé pour pouvoir écrire les lois de la mécanique, le calcul différentiel prend rapidement son autonomie et, support de l'analyse, ouvre aux mathématiciens un terrain de recherches d'une ampleur sans pareille. Les siècles suivants verront d'autres exemples de cet enrichissement mutuel des sciences physiques et mathématiques : équations aux dérivées partielles, électromagnétisme et propagation de la chaleur ou ondes, géométrie riemannienne et relativité générale, théorie spectrale et mécanique quantique... Les plus grands mathématiciens — Newton, Euler, Gauss, Lagrange, Laplace, Poincaré — introduisent pour l'étude de la mécanique céleste des outils qui ne tardent pas à irriguer l'ensemble du champ mathématique.

C'est dire que les relations des mathématiques avec l'astronomie, la physique, et aussi la chimie depuis la révolution quantique, sont de longue date extrêmement fructueuses, et continuent à l'être aujourd'hui.

Notre époque voit de surcroît l'établissement de nouvelles interactions entre mathématiques et autres disciplines scientifiques. En effet, dans de nombreux domaines des sciences de la vie, on assiste à un passage progressif du qualitatif vers le quantitatif. Le même phénomène se produit pour certaines sciences sociales, en particulier l'économie. Ces domaines s'ouvrent donc aux outils de la modélisation mathématique ; si, dans certains cas, des outils qui avaient été créés à une autre occasion peuvent être efficacement employés, il est d'autres situations où seule une coopération intense entre mathématiciens et économistes ou biologistes permettra d'inventer les concepts nécessaires.

L'autre phénomène marquant est bien sûr l'explosion de l'informatique, qui entretient avec la mathématique une relation particulière : elle seule, en effet, valide ses résultats par la démonstration, comme c'est le cas en mathématique.

Le rapport examine, de manière bien sûr non exhaustive, quelques-unes de ces pistes. Tirons en quelques leçons :

- un premier constat évident est que les relations avec les autres disciplines scientifiques n'ont jamais été d'une telle richesse, ni d'une telle ampleur, que ce soit dans leurs domaines traditionnels ou dans ceux où les contacts sont plus récents ; il est à prévoir que cette tendance ne fera que s'accroître ;
- les interactions entre mathématiques et autres disciplines sont enrichissantes pour les deux parties. Fournissant aux autres sciences un langage et des outils de modélisation, les mathématiques en tirent des problématiques nouvelles ; ce moteur « externe » de développement est au moins aussi important que le moteur « interne » de l'évolution naturelle des concepts et des problèmes ;
- l'histoire ancienne et récente nous montre que les contacts les plus fructueux ont lieu souvent là où on ne les attend pas. Qui aurait pu penser, au début du XX^e siècle, qu'une des branches les plus abstraites de la logique mathématique, la théorie de la démonstration, allait muer en l'un des domaines principaux de l'informatique théorique. La cryptographie repose en grande partie sur des concepts de théorie des nombres dont le mathématicien anglais Hardy déclarait il y a moins d'un siècle qu'ils ne pourraient jamais avoir d'applications. Il ne fait guère de doute que les relations avec les sciences du vivant sont amenées à se développer fortement dans les prochaines décennies, mais bien malin qui pourrait aujourd'hui prévoir quels domaines mathématiques seront les plus concernés ;
- le point précédent a des conséquences pour l'organisation de la recherche et la formation des jeunes chercheurs, tant en mathématiques que dans les autres disciplines scientifiques. Il faut organiser des passerelles, favoriser les doubles cursus, multiplier les opportunités de coopération. Ceci doit être fait avec une grande souplesse, en se gardant des effets de mode et d'une spécialisation excessive, sans négliger des domaines qui aujourd'hui paraissent peu « applicables » mais qui pourraient demain nous surprendre.

La statistique : une situation paradoxale

Quel que soit le domaine considéré — scientifique, technique, économique, social ou politique — les statistiques sont indispensables. Elles sont non seulement la clef des études épidémiologiques mais aussi le pivot de nombreux métiers : très développées dans les services de l'État, où elles ont pris naissance, elles s'imposent dans les entreprises industrielles tant pour la conception et la fabrication que pour la commercialisation ; elles sont indispensables en agronomie, en recherche minière et pétrolière et, d'une manière générale, pour le traitement des données dans le domaine de l'environnement ; elles jouent un grand

rôle dans les organismes qui traitent des risques et, à ce titre, elles sont omniprésentes dans l'actuariat et les mathématiques financières en associations étroites avec les probabilités. Bref, partout où sont recueillies, traitées et interprétées des données nombreuses obtenues par des mesures, elles sont un outil essentiel à la perception du réel et à la modélisation des phénomènes aléatoires. On comprend donc que la pratique des statistiques nécessite, d'une part, une solide formation à la science mathématique, et d'autre part, une bonne connaissance du secteur où elles sont appliquées.

On s'attendrait à ce que cette discipline soit uniformément développée dans l'enseignement et la recherche. Ce n'est pas le cas. Si ce paradoxe se prolongeait longtemps encore, ce développement insuffisant deviendrait un important handicap pour les sciences et les techniques qui les utilisent, c'est-à-dire toutes. Il est étrange que la statistique se porte mal en France, surtout dans l'enseignement supérieur et la recherche alors que la mathématique, qui la nourrit, occupe une position internationale éminente quels que soient les critères d'évaluation utilisés.

La recherche en statistique et l'enseignement de haut niveau dans cette branche des mathématiques sont le principal obstacle au développement de la discipline. Il tient en partie à son succès car les étudiants et les élèves ingénieurs à peine issus des laboratoires de recherche sont happés par le marché du travail. Peu y poursuivent des travaux et même beaucoup n'achèvent pas leur thèse. Aussi, les équipes de recherche — dans ce domaine particulièrement évolutif — tout spécialement, depuis que l'informatisation des données autorise le maniement des très grands nombres, ont du mal à se développer. Lorsque des postes de chercheurs ou d'universitaires sont ouverts, ils sont rarement spécifiquement étiquetés en statistique car les candidats sont rares, alors qu'ils sont nombreux dans des disciplines affines, dont celle des probabilités.

Ce type de crise de recrutement est bien connu, et le remède a été utilisé avec bonheur dans d'autres disciplines. **Il s'agit, pour permettre la constitution de quelques noyaux durs de chercheurs et d'enseignants aptes à porter les principaux domaines de la discipline au niveau de ceux des autres secteurs de mathématiques, d'étoffer les quelques équipes de grande valeur existantes par des nominations appropriées de statisticiens spécialistes français ou étrangers. Cette politique volontariste doit être décidée pour une durée significative, une dizaine d'années par exemple, avant de reprendre la pratique bénéfique de concurrence entre toutes les facettes de mathématiques appliquées.**

Enfin, comme dans beaucoup de disciplines appliquées, **l'évaluation de la qualité des candidats doit prendre en compte, outre la statistique elle-même — science fondamentale — les travaux portant sur du matériel relevant de toutes les disciplines qu'elle brasse.**

L'épidémiologie : conditions de son développement et rôle des mathématiques

Pourquoi l'Académie choisit-elle de présenter un rapport sur l'épidémiologie ?

3.1 Présentation

L'épidémiologie vise à décrire et comprendre les variations de fréquence des maladies dans les groupes humains, en fonction de facteurs biologiques, environnementaux, ou sociaux ; à identifier les facteurs de risque de ces maladies, et notamment ceux qui ont un rôle causal, et à évaluer l'efficacité des préventions et traitements découlant de cette identification. Ce qui caractérise l'épidémiologie c'est donc le fait que son matériel d'études est le groupe humain, la population, et non l'individu. Cette référence à l'objet d'étude « populationnel » est d'ailleurs la base étymologique de l'épidémiologie. Le chapitre 1 reprendra en détail cette définition, et présentera les différents champs de l'épidémiologie. Le présent rapport concerne l'épidémiologie humaine ; il y a bien sûr une épidémiologie animale, une épidémiologie végétale mais celles-ci ne seront évoquées ici que dans leur relation éventuelle avec l'homme.

L'épidémiologie comprend trois volets, à l'image de beaucoup de sciences :

- un volet observationnel divisé en épidémiologie descriptive et en épidémiologie analytique ; cette dernière analyse les relations entre facteurs de risques supposés et maladies ; son but ultime est d'identifier ceux de ces facteurs qui sont causaux) ;
- un volet expérimental, domaine des essais thérapeutiques cliniques, des essais de prévention, et des essais d'intervention ;
- un volet théorique s'appuyant principalement sur la modélisation mathématique.

Ces trois volets mènent à des volumes de production scientifique très différentes : ainsi, l'épidémiologie théorique ne représente qu'une petite fraction de l'ensemble des publications épidémiologiques ; cependant, le retour des maladies infectieuses au premier plan des préoccupations dynamise actuellement les approches de modélisation d'épidémies. Ces trois volets de l'épidémiologie font aussi l'objet d'une considération différente de la part des chercheurs : parce que l'épidémiologie expérimentale est seule capable de fournir des preuves dans les démarches d'imputation causale, elle est classée au sommet de la hiérarchie de qualité des épidémiologistes ; suit l'épidémiologie analytique qui, à travers des études de cohortes de sujets soumis à des risques différents, ou des comparaisons des passés de groupes de malades et de témoins, est l'outil de découverte et d'analyse des facteurs de risque des maladies, mais apporte un niveau de preuve inférieur en termes de causalité ; en bas de cette hiérarchie, on trouve l'épidémiologie descriptive qui, du point de vue de la recherche, est considérée comme seulement apte à générer des hypothèses ; cependant, l'intérêt pour l'épidémiologie descriptive est renouvelé depuis qu'elle a été identifiée comme la clé de la surveillance et de l'alerte épidémiologique, primordiales dans le contexte des préoccupations croissantes de sécurité sanitaire.

3.2 Pourquoi ce rapport en 2004 ?

Le fait que les objets d'étude et les méthodologies de l'épidémiologie aient évolué fortement au cours des 20 dernières années militait pour qu'un point soit fait sur ce domaine dont l'émergence est récente, notamment en France, afin que ses forces et faiblesses soient identifiées et que des recommandations puissent être faites pour aider à son développement. Quatre motivations doivent être soulignées :

- **Nécessité de mieux faire connaître ce qu'est l'épidémiologie** : une forte demande d'épidémiologie est constamment exprimée, aussi bien de la part de la société que des instances scientifiques. Elle est cependant accompagnée en général du regret qu'elle ne soit pas assez développée en France, quantitativement et/ou qualitativement. Ces affirmations vont cependant aussi souvent avec une grande méconnaissance de ce qu'est l'épidémiologie, de ses champs, de ses méthodes, et des coûts de la recherche dans son domaine. Il est donc nécessaire de définir précisément ce qu'est l'épidémiologie, ce qu'ont été son histoire et ses résultats marquants, et de décrire ses méthodologies et ses coûts qui sont très largement ignorés.
- **Explosion de l'information susceptible d'être analysée en épidémiologie** : le nombre de variables mesurables en pratique par individu a crû de façon exponentielle : Sur le plan de la recherche, accès aux données génomiques ; sur le plan clinique, informatisation des dossiers médicaux, avec intégration des informations d'imagerie numérique, et de biologie grâce à la généralisation de l'automatisation ; existence de gigantesques bases de données médicales (à la Sécurité Sociale, dans les hôpitaux avec le Programme Médicalisé du Système d'Information, ou PMSI), construites initialement dans un but de gestion, mais dont on peut souhaiter vivement qu'elles soient aussi utilisées dans une finalité de recherche; foisonnement, enfin, de bases de données dans les domaines de l'environnement, du travail, etc. susceptibles de fournir des informations à analyser en relation avec les données médicales. Ce changement de dimension des systèmes d'informations crée une nouvelle donne pour l'épidémiologie : il va falloir en conséquence adapter la formation des épidémiologistes, réfléchir à la nature des nouvelles compétences qui devront être présentes dans les équipes et aux nouveaux environnements techniques nécessaires.
- **Demande sociétale** : la demande sociétale actuelle vis-à-vis de l'épidémiologie est accrue et modifiée. La demande est *accrue* dans le domaine traditionnel de la mesure de la santé : plus qu'autrefois, la société veut pouvoir mesurer la situation sanitaire, et l'état des (nombreux) facteurs de risque susceptibles de faire l'objet d'actions de prévention ; la société veut en effet désormais fixer des objectifs quantitatifs de progrès en santé publique, comme dans les autres domaines ; mais elle se heurte là souvent à l'absence de données de base. Il suffit pour s'en convaincre de consulter la liste des 100 objectifs de la loi de Santé Publique actuellement en discussion. Cette demande forte, et consommatrice de moyens, d'épidémiologie très descriptive et opérationnelle, ne rentre pas directement dans les priorités actuelles de la majorité des chercheurs épidémiologistes. Non seulement, il faut identifier les meilleurs moyens pour répondre à cette demande, mais il y a peut-être aussi l'occasion de réfléchir à une redéfinition du rôle de l'observation de terrain dans l'activité de recherche épidémiologique. La

demande sociétale vis-à-vis de l'épidémiologie est aussi *modifiée* par rapport à celle du passé, à cause de l'intérêt croissant porté aux risques sanitaires, notamment ceux concernant les risques faibles (exemple : risques cancérigènes dans l'alimentation, risque éventuel des téléphones portables, ...), les risques nouveaux émergents (exemple : Pneumonie atypique, ...), voire ceux associés à des risques encore inconnus (exemple : risques liés à une attaque bioterroriste). Or, la méthodologie épidémiologique, telle qu'elle a apporté des succès jusqu'ici, n'est pas toujours adaptée pour répondre à cette demande. Il faut donc examiner quelles sont les nouvelles méthodologies à développer et quelle est la meilleure manière de faire pénétrer dans la société une réflexion clarifiant ce qui relève de l'approche épidémiologique, ou non et quelle doit être l'interprétation de ses résultats.

- **La rationalisation en santé publique** : la quatrième raison d'actualité pour établir ce rapport RST est sans aucun doute un changement profond survenu dans la culture médicale survenu au cours des dernières vingt années : on a alors reconnu que c'était en s'appuyant sur des démarches scientifiques rigoureuses – et non plus sur l'« expérience » ou la « leçon des maîtres » – que l'on devait décider de la meilleure politique de prévention ou de l'attitude thérapeutique la plus efficace vis à vis d'une maladie. Cet appel à la Science est en pratique un appel à l'épidémiologie, et en premier lieu (mais pas exclusivement) à l'épidémiologie expérimentale (essais thérapeutiques ou essais de prévention randomisés). Cette « médecine fondée sur la preuve scientifique » (ou en anglais « *Evidence Based Medicine* ») devient la base culturelle de la médecine clinique, et est déjà l'instrument de travail des agences réglementaires de santé publique (ANAES, AFSSAPS, ...). On doit alors noter qu'en pratique les études épidémiologiques appropriées pour fournir les « niveaux de preuve élevés » nécessitent souvent une approche multicentrique très lourde à organiser, très coûteuse, et une longue durée d'observation. Des standards internationaux très exigeants – tels ceux de l'ICH (International Committee on Harmonisation) doivent être appliqués. Il est donc indispensable de bien identifier les conditions intellectuelles et organisationnelles de ces démarches stratégiques de recherche pour que leur mise en œuvre, difficile et coûteuse, puisse être réalisée aussi sur le territoire français. Sans quoi, la base culturelle de la médecine française s'appuiera uniquement sur des études étrangères, donc menées dans un contexte de système de soins différent, posant du coup des problèmes d'extrapolabilité.

3.3 La recherche des conditions de développement de l'épidémiologie en France

Pour réaliser ces enjeux que l'épidémiologie doit affronter, un certain nombre de conditions nécessaires sont à remplir que ce rapport analysera et à propos desquels il donnera des recommandations.

Ces conditions sont d'abord *matérielles* : ainsi, l'ambition de la mise en place d'une plateforme épidémiologique étudiant plusieurs dizaines ou centaines de milliers de personnes sur lesquelles les informations génomiques, comportementales, d'imagerie, etc. seraient

recueillies implique évidemment l'identification d'une organisation — y compris en terme de constitution d'équipes de travail performantes — qui n'a rien à voir avec ce qui était nécessaire pour mener les grandes enquêtes épidémiologiques des années 60 ou 70. Il y a également des conditions *intellectuelles* à remplir pour rentabiliser de façon optimale les masses d'informations recueillies, que ce soit grâce à des projets épidémiologiques constitués dans le cadre de protocoles rigoureux de recherche, ou en utilisant de grandes bases de données médicales, environnementales ou comportementales constituées initialement dans un autre but que la recherche médicale. Il faut qu'une plus grande fraction du monde scientifique se mobilise autour de l'approche épidémiologique et — en conséquence — redéfinir la composition type idéale des groupes de recherche épidémiologiques. Le rapport traitera donc des interfaces nécessaires à développer avec la biologie de base, la médecine clinique, les sciences humaines. Il analysera tout particulièrement en détail les relations entre mathématiques et épidémiologie. Cette analyse sera menée de façon comparative en France et à l'étranger. L'implication des mathématiciens français a été moins forte en France que dans les pays anglo-saxons développés comparables en recherche scientifique. Mais cette situation doit et peut changer. La situation *doit* changer pour les raisons brièvement évoquées ci-dessus : il y a une nécessité de faire appel aux compétences des mathématiciens (statisticiens, informaticiens, modélisateurs) vu le changement d'échelle auquel est confronté l'épidémiologie, et réciproquement les nouveaux problèmes de l'épidémiologie sont susceptibles de fournir aux mathématiciens des sujets réels d'intérêt. La situation *peut* changer car les mathématiciens français, de plus en plus, expriment très concrètement leur intérêt pour les différents domaines de la biologie et des sciences de la vie et il est donc extrêmement important de tenter de configurer comment ces potentialités peuvent être réalisées d'une façon optimale dans le cas particulier de l'épidémiologie.

Enfin parce que l'épidémiologie est non seulement une science qui, à ce titre, mérite d'entrer dans la culture générale de chacun, mais aussi parce que c'est la science en amont de la santé publique, le rapport étudiera comment sa valorisation sociale peut être améliorée : d'abord, par le biais de l'enseignement des collégiens et lycéens qui ignorent tout — pour l'instant — des méthodes et résultats de l'épidémiologie, en particulier en ce qui concerne la détermination et la quantification des facteurs de risque biologiques, comportementaux, environnementaux ; ensuite par le biais d'une meilleure information des citoyens désireux de prendre en charge rationnellement leur santé.

3.4 Liste de recommandations possibles à l'issue du rapport

- **Réhabiliter l'épidémiologie descriptive en France en tant qu'outil nécessaire à la recherche scientifique :**
 - l'épidémiologie descriptive n'est pas bonne en France. Elle n'est pas bien considérée par les chercheurs et n'est pas faite par eux ;
 - lorsque des moyens y sont consacrés c'est dans des buts gestionnaires (PMSI, CNAMTS) ;

- le contre exemple du NHANES aux États-Unis montre qu'un système rigoureux (mais coûteux) d'observations épidémiologiques, associant la biologie et l'examen clinique est extrêmement rentable sur le plan scientifique et fournit également des données nécessaires au pilotage de la santé publique.
- **Convaincre les gestionnaires des grandes bases de données médicales, notamment dans les hôpitaux (PMSI) et la sécurité sociale (CNAMTS) d'associer le monde académique au développement de leur système d'informations.** Proposer l'établissement d'appels d'offres destinés aux informaticiens et statisticiens afin que ceux-ci puissent mieux valoriser les données existantes et proposer de nouveaux systèmes de recueil et de validation.
- **De même, impliquer organisationnellement et financièrement les épidémiologistes, statisticiens, informaticiens dans la rentabilisation scientifique des gigantesques bases de données** qui sont actuellement des cimetières (exemple : carnet de santé).
- **Mettre en place une réflexion sur la création d'un petit nombre d'épidémiopôles multiorganismes ayant les ressources humaines nécessaires à la menée de grandes études épidémiologiques** et rassemblant les compétences complémentaires nécessaires : mathématiciens, généticiens, biologistes à côté des épidémiologistes.
- **Proposer en relation, avec le Comité des programmes, l'insertion de l'enseignement de l'épidémiologie dans les collèges et lycées** de telle sorte que des résultats épidémiologiques de base (exemple : qu'en est-il des risques de malformation dans la descendance d'hommes exposés aux radiations ? il est nul) soient connus et que les notions de facteurs de risques des maladies, de risques attribuables, de médecine fondée sur la preuve scientifique fassent partie du bagage des élèves au moment du baccalauréat.
- **Promouvoir l'intérêt des mathématiciens, statisticiens et informaticiens pour l'épidémiologie** grâce à des appels d'offres ciblés, et à l'organisation de séminaires, écoles d'été.
- **Développer l'enseignement de l'épidémiologie et de ses méthodes au meilleur niveau dans les universités, notamment dans le cursus des études médicales.**

Environnement et développement durable

RST N° 15 « Études sur l'environnement. De l'échelle du territoire à celle du continent » - Paul Caseau

N° 17 « Exploitation et surexploitation des ressources marines vivantes » - Lucien Laubier

En préparation « Les eaux continentales » - Ghislain de Marsily

Coordonnateur de la synthèse : Paul Caseau

Tous ceux qui étudient l'environnement savent que les milieux qui nous entourent se regroupent assez naturellement en « compartiments ». C'est ainsi qu'on est amené à parler de l'Atmosphère, de la Cryosphère et de l'Hydrosphère, au sein de laquelle on distinguera les eaux marines (qui représentent 94 % du total) et les eaux continentales. Pour étudier les eaux continentales, on sera amené à définir l'Hydro-Géosphère. Et ainsi de suite.

Il s'agit donc, à peu près toujours, de définir l'objet d'étude par décomposition et recomposition : un compartiment sera étudié à la fois en lui-même et dans ses relations avec les compartiments qui l'entourent. On peut également isoler, puis étudier une portion de cet ensemble. Ainsi de l'Océan qui renferme la biosphère océanique, dont les ressources marines vivantes constituent une partie, traitée par le rapport RST N° 17.

Par ailleurs, les études d'environnement ont un caractère dynamique et insistent sur tout ce qui peut indiquer l'apparition de déséquilibres, et en particulier de déséquilibres globaux. Tout ceci montre qu'elles relèvent d'une approche très systémique, et qu'elles doivent développer des méthodologies adaptées. Ce qui est l'objet du rapport RST N° 15.

Enfin, l'Académie a commencé une réflexion sur l'évolution des eaux continentales, les crises possibles, les actions envisageables. On présente ci-dessous un sommaire de ce que sera le rapport RST correspondant.

1. Études sur l'environnement. De l'échelle du territoire à celle du continent

Le rapport porte en sous-titre « Une méthodologie pour l'étude des problèmes spatialisables ». C'est ce concept qui constitue sa spécificité. Les problèmes spatialisables sont ceux que l'on peut représenter sur des cartes ou des figures en trois dimensions. On peut les caractériser par un certain nombre de notions :

dans un **problème spatialisable**, les divers processus peuvent être décrits à partir de quantités qui font intervenir l'espace et le temps : « distributions, densités, flux ». La définition de ces quantités efface donc la différence (qui est d'ailleurs liée à l'échelle d'observation) entre processus continus et discrets ;

pour chaque processus, on peut définir des dimensions caractéristiques de temps et d'espace ;

lorsque l'on définit et que l'on traite un problème, on choisit en même temps une **échelle de temps** et une **échelle d'espace**. Ces deux échelles peuvent ne pas être directement liées aux dimensions caractéristiques des divers processus, qui sont d'ailleurs (très) différentes entre elles ;

à la spatialisation est associée un **maillage de l'espace** et une méthode d'« homogénéisation » La maille peut varier suivant les réponses recherchées, mais le « modèle de maille », qui est défini par la méthode d'homogénéisation et de sélection des processus représentés, ne varie pas avec la taille de la maille, et caractérise le problème traité.

Les trois notions qui viennent d'être définies — dimensions caractéristiques (liées aux processus), échelle de représentation (liée au problème choisi), maille (liée à l'homogénéisation, à la qualité souhaitée pour les résultats, et aux ressources dont on dispose) — se retrouvent dans tous les problèmes spatialisables qui sont l'objet du rapport. Elles se sont dégagées progressivement, et en particulier lors de l'étude du climat.

En effet, parmi tous les problèmes relevant de l'environnement, il en est un qui a fait l'objet, depuis une vingtaine d'années, d'un effort sans précédent : c'est l'évolution du climat. Toutes les difficultés de la complexité, de l'interaction entre compartiments et entre processus se sont posées, et une méthodologie s'est progressivement dégagée. La question qui est à la base du rapport est donc simple : peut-on transposer la méthodologie qui a fait ses preuves pour le climat à des problèmes dont l'échelle n'est plus planétaire, mais simplement continentale, régionale, ou locale ?

Cette méthodologie est développée selon deux axes : l'**organisation** à mettre en oeuvre et l'usage extensif de la **simulation numérique**.

On peut montrer que, pour être à la mesure des problèmes, cette organisation doit remplir trois conditions :

couvrir l'ensemble du champ qui correspond à la question traitée. Cette question peut se situer à l'échelle continentale (par exemple : l'évolution de la Méditerranée, ou celle de la chaîne alpine), régionale (bassin d'un fleuve, littoral atlantique) ou simplement locale (étangs du Languedoc, estuaire de la Seine). Dans tous les cas, il faut que la coordination soit complète pour le choix des thèmes et la mise en oeuvre des moyens, ce qui impose de franchir beaucoup de « frontières » entre pays, entre organismes, entre disciplines ;

couvrir également le « champ temporel » qui correspond au problème, ce qui signifie, comme on l'a vu en introduction, de ne pas s'en tenir à une série unique

d'observations, et être capable de rejouer la pièce plusieurs fois. La **pérennité** de l'organisation est donc une notion-clé. Sa capacité à traiter « l'archéologie de la question », c'est-à-dire les archives que le milieu naturel ou humain a pu conserver, jouera également un rôle très important ;

lorsqu'un problème est posé au niveau de la société, et qu'elle le place au niveau de ses priorités, cela signifie en général qu'une **organisation opérationnelle de surveillance**, et le cas échéant d'alerte et de prévention, se met en place. Cette organisation et celle de la recherche doivent avoir des rapports très étroits, de façon à se soutenir mutuellement sans se gêner.

Par ailleurs, **dans tous les problèmes évoqués, la simulation numérique est apparue comme nécessaire, pour deux raisons :**

d'une part **parce que, une fois défini un modèle aux dimensions de la maille, les opérations caractéristiques de l'étude d'un système complexe deviennent possibles**, alors qu'elles seraient très difficiles, voire impossibles sans ce modèle. On peut citer trois de ces opérations : d'abord le **couplage** entre processus et compartiments différents, ensuite la **variation des conditions aux limites** et l'étude des différents « forçages » qui influencent le système, enfin, la **variation de l'échelle d'observation** et d'interprétation des résultats.

d'autre part **parce que la modélisation est nécessaire, pour passer de la mesure à l'observation et à l'assimilation de données**. Ce passage est lui-même obligatoire pour éviter une explosion de la demande en matière de mesures.

Le rapport examine, à titre d'exemple de ce qu'apporte la méthodologie, trois problèmes qui mettent en jeu, selon les cas, des échelles qui vont du territoire au continent. Ce sont : les changements de couverture et d'utilisation des sols, les eaux continentales, la gestion des zones côtières. À partir de là, il attire l'attention sur cinq problèmes dont l'importance devrait aller en croissant.

1.1 Les impacts de l'évolution climatique

Il s'agit d'une question qui exerce une influence souvent déterminante sur l'évolution aux échelles continentale, régionale, et même locale. Le rapport recommande donc que, aussi bien dans les organisations mises en place (observatoires, application de la directive sur l'eau) que dans le choix des programmes, cette influence soit présente à l'esprit. Cela signifie, en particulier, que les maîtres d'œuvres devront s'assurer que projet et organisation permettent de passer aux échelles spatiales supérieures, ainsi qu'aux échelles de temps (décennies ou siècles) qui caractérisent l'évolution du climat

1.2 La dispersion et l'évolution des polluants

Le devenir des différents corps chimiques responsables de pollutions intéresse tous les compartiments, qui d'ailleurs interagissent les uns sur les autres, de sorte qu'il faut les étudier

tous. Ce problème constitue à la fois un souci croissant pour la société et un problème-test pour juger de la qualité du système de recherche. Il se pose à l'échelle continentale (voire mondiale lorsque l'atmosphère et l'océan lointain jouent un grand rôle), mais aussi, bien entendu, aux échelles régionales et locales. Ses conséquences en matière de santé publique et de gestion du risque se posent aujourd'hui avec acuité.

1.3 Couplage des écosystèmes continentaux et côtiers

Cette recommandation signifie : développer, de façon couplée, observations et modélisation des écosystèmes littoraux et des bassins fluviaux qui leur correspondent. Cette action a déjà commencé à l'échelle locale, et a obtenu des résultats intéressants. La recommandation vise donc à étendre cet effort, et à aborder les échelles supérieures (de la région à la portion de continent), en rassemblant toutes les parties intéressées.

1.4 La recherche sur l'occupation des sols

Au niveau mondial, la question des sols, « Land-use-Land-cover », est en pleine effervescence, à cause de ses relations avec le climat : savoir jusqu'à quel point il est possible de stocker du carbone dans les sols ou dans les forêts est un exemple des questions qui se discutent actuellement. La discrétion actuelle de la recherche française correspond probablement moins à une question de moyens et de capacités qu'à un positionnement inadapté.

1.5 Écologie des systèmes urbains et périurbains

Parmi les sujets qui sont à la fois insuffisamment traités, compte tenu de leur importance présente et à venir, et particulièrement aptes à nourrir un mouvement interdisciplinaire fort, figure l'étude des systèmes « artificialisés », et en particulier des systèmes urbains ou périurbains, de la majorité du littoral et de certaines vallées. Il s'agit de situations et de concepts largement étudiés par les SHS, mais qui restent assez étrangers aux sciences de la nature (en particulier lorsque le niveau d'artificialisation est élevé).

Le rapport conclut en insistant **sur la nécessité de construire un système d'observatoires de l'environnement** :

« Dans le cadre des problèmes traités dans ce rapport, la mise en œuvre d'observatoires de recherche (ORE) doit être une priorité au niveau national. Elle concerne les différents compartiments de l'environnement terrestre (atmosphère, surfaces continentales, zones côtières, biosphère). Cette étape est nécessaire pour s'assurer de la pertinence et de la qualité des données recueillies en amont de futurs observatoires opérationnels si l'on veut éviter la multiplication explosive des données acquises soulignée dans ce rapport. Elle assurera également un couplage efficace avec les observations satellitaires qui devraient largement

augmenter au cours de la présente décennie, mais pour lesquelles un effort important de validation et d'intégration reste à accomplir.

Le soutien aux observatoires opérationnels de l'environnement (OOE) n'est pas moins important. La cohérence entre l'action des deux familles d'observatoires, OOE et ORE devra faire l'objet d'une attention particulière, car elle constituera une des clés du succès final »

2. Exploitation et surexploitation des ressources marines vivantes

Alors que, de 1950 à 1970, la production mondiale des pêches maritimes augmentait à raison de 6 % l'an, cette proportion est tombée à 2 % entre 1970 et 1990 ; depuis 1990, la pêche mondiale est stabilisée autour de 90 millions de tonnes. Dans les mers communautaires, la pleine exploitation de ces ressources naturelles a modifié les perspectives de la pêche. Quatre phénomènes distincts doivent être désormais considérés : la surexploitation des ressources, les capacités de capture excédentaires, la détérioration des écosystèmes, enfin la récurrence des conflits.

Ainsi, d'emblée, le rapport RST N°17 s'inscrit dans une approche pluridisciplinaire très large, depuis la biologie des espèces exploitées et les modèles démographiques jusqu'à la technologie des navires, des engins et des équipements d'aide à la pêche, l'économie, la sociologie et la politique. Sous cet angle, le rapport a répondu aux attentes du Président de la République exprimées lors des débats communautaires de la fin de l'année 2002 sur l'avenir de la Politique commune de la pêche. Car on ne peut nier la réalité, qui fait que la recherche halieutique, si elle participe comme toute science au développement des connaissances, est aussi une composante de la gestion des pêches. Cette dualité est à l'origine de réelles difficultés et de lacunes parfois importantes : ainsi, l'impact des progrès techniques sur les puissances de pêche des navires est à lui seul riche d'une problématique pluridisciplinaire, depuis les apports de l'électronique et de l'informatique jusqu'à l'ergonomie, qui fait qu'à capacités nominales égales, les capacités effectives de pêche croissent constamment.

Le fait que de nombreux stocks soient aujourd'hui surexploités est un constat généralement partagé. Les économistes ont également pris la mesure du fait que les ressources halieutiques sont à la fois communes et renouvelables : le modèle économique théorique met bien en évidence la tendance naturelle vers la mise en danger de ces ressources communes, et plus généralement vers la création d'externalités négatives. Les méthodes de gestion passées et actuelles, les mécanismes politiques en vigueur au sein de l'Union européenne, enfin les modèles de dynamique des populations exploitées (parmi lesquels les modèles multispécifiques prenant en compte les relations prédateur-proie variables selon l'âge des individus considérés), constituent en quelque sorte une partie générique, qu'illustre ensuite une série de cas concrets choisis. L'aquaculture, certes capable de produire des ressources complémentaires à la pêche, est aussi à l'origine de rejets divers. Elle n'apporte aucune solution directe à la conservation des ressources vivantes sauvages et de l'environnement soumis à une pression anthropique croissante. Substituer l'aquaculture à la pêche reviendrait

aussi à admettre que nos sociétés avancées reconnaissent leur incapacité à gérer de manière optimale une ressource naturelle renouvelable.

L'impact de la pêche sur l'environnement est également abordé. En ce qui concerne l'évolution du climat et son rôle sur les ressources, les quelques exemples historiques célèbres n'ont pas été accompagnés des recherches qui auraient pu conduire à une méthodologie applicable aux situations auxquelles la pêche est aujourd'hui confrontée. Outre les différences d'échelle spatiotemporelle, la qualité des données de capture (incluant débarquements et rejets, ces derniers pouvant atteindre plus du tiers des captures), seul signal utilisable par la science, est malheureusement insuffisante.

Le Rapport traite également des mécanismes de régulation de l'accès à la ressource, comme les licences et les quotas individuels, non transférables ou transférables, ce qui leur confère une valeur patrimoniale. L'évidence empirique démontre largement que l'aménagement des pêcheries n'admet pas de solution uniforme. Ces questions, dans lesquelles les sciences humaines et sociales doivent intervenir, n'ont pu être abordées de manière extensive.

Il en va de même pour une question essentielle, celle du contrôle des activités de pêche et des déclarations. Comme le souligne à juste titre le rapport N°15, il est indispensable pour le progrès des connaissances de disposer des observatoires de recherche et des observatoires opérationnels adaptés. Au cas particulier, il s'agit d'une part des résultats des campagnes de recherche, d'autre part des déclarations des professionnels.

Au terme du rapport, **les diverses recommandations formulées par l'Académie des sciences sont, comme son contenu, de nature pluridisciplinaire. Les unes traitent de décentralisation, d'amélioration du dialogue entre parties prenantes, d'une meilleure information, de la création d'institutions différentes selon les échelles spatiales considérées (cas de la gestion des pêcheries de la bande côtière), d'instauration de licence et de quotas individuels, transférables ou non, d'amélioration du contrôle à terre et en mer, etc. Les autres concernent la recherche elle-même, dont la mise en synergie au niveau européen peut certainement être améliorée : tenter de faire la part de l'évolution du climat et des pollutions d'origine anthropique dans l'apparition de la surexploitation et proposer des modèles démographiques intégrant des paramètres environnementaux, améliorer la connaissance des interactions entre espèces exploitées et avec l'ensemble de l'écosystème, prendre pleinement en compte les questions technologiques, etc.**

Dans ce domaine comme dans bien d'autres problèmes d'environnement, le rapport souligne combien la solution de facilité consistant dans l'immédiat à refuser des mesures de gestion se paie à plus long terme par de graves inconvénients biologiques, économiques et sociaux. L'histoire de la chasse aux grands Cétacés au cours des deux derniers siècles en apporte une illustration remarquable.

3. Les eaux continentales

Pourquoi l'Académie choisit-elle de présenter un rapport sur les eaux continentales ?

Ce rapport en est encore dans une phase de définition, et de début des auditions des experts du domaine. L'objectif affiché est d'offrir une perspective sur les difficultés que nos sociétés sont susceptibles de rencontrer dans le domaine des eaux continentales, à court, moyen et long terme, en France, dans les DOM-TOM, mais aussi dans le reste du monde, et en particulier dans les pays en développement. L'analyse de ces difficultés potentielles, dont tout le monde pressent qu'elles pourraient être dramatiques, l'analyse de leur probabilité d'occurrence, l'analyse de leur échelonnement dans le temps, ont pour objet de tenter, par la recherche et par l'action publique, de les prévenir, ou, si elles survenaient, d'en amoindrir les effets.

Le travail concerne au premier chef le territoire national ; cependant, comme l'a souligné le rapport RST N° 15, les problèmes de l'eau sont globaux, régionaux ou planétaires, et l'occurrence d'une crise majeure, quel que soit le pays où elle se produirait, ne saurait manquer de concerner la France, par les effets indirects engendrés chez nous, ne serait-ce que par l'aide humanitaire qu'elle souhaiterait y consacrer. De plus, le rôle de la France dans les débats internationaux sur les problèmes de l'eau est considérable, elle peut donc, si elle le souhaite, y proposer des actions communes, réfléchies, raisonnables. Enfin, la France conduit, par exemple par le biais de l'Institut de recherche sur le développement (IRD), des recherches où sont abordés directement les problèmes de l'eau, en partenariat avec les pays du Sud : la France est donc en mesure, par ce biais, d'agir sur la recherche et, partant, sur l'action dans ces pays.

Les difficultés envisagées portent sur les crises liées à la sécheresse, au manque d'eau ; aux crues, aux excès d'eau ; à la détérioration de la qualité de l'eau. Si aucune de ces crises n'est inéluctable, à condition de savoir en anticiper et contrecarrer le cours, les ingrédients qui en préparent l'avènement sont connus. Trois d'entre eux sont patents :

les changements climatiques liés à l'émission dans l'atmosphère de gaz à effets de serre. Ce phénomène est aujourd'hui tenu pour certain, l'amplitude de ses effets, et tout particulièrement sur le cycle de l'eau. Ces changements doivent être vus aussi bien sur les évolutions progressives, que sur les événements climatiques extrêmes, dont les fréquences d'occurrence sont susceptibles de varier fortement ;

les changements démographiques. Ayant dépassé depuis peu le chiffre de six milliards d'êtres humains, la planète croît encore aujourd'hui au rythme de quatre-vingt-dix millions d'individus par an. De plus, les zones à forte croissance démographique sont souvent celles où les ressources en eau sont les plus réduites, ou également les plus menacées par les changements climatiques annoncés. Si les démographes constatent aujourd'hui une baisse du taux de croissance, ils s'accordent cependant à penser que les effectifs maxima de la planète pourraient se situer entre huit et douze milliards d'individus, sous forme d'un palier ou d'une pointe avant de redescendre, au cours des cinquante prochaines années ;

les changements technologiques et socio-économiques. Le développement technologique peut rendre nos sociétés plus efficaces, plus robustes, mais parfois

aussi plus fragiles, plus vulnérables aux conséquences de crises qui, autrefois, n'auraient pas eu d'effets désastreux. Les changements technologiques peuvent avoir en retour des conséquences sur le cycle ou l'utilisation des eaux, comme par exemple les changements intervenus en irrigation, le développement des mégapoles et les besoins en eau et assainissement qu'il engendre. Enfin, le développement technologique s'accompagne de la fabrication de constituants nouveaux, produits principaux ou sous-produits de l'activité économique, dont le devenir est le plus souvent le rejet (direct ou différé) dans l'environnement. La qualité des eaux continentales en est au premier chef affectée.

Le rapport abordera ces questions en s'attachant tout d'abord à ce que pourrait être l'évolution lente de l'état ou du cycle des eaux continentales, sous l'effet conjugué de tous ces facteurs. Il s'agira donc des comportements moyens, qui peuvent requérir une action publique, mais dont la mise en œuvre peut être programmée sereinement.

Il distinguera ensuite les évolutions subites, de caractère extrême, liées à des aléas climatiques, ou éventuellement à des accidents technologiques, qui demandent la mise en œuvre immédiate d'une action publique curative. Celle-ci sera d'autant plus efficace que le risque aura été anticipé, les moyens d'en traiter les effets prévus, et que des mesures préventives auront déjà été prises pour en minimiser les conséquences.

Après avoir cherché à inventorier les problèmes, à faire le point sur l'état des connaissances, à tenter de quantifier les incertitudes résiduelles ou les probabilités d'occurrence des événements délétères redoutés, le rapport formulera des recommandations, tant sur les actions à entreprendre, dans un calendrier de court, moyen et long terme, que dans les recherches ou acquisition de connaissances à programmer.

Recherches en appui de l'énergie nucléaire

de fission et de fusion

**RST N° 4 « Radiochimie , matière radioactive et rayonnements ionisants » –
Robert Guillaumont**

N° 5 « Matériaux du nucléaire » - André Zaoui

**En préparation « La fusion nucléaire contrôlée : de la recherche à la
production d'énergie » – Guy Laval**

N° 9 « Sciences aux temps ultracourts » - Guy Laval

Coordonnateur de la synthèse : Bernard Blanzat

La contribution de l'énergie nucléaire de fission à la production d'électricité, en France, perdurera sur plusieurs décennies. Elle pourrait connaître un nouvel élan avec l'avènement industriel des réacteurs de la prochaine génération destinés à mieux utiliser la ressource en matière fissile et à produire moins de déchets nucléaires. L'enjeu de la fin du siècle est certainement d'approcher la maîtrise de l'énergie de fusion. Ces perspectives ne deviendront réalité que si un effort volontaire de recherche et d'organisation de celle-ci est consenti dès maintenant au niveau français et international. De nombreux domaines de recherche sont intéressés, au premier plan desquels se trouvent ceux concernant les matériaux pour le nucléaire et la matière radioactive. Ces besoins de recherche existeront durablement, quelle que soit l'évolution de la politique énergétique du pays, du seul fait de l'engagement déjà consenti dans le domaine électronucléaire et des besoins que celui-ci engendre en termes d'entretien, de démantèlement des installations existantes et de gestion des déchets produits. Les enjeux majeurs de la recherche dans le domaine du nucléaire sont de préparer les outils du futur qui concernent aussi bien les réacteurs de fission de nouvelle génération que les installations futures de fusion et leurs cycles associés de combustible nucléaire.

1. Fission

L'exploitation massive de l'énergie de fission met en œuvre et crée de façon continue de la matière radioactive dont une partie devient déchet. Les combustibles nucléaires usés sont la matière la plus radioactive que l'on connaisse. Toute transformation de la matière radioactive la fractionne et la disperse. L'environnement peut être marqué. Certes, beaucoup de radionucléides impliqués dans le nucléaire sont de courte période et n'ont pas d'incidence notable à long terme, mais la quantité de matière radioactive déjà produite ou susceptible de le devenir et présentant un inventaire de radiotoxicité à long terme est considérable. Il convient de prévenir et de maîtriser les risques de son existence.

1.1 Évolution des disciplines, émergences d'approches nouvelles

Le rapport RST N° 4 traite de l'évolution de la radiochimie. C'est même sa principale motivation : réhabiliter et redonner une unité à un domaine de la chimie si riche que d'autres disciplines s'en sont approprié méthodes et techniques, et qui s'est appauvri en France après le succès de la mise en place des programmes nucléaires.

La radiochimie au sens historique a 100 ans d'âge. Elle a permis la découverte du radium, de la radioactivité artificielle, de la fission et du plutonium. La radiochimie moderne ne date que de quelques décennies. Elle est née avec la nécessité, d'une part de traiter des centaines de tonnes de matière hautement radioactive et, d'autre part, de comprendre son comportement dans l'environnement où inévitablement des traces de radioactivité artificielle se retrouvent. Elle a assisté le déroulement des grands programmes nucléaires Français (militaires et civils). La gestion des déchets nucléaires est la grande question du moment et des années qui viennent, quel que soit l'avenir réservé à l'énergie. La possibilité de diminuer la radiotoxicité des déchets nucléaires en transmutant certains radionucléides passe obligatoirement par la radiochimie. L'ère nucléaire a aussi permis de développer des applications de la radioactivité. À cet égard, la médecine nucléaire de diagnostic et de thérapie, soutenue par la radiochimie, a fait d'immenses progrès. L'ère nucléaire a aussi créé des problèmes inédits de société auxquels la radiochimie, qui étudie le comportement des radionucléides dans tous les compartiments de la terre, apporte un éclairage scientifique majeur.

Il en va de même des matériaux du nucléaire, traités dans le **rapport RST n°5 « Matériaux du nucléaire »**. Ici aussi une évolution remarquable du domaine a eu lieu et de nouvelles approches d'études émergent. Ces matériaux sont l'objet d'une combinaison de conditions de fonctionnement particulièrement sévères et d'une exigence de tenue extrême, justifiée par le haut niveau de sûreté et de sécurité légitimement imposé par la société, aux plans national autant qu'international. Il faut prévoir leur comportement, notamment à long, voire à très long terme. Il en résulte un besoin large et intense de connaissances avancées, qui sollicitent en permanence à leurs limites la science et le génie des matériaux. De nouveaux défis sont constamment lancés. Il en va ainsi du besoin de méthodes de simulation partant de l'échelle atomique, ici incontournable, et de modélisations multi-échelles parvenant aux niveaux les plus macroscopiques. Simultanément, la maîtrise du comportement des matériaux du nucléaire soulève tout un ensemble de problèmes génériques que l'on rencontre dans bien d'autres domaines, avec une acuité variée. Il s'agit, mais non exclusivement, des secteurs de haute technologie. C'est le cas des problèmes de vieillissement, de la maîtrise de la durabilité des matériaux et des structures dans un environnement hostile. Cela nécessite la compréhension de phénomènes couplés et leur modélisation par changements d'échelle, d'espace et de temps.

La recherche pour maîtriser l'énergie de fusion et l'organisation de cette recherche sont très spécifiques. Elles s'inscrivent dans l'évolution d'une discipline qui est à un tournant historique avec le projet ITER. Leur passé et leur présent sont profondément ancrés, pour ce qui concerne la radioactivité et les matériaux dans le nucléaire de fission, mais leur avenir

nécessite des approches radicalement nouvelles. La fusion est donc traitée dans une section spéciale.

1.2 Enjeux et verrous scientifiques associés

Le rapport RST N° 4 met clairement l'accent sur les enjeux que la radiochimie aidera à poursuivre.

Les grands enjeux scientifiques de la maîtrise de l'énergie nucléaire de fission sont certes atteints, mais au-delà se profile la réalisation de nouveaux réacteurs assurant une meilleure utilisation de la matière fissile et une réduction drastique de la radiotoxicité des déchets de haute activité. Aujourd'hui on est dans une situation d'abondance de matière fissile mais la relève à l'épuisement des réserves d'énergie fossiles, pourrait conduire à utiliser les résidus actuels de l'utilisation de l'uranium. Pour cela, il faudra innover tant au plan de nouveaux matériaux que de nouveaux cycles de combustibles nucléaires. Il faudra franchir les étapes suivantes : retraitement complet des combustibles usés, gestion chimique du plutonium et d'autres actinides, protection de l'environnement. Les thèmes de la recherche fondamentale associés à ces enjeux sont de comprendre l'autotransformation de la matière radioactive, les effets physicochimiques de la radioactivité sur la matière et sur sa réactivité et la chimie de radionucléides isolés et de radioéléments.

À propos de la radiochimie, on ne peut pas passer sous silence l'enjeu sociétal d'éclairer le citoyen sur les risques de la radioactivité. Pour cela il faut que tout citoyen soit informé en toute indépendance et dès l'école sur ce qu'elle est et sur ses dangers. On doit aussi évoquer le risque de perte de compétence dans le nucléaire, qui serait source d'accidents. Les activités autour du nucléaire resteront importantes en France en raison des décisions industrielles déjà prises. Il faut former du personnel qualifié à tous les niveaux de compétence. Mais il faut aussi que les décideurs soient à même de comprendre les dossiers sur lesquels ils seront amenés à statuer. Une large formation en radioactivité et radiochimie pour tous est donc nécessaire.

Pour ce qui est des matériaux du nucléaire (rapport RST N° 5), les principaux verrous scientifiques se situent d'abord au niveau de la compréhension, de la prévision et de la maîtrise du comportement des matériaux sous irradiation. Il est donc essentiel de préciser les mécanismes élémentaires d'interaction particule-matière au niveau microscopique, leurs effets méso- et macro-scopiques sur les microstructures et les propriétés des matériaux. Les connaissances acquises sur les métaux doivent être approfondies et étendues aux isolants et polymères, compte tenu de leurs spécificités propres. Ceci passe par le développement systématique des méthodes et moyens de simulation numérique partant de l'échelle atomique et parcourant, dans un cadre de modélisation multi-échelles, toutes les échelles intermédiaires, jusqu'aux niveaux macroscopiques. Sur cette base, il faut comprendre et modéliser les cinétiques, lentes et rapides, en vue de prédictions sûres des comportements aux différentes échelles de temps, y compris les plus longues. Ceci nécessite aussi l'élaboration de nouvelles théories et de nouveaux concepts afin notamment de renouveler les principes mêmes de

quantification des effets d'irradiation (dose, débit de dose, déplacements atomiques). Ces développements fondamentaux sont indispensables pour fonder sur des bases scientifiques une utilisation pertinente et efficace des essais « accélérés » sous sollicitations exacerbées ou de simulation physique directe par irradiation par particules chargées. Dans ce vaste domaine, d'une forte actualité, la combinaison de la physicochimie sous rayonnement et de la mécanique est tout particulièrement nécessaire mais reste sous-développée. Les matériaux en cause sont autant les métaux que les argiles, les polymères, les bétons, les céramiques et les verres.

Plus largement, de nombreuses thématiques centrales pour les matériaux du nucléaire concernent tout autant les transports, notamment aéronautiques, l'industrie chimique, voire le génie civil ou environnemental. Il en est ainsi du thème générique du vieillissement des matériaux, de leur « tolérance au dommage, de la prévision de leur réponse à long terme » et de l'évaluation non destructive de leur tenue résiduelle. Il en va de même des thèmes de la corrosion ou de la fatigue thermomécanique et plus généralement de tout ce qui relève de la mise en jeu de phénomènes couplés, activés par la combinaison de sollicitations différentes. La aussi, la combinaison de la physico-chimie et de la mécanique est indispensable mais reste encore notablement insuffisante

Comme on l'a dit, les enjeux et les verrous de la fusion sont traités ci-dessous.

1.3 Propositions

Le rapport RST N° 4 conclut à un regroupement nécessaire de la communauté française des chimistes dont l'activité couple très fortement chimie, radioactivité et rayonnements ionisants. C'est le seul moyen de répondre de façon dynamique et constructive aux enjeux et aux demandes de la société avec une crédibilité à la hauteur du programme nucléaire français.

Il est vital que la radiochimie retrouve les moyens des premières années du lancement des programmes nucléaires car les défis à relever pour le nucléaire du futur passent certes par la physique mais seront de plus en plus liés à la chimie. Il est vital que la connaissance perdure sans à-coups et contrecoups et progresse vers la compréhension profonde des effets de la radioactivité.

La recherche en nucléaire demande des moyens spécifiques, car l'expérimentation en matière d'irradiation et sur la matière radioactive ne peut se faire que dans des conditions particulières de protection vis-à-vis des rayonnements ionisants. Ces moyens sont au CEA. Ils doivent impérativement et rapidement être mis en commun au profit de toute la communauté scientifique nationale. Mais il faut aussi, et c'est le point essentiel, coordonner les efforts de recherche et souder la communauté scientifique actuellement dispersée. Il faut par ailleurs qu'elle soit plus étroitement associée dans l'avenir à l'industrie nucléaire de l'aval du cycle électronucléaire.

Le rapport RST N° 4 a proposé la création d'une structure multi-organismes (CEA, CNRS, Université, Écoles, Industrie) de recherche fondamentale et d'enseignement sous l'égide d'un Consortium français de recherche en radiochimie.

Partant de l'analyse des besoins de recherche posés par les matériaux du nucléaire, **le rapport RST N° 5 formule deux propositions principales**, l'une au titre de la spécificité nucléaire, et une autre liée au caractère générique des recherches.

Sur le premier plan, du fait de la limitation considérable des possibilités d'expérimentation en situation réelle, il souligne la nécessité de préserver et conforter les rares mais irremplaçables moyens d'investigation accessibles, comme les dispositifs d'expérimentation « en actif ». Il s'agit aussi de recenser et de mettre en état d'être exploitées efficacement toutes les données de retour d'expérience. Il s'agit enfin de mettre un terme urgent à l'hémorragie de compétences actuelles et de reconstituer un corps d'experts en matériaux du nucléaire, de fait en cours d'extinction. Dans la même optique, il insiste sur un point important. En raison de la nécessité cruciale d'intégrer étroitement une problématique scientifique spécifique aux matériaux des réacteurs comme à ceux impliqués dans l'entreposage et le stockage des déchets et les besoins industriels qui la fondent, la responsabilité de leur prise en charge doit continuer d'être assumée (compte tenu de la mission propre de l'Andra) par un organisme spécifique tel que le CEA.

Seul un tel organisme, en s'appuyant sur sa propre expertise des thèmes centraux du nucléaire, dans leur dimension fondamentale et appliquée, peut mettre en œuvre, de façon concertée et contrôlée, une recherche finalisée vers les besoins du nucléaire dans le cadre d'une politique nationale cohérente. Il peut mobiliser l'ensemble des moyens nationaux disponibles, dans l'industrie comme dans l'Université-CNRS. **Ceci passe par la revalorisation en son sein des thèmes centraux du nucléaire, allant de la recherche de base à la recherche technologique. Sur cette nouvelle base, il pourra revivifier ses relations industrielles, en anticipant sur les besoins de l'industrie, mieux mobiliser l'indispensable concours de la recherche universitaire et du CNRS et faire en sorte que la France joue dans un contexte de compétition ouverte le rôle moteur qui lui revient dans le concert européen et dans les collaborations internationales.**

Parallèlement, le rapport recommande d'identifier et développer ce qu'ont de générique diverses thématiques émergentes, fortement pluridisciplinaires, soulevées par les matériaux du nucléaire, telles que le vieillissement des matériaux et des structures, le suivi et la prévision de leur réponse à long terme sous sollicitations couplées et la modélisation multi-échelles de la durabilité des structures. Sur ces thèmes, **il faut œuvrer au rapprochement de cultures et de communautés encore trop éloignées, notamment de mécaniciens, de chimistes et de physicochimistes**. Dans le même esprit, il faut **développer**, dans le domaine de la recherche comme de l'éducation, **le génie des matériaux**, axé sur la mise au point de nouvelles nuances et de nouveaux matériaux.

De l'ensemble des propositions des RST 4 et 5 il ressort, en dehors des points spécifiques, qu'une profonde restructuration-intégration des communautés scientifiques

du CEA du CNRS des universités et de l'industrie touchant au nucléaire doit avoir lieu au plan national pour assurer la cohérence des recherches sur les matériaux du nucléaire et la matière radioactive. Elle doit aussi assurer la formation des futurs spécialistes qui développeront les outils du nucléaire de demain. Le CEA, qui dispose des moyens lourds d'expérimentation nécessaires doit être le pivot de cette transformation. La dynamique qui s'est créée depuis quelques années dans le cadre de loi de 1991 doit perdurer et être amplifiée. Elle profitera aussi, sous de nombreux aspects, à d'autres secteurs que celui du nucléaire.

2. Fusion

Pourquoi l'Académie choisit-elle de présenter un rapport sur la fusion nucléaire contrôlée ?

Les recherches sur l'énergie de fusion se structurent aujourd'hui autour de trois grands projets expérimentaux: d'une part, la machine ITER¹, fruit d'une coopération internationale dont le site est encore en cours de discussion, d'autre part, le LMJ (Laser Mégajoule) et le NIF (National Ignition Facility) en cours de construction respectivement à Bordeaux et à Livermore (USA). Ces deux dernières installations sont financées sur des budgets de défense avec pour objectif principal la simulation des armes nucléaires. Prenant acte des décisions² prises concernant ces machines, le rapport RST sur la fusion, en préparation, a pour objectif essentiel d'analyser l'impact d'ITER et du LMJ sur le paysage scientifique et technologique des dix prochaines années., en France et en Europe.

Après avoir replacé ces deux grands projets dans le contexte général des recherches sur la fusion nucléaire contrôlée, les disciplines émergentes ainsi que les principaux enjeux ou verrous scientifiques et technologiques seront présentés. En ce qui concerne les propositions, l'état d'avancement du rapport ne permettra que d'évoquer quelques pistes à explorer.

2.1 Évolution des recherches sur la fusion contrôlée

La fusion contrôlée fait l'objet de travaux intenses depuis la fin de la Seconde guerre mondiale, avec un financement de plusieurs centaines de millions d'euros par an. Une mise en œuvre industrielle est envisagée dans la seconde moitié du XXI^e siècle. Ce long délai résulte du caractère extrême des conditions physiques à réaliser. Pour s'en faire une idée, il suffit de noter que la fusion d'un noyau de deutérium (D) et d'un noyau de tritium (T) est la plus facile à mettre en œuvre et cependant elle nécessite des températures supérieures à 100 millions de degrés. Ces conditions sont réalisées au cœur des étoiles mais il est facile d'imaginer les problèmes qu'elles posent en milieu industriel.

¹ ITER, le chemin en latin, était à l'origine l'acronyme de International Thermonuclear Experimental Reactor.

² Pour ITER, mandat du Conseil des ministres de l'Union européenne pour la Commission de négocier sur ITER en date du 16 novembre 2000 ; pour le LMJ, annonce du Premier ministre concernant le lancement de la réalisation du Laser Mégajoule en date du 21 avril 1995.

La persistance de l'intérêt pour la fusion, malgré cette lenteur apparente, est motivée par les espoirs de voir la fusion libérer l'humanité du spectre d'une crise énergétique massive à long terme ou d'une modification dramatique de l'environnement. En effet, les ressources en deutérium sont quasi illimitées et le tritium s'obtient par irradiation neutronique du lithium, élément également abondant. Les produits de base ne sont pas radioactifs. Le risque d'incident nucléaire majeur disparaît, car à chaque instant le réacteur ne contient que la quantité de combustible nécessaire au fonctionnement pendant quelques minutes. Le risque d'emballement des réactions est inexistant. La réaction de combustion ne produit que de l'hélium, élément stable et non polluant. Ces indéniables avantages sont à mettre en face des problèmes à résoudre : réaliser les conditions physiques nécessaires, trouver les matériaux qui pourront résister aux conditions très agressives du réacteur, limiter la production des déchets radioactifs dus à l'irradiation neutronique des structures, gérer convenablement la génération du tritium.

2.2 Enjeux et verrous

Aujourd'hui deux méthodes sont envisagées pour domestiquer la fusion : le confinement magnétique et le confinement inertiel. ITER appartient à la première voie et le LMJ à la seconde. Ni l'une ni l'autre ne sont parvenues encore à produire plus d'énergie de fusion qu'il n'en faut injecter pour maintenir les conditions des réactions. L'objectif d'ITER est de ramener l'énergie injectée à 10 % de l'énergie produite par fusion en régime quasi stationnaire. Le LMJ a été dimensionné pour obtenir le même rapport en régime pulsé.

2.2.1 Le confinement magnétique : ITER

La machine ITER, de la famille des tokamaks, sera l'aboutissement de 40 ans de recherches sur le confinement magnétique. Dans ce type de machine, on cherche à réaliser les conditions de la fusion, soit des températures de centaines de millions de degrés, en régime quasi permanent, dans une enceinte. La matière est alors complètement ionisée et forme un plasma. L'isolement thermique du plasma est assuré par un champ magnétique qui confine les particules chargées constituant ce plasma. En cinquante ans, les performances n'ont cessé de s'approcher du but, la température croissant de près d'un facteur mille sur cette durée et le plasma atteignant les caractéristiques requises pour le réacteur. Les meilleurs résultats ont été obtenus sur la machine européenne JET, avec un rapport puissance produite sur puissance injectée de 0,65.

L'objectif de la machine ITER est de parvenir à créer un plasma en combustion. On entend par là un plasma dont la température est maintenue essentiellement par les réactions de fusion elle-même. Les réactions de fusion libèrent un neutron de 14 MeV et un noyau d'hélium de 3,5 MeV. Ce dernier est capturé par le champ magnétique de la configuration et cède son énergie au plasma, soit 20 % de l'énergie totale libérée pendant la réaction, réduisant d'autant la puissance à injecter pour compenser les pertes d'énergie et maintenir la température. Pour un réacteur, la rentabilité demandera que l'énergie injectée reste une petite fraction de l'énergie produite, ce qui peut être atteint avec un tel plasma en combustion.

Dans le cas d'ITER, la puissance injectée ne représentera que la moitié de la puissance fournie au plasma par les noyaux d'hélium, soit 10 % de la puissance totale de fusion. Le défi scientifique est de parvenir au contrôle et à la maîtrise des mécanismes physiques régissant le plasma dominé par les réactions de fusion et en régime permanent. Véritable objectif scientifique d'ITER, il s'agit d'une avancée incontestable vers la connaissance de cet état de la matière et la réalisation d'un réacteur.

2.2.2 Le confinement inertiel /LMJ

Le LMJ est représentatif de l'autre voie proposée pour aboutir au contrôle de la fusion nucléaire. Il résulte aussi de trente années de recherches classifiées et ouvertes. Dans ce cas, on crée les conditions pour que cette combustion se produise pendant un bref instant dans une petite quantité de mélange DT et on laisse la combustion s'effectuer sans contrôle jusqu'à épuisement du combustible. Pour que la combustion s'effectue, il faut que la matière soit assez dense pour freiner les noyaux d'hélium de 3,5 MeV. Donc, à l'aide du laser, on comprimera une cible à des densités de 100 à 1000 fois la densité de l'eau et on cherchera à créer une petite zone à très haute température, appelée point chaud, qui va servir d'allumette pour déclencher la combustion. L'objectif scientifique du LMJ est de parvenir à créer ce point chaud et provoquer l'inflammation de la cible. Cette installation, comme son homologue américaine le NIF, est financée essentiellement par la défense, dans le cadre d'un programme de simulation qui fait suite à l'arrêt des essais nucléaires. Mais l'objectif du LMJ coïncide avec la première étape d'un programme axé sur la production d'énergie à des fins civiles. En conséquence, une communauté civile, collaborant avec les scientifiques des laboratoires de défense, s'est constituée et s'est donnée pour programme l'utilisation des installations du LMJ et de ses dépendances pour avancer dans cette voie et défricher ce champ inexploré qui constitue une discipline émergente.

2.2.3 Les verrous scientifiques de la fusion

Dans le cas d'ITER et plus généralement dans celui des Tokamaks, le verrou principal est l'optimisation de la stabilité et du confinement. Les écarts à l'équilibre thermodynamique conduisent en effet au développement d'instabilités dans une large gamme d'échelles spatiales et temporelles. La compréhension et le contrôle de l'évolution non linéaire de modes macroscopiques ont déjà beaucoup progressé. Les instabilités à petite échelle évoluent vers un régime turbulent qui détermine les propriétés de confinement du plasma. Cette turbulence est associée à des structures spatio-temporelles aléatoires qui compliquent la description et la prévision. Un second verrou est celui de l'interaction plasma-paroi. En effet, les éléments de première paroi sont censés jouer des rôles multiples : extraction de la puissance, pompage des cendres, contrôle de l'influx d'impuretés et alimentation en matière du plasma. La difficulté vient ici des processus complexes de physique atomique et de physicochimie qui interviennent dans la mise en œuvre de ces fonctions. Le défi le plus important est probablement celui du développement d'outils numériques adaptés à l'analyse prédictive d'une telle situation qui n'est pas sans rappeler le problème des climatologues. La

modélisation numérique jouera donc un rôle croissant, bien que l'objectif d'un calcul *ab initio* reste lointain.

À défaut de simulations numériques complètes, les performances sont actuellement prédites à l'aide de lois d'échelle. Cette démarche empirique a été utilisée avec succès, grâce à une collaboration internationale remarquable qui a permis la mise en commun de tous les résultats obtenus sur les machines actuelles. Cette méthode a pu être fiabilisée en utilisant un principe de similitude, fondé sur une expression adimensionnelle de ces lois d'échelles. On peut ainsi extrapoler vers ITER les résultats obtenus sur des machines existantes comme le JET ou JT-60, une machine japonaise équivalente. L'essentiel du programme actuel de ces machines consiste à rechercher des conditions de plasmas stables et faiblement turbulents, qui sont ainsi transposables à ITER. C'est dans cet axe que les progrès les plus importants sont attendus.

Cette stratégie repose aussi sur la mise au point de diagnostics permettant de mesurer les propriétés d'un plasma de fusion. La mise au point et le test d'appareils de mesure pour ITER constitue aussi un axe de recherche important dans les années à venir.

Dans le cas du LMJ, les instabilités constituent aussi un verrou crucial. C'est lui qui a ruiné les espoirs prématurés dans cette méthode, dite du confinement inertiel, dans les années 70. Aujourd'hui, grâce à la théorie, à l'expérience et à la simulation numérique, les progrès sont considérables. Il reste que la simulation numérique ne peut pas encore prendre en compte toutes les échelles spatiales et que des progrès sont encore nécessaires.

Une variante récente et innovante du confinement inertiel consiste à utiliser deux types de laser, l'un pour comprimer la matière, l'autre, très intense dans le domaine des petawatts, pour créer le point chaud en fin de compression. L'étude de l'efficacité de cette méthode et sa mise en applications implique l'exploration de phénomènes qui certes peuvent se produire dans l'Univers, mais dont l'accessibilité enfin possible en laboratoire ouvre un tout nouveau domaine de la physique des plasmas.

Pour ces deux axes de recherche, magnétique et inertiel, la compréhension et la maîtrise de ces phénomènes physiques constituent un remarquable défi scientifique qui se révèle extrêmement attrayant pour de jeunes chercheurs.

2.2.4 Les verrous techniques de la fusion

Les deux grands projets, ITER et LMJ, s'appuient sur des technologies éprouvées, dont certaines ont fait récemment l'objet d'avancées importantes. Les points technologiques les plus sensibles concernent les matériaux faisant face au plasma et leur assemblage, dans ITER, et la tenue des optiques à haut flux pour le LMJ.

Pour le confinement magnétique, les principaux sous-ensembles d'ITER ont été testés avec succès. Par conséquent, les verrous technologiques se manifesteront surtout après ITER, en

vue de la machine suivante, appelée DEMO³, et plus tard lorsqu'il faudra passer au stade de l'industrialisation et de la rentabilité économique dans plusieurs dizaines d'années. Les questions les plus évidentes concerneront la couverture tritigène, le comportement des matériaux de structure sous l'irradiation des neutrons de 14 MeV, la minimisation de l'activation des matériaux, et l'optimisation du cycle du tritium.

En ce qui concerne les matériaux, des problèmes inédits se poseront, en raison de l'abondance des réactions (n,α) provoquées par les neutrons de 14 MeV. Les défis (expérimentaux, théoriques, de modélisation), liés à cette situation nouvelle, doivent être considérés comme un moteur du développement de la science des matériaux. Ils doivent être abordés dès maintenant avec une ampleur suffisante (la mise au point d'un matériau nouveau est un long processus) pour mobiliser des chercheurs de qualité et entretenir une expertise qui sera de toute façon indispensable tout au long de cette entreprise.

Les verrous techniques du confinement inertiel ont des similitudes avec ceux du confinement magnétique dans le domaine des matériaux et des couvertures tritigènes. En revanche, les différences sont notables dans le domaine des cibles et des sources d'énergie.

La synergie la plus évidente entre les deux approches concerne le comportement des matériaux de structure qui constitueront la chambre de réaction ; signalons cependant la difficulté supplémentaire de l'émission de neutrons sous forme de flux pulsés extrêmement intenses, pour lesquelles il faudra probablement attendre la réalisation du réacteur pour entièrement valider les matériaux.

Le processus de fabrication de la cible cryogénique de deuterium-tritium sera mis au point pour les expériences avec le LMJ. Mais, le passage au stade du réacteur qui fonctionnera à une cadence d'injection de quelques hertz, nécessitera des ruptures sur les procédés de conception et de fabrication des cibles afin de baisser leur coût.

Enfin, les réflexions actuelles sur les prototypes de réacteurs industriels sont plutôt conçues avec un laser comme source d'énergie pour le confinement (le driver) ce qui implique des développements importants sur des nouvelles générations de lasers (solide pompés par diodes, lasers UV). D'autres projets font appel à d'autres types de machines tels que les accélérateurs de particules, mais dont la faisabilité exige de passer directement à l'échelle un, ce qui demande un investissement important.

2.3. Quelques pistes pour des propositions à explorer

Aboutissement de 40 ans de recherche, fruit d'une coopération internationale et européenne exceptionnelle, ITER est un jalon scientifique et technique décisif vers l'exploitation de l'énergie de fusion. **Sa construction et son exploitation constituent des priorités absolues pour le développement de la fusion et doivent être menées sans retard.**

³ DEMO : réacteur électrogène sans souci de rentabilité du capital.

La contribution française à l'exploitation scientifique de la machine devrait être préparée dès aujourd'hui en constituant un pôle fusion magnétique regroupant les efforts des organismes publics de recherche (physique et technologie) et en organisant les enseignements nécessaires. Dans ce contexte, il est nécessaire de maintenir Tore-Supra comme programme français d'accompagnement en attendant la mise en service de la nouvelle machine.

Au niveau européen, la coordination qui a permis de placer l'Europe en tête des recherches sur la fusion par confinement magnétique **doit être maintenue**. Toutefois, il semble souhaitable de l'orienter d'avantage vers une structure de conduite de projet. Le renforcement des efforts de modélisation, dans un cadre européen est indispensable pour atteindre le niveau des USA et du Japon afin d'accompagner la démarche théorique dans le domaine de la turbulence et des instabilités en phase non linéaire.

En ce qui concerne les matériaux pour le réacteur, dans un premier temps, la simulation et la théorie devraient être encouragées et organisées au niveau européen, en attendant des moyens expérimentaux dans le cadre de la collaboration internationale IFMIF (International Fusion Material Irradiation Facility). Les compétences de la communauté des matériaux pour la fission nucléaire devraient être fortement sollicitées. Il faut rappeler que la mise au point d'un matériau est toujours une affaire longue (15 à 20 ans), *a fortiori* dans le cas de la fusion où on se trouve dans des conditions inédites par la valeur élevée du rapport entre le taux de production d'hélium insoluble et le taux de production de défauts ponctuels par irradiation.

La coordination de l'ensemble du programme fusion pourrait être efficacement développée dans un cadre international en s'appuyant sur deux pôles : ITER et l'exploitation commune des grands moyens expérimentaux.

Pour la fusion par confinement inertiel, une réflexion est nécessaire, au plan européen, sur la conception d'un réacteur viable et sur les actions à entreprendre pour progresser dans ce sens.

Le contexte purement national du confinement inertiel a facilité la mise en place de structures efficaces de collaboration entre le CEA et les organismes de recherche civile. Cette situation doit être maintenue et encouragée. Elle constitue une expérience à laquelle la communauté de la fusion magnétique pourrait s'intéresser dans le cadre de la création du pôle scientifique mentionné précédemment. Il peut en résulter un rapprochement des deux communautés sur des questions communes comme l'enseignement, la conception du réacteur et les matériaux.

3. Sciences aux temps ultracourts : de l'attoseconde aux petawatts

La fission et la fusion nucléaires ne sont pas concernées au premier chef par la science aux temps ultracourts. Seule la fusion par confinement inertiel a vu une nouvelle voie de recherche s'ouvrir, comme indiqué au paragraphe 2.3 du présent rapport, quand il est devenu

possible de réduire d'un facteur mille la durée des impulsions laser, sans changer leur énergie. En fait, il s'agit là d'un des multiples aspects de la révolution entraînée par la maîtrise des temps ultra-courts. Ces bouleversements ont suivi le développement de nouveaux lasers et ils concernent la physique atomique et moléculaire, la physique de la matière condensée, la physique des plasmas, la chimie, la biologie avec des applications en médecine, en technologie et en sciences de l'environnement.

3.1 Évolution des disciplines et émergence d'approches et de disciplines nouvelles

L'engouement pour ces nouvelles sources de rayonnement repose sur la conjonction de deux caractéristiques qui étaient considérées comme incompatibles auparavant : l'extrême brièveté et le fort contenu énergétique. La brièveté des impulsions donne accès à la mesure directe des mouvements électroniques, atomiques et moléculaires et l'intensité autorise la manipulation de la matière sur les mêmes échelles de temps. L'expérimentateur peut mettre le système physique en condition au niveau microscopique, puis observer et guider son évolution. Ces atouts ont permis l'émergence d'une communauté d'utilisateurs, issus de disciplines très différentes, mais liés par l'outil commun, les techniques de mesure, l'interprétation des résultats.

L'impact sur la chimie a été particulièrement spectaculaire avec l'attribution du prix Nobel de chimie à A. Zewail en 1999, pour ses travaux sur la dynamique réactionnelle et la naissance d'une nouvelle discipline, la femtochimie. En 2004, la femtochimie entre dans son époque de maturité où les mesures spectaculaires sur des systèmes de démonstration sont moins nombreuses mais où l'approche se généralise à de nombreux systèmes réactifs même très complexes. Il reste, et c'est important, à étudier des réactions bimoléculaires et des systèmes thermiques. C'est l'un des enjeux des années à venir.

En biologie, l'adaptation de ces sources ultrabrèves à la matière biologique pour « filmer » les modifications conformationnelles de macromolécules et pour identifier leur dynamique fonctionnelle *in situ* grâce, par exemple, à leur association avec la microscopie non linéaire sur molécule unique, est à l'origine de ce qu'il est possible d'appeler la femtobiologie.

Le préfixe femto, accolé aux disciplines classiques, indique la durée des impulsions utilisées, soit la femtoseconde. Cette durée est bien adaptée aux échelles de temps des événements chimiques, couplés aux vibrations moléculaires. Mais, depuis peu, grâce aux progrès réalisés dans la production d'impulsions de quelques cycles optiques de durée et dans un contrôle précis de l'émission et de la propagation des harmoniques générées par l'interaction du rayonnement intense avec la matière, les physiciens disposent d'impulsions dans le domaine des attosecondes, soit le millième de la femtoseconde. Il s'agit d'une nouvelle révolution où les équipes européennes ont joué un rôle prépondérant. La moisson de résultats va maintenant concerner les processus électroniques avec une place prépondérante pour les équipes européennes et françaises. Un réseau européen (XTRA) vient de démarrer

sur la production et l'utilisation de rayonnements attosecondes et/ou XUV avec 4 laboratoires français sur 15.

Issu du perfectionnement des sources et de la théorie, le contrôle cohérent profite de la possibilité de façonner à volonté l'amplitude et la phase des impulsions optiques pour piloter partiellement des réactions chimiques. On peut même, pour des systèmes complexes, utiliser la répétitivité du laser pour itérer un processus d'optimisation basé sur des algorithmes génétiques afin d'aboutir au produit de réaction recherché. Cette approche, d'abord limitée à la chimie, se généralise à de nombreux systèmes physiques et biologiques, y compris les lasers eux-mêmes. En retour, l'analyse de la forme d'impulsion optimisée devrait permettre de comprendre la dynamique du système et donc d'aller plus loin dans son exploration

Aujourd'hui, on peut constater une expansion importante des applications hors laboratoire des lasers ultrabrefs dans les domaines de l'imagerie multiphotonique, en particulier pour le médical, du micro-usinage dit « athermique », du marquage industriel (et pour la lutte contre la contrefaçon), en microchirurgie oculaire, et dans le domaine environnemental pour la télédétection. En témoigne le développement en région de pôles optiques avec une forte composante femtoseconde. De plus, avec la cadence et la puissance appropriées, les lasers intenses focalisés sur cible produisent du rayonnement et des particules relativistes qui permettront, au moyen d'un effort vigoureux de recherche fondamentale, de produire les ions accélérés actifs en oncologie (hadronthérapie) et les isotopes de courte durée de vie nécessaires aux techniques les plus modernes d'imagerie médicale (PET).

D'une manière générale, l'accélération de particules par laser a fait des progrès considérables, tant en énergie qu'en qualité de faisceau. L'intérêt des physiciens du CERN et du LAL pour ces techniques s'est clairement manifesté et des projets communs sont en cours d'élaboration.

Dans le domaine des intensités ultra-élevées (laser petawatt), l'ignition d'une cible, citée plus haut, reste l'application la plus attendue. Cependant, l'accélération de particules pour la physique des hautes énergies reste un thème d'actualité.

3.2. Les verrous

Le besoin de progrès se fait sentir pour le taux de répétition des sources, mais aussi pour l'accordabilité en fréquence et l'extension du domaine spectral. Pour les applications scientifiques, il faut souligner l'importance de la poursuite active de la recherche de matériaux laser optimisés pour les impulsions brèves ainsi que la nécessité du développement technologique des diodes laser, afin d'élargir les choix et de les adapter à des demandes très diverses.

Dans le domaine des intensités ultra-élevées, il est nécessaire d'approfondir l'idée d'utiliser des lasers Titane-Saphire et des nouvelles techniques telles que l'amplification paramétrique optique d'impulsions chirpées (OPCPA) pour réduire la durée de l'impulsion à quelques cycles et atteindre de nouveaux records d'intensité.

La physique aux temps ultracourts est souvent associée à des travaux de simulation numérique qui trouvent dans les expériences un champ d'application idéal et qui aident considérablement l'analyse des phénomènes cohérents observés. Il faut donc veiller à ce que les compétences nécessaires au développement de ces outils numériques soient maintenues au niveau nécessaire avec une disponibilité suffisante d'ordinateurs.

3.3. Propositions

La science aux temps ultracourts est un exemple remarquable de recherche fondamentale, pilotée par la seule curiosité scientifique et le besoin de pousser à ses limites extrêmes un concept physique et qui débouche sur un vaste domaine pluridisciplinaire, totalement imprévu, source de nouvelles idées scientifiques et d'applications spectaculaires. La grande variété des thèmes pourrait générer de la dispersion, mais, en fait, chacune des disciplines parvient à la gérer, sans dommage pour la liberté de recherche, en se retrouvant autour des questions communes posées par les progrès des outils. En ce sens, ce domaine, qui s'étend du plus fondamental au plus appliqué, devrait être donné en exemple d'une recherche qui n'enferme pas et où les échelles modestes des installations laissent la place aux initiatives individuelles.

Le besoin de progrès se fait sentir pour le taux de répétition mais aussi pour l'accordabilité en fréquence et l'extension du domaine spectral. Dans plusieurs domaines, le dynamisme des activités sera fortement favorisé par la présence en un seul lieu de sources couvrant l'ensemble du spectre, de l'infrarouge aux rayons X.

Il est tout aussi nécessaire de favoriser la collaboration des communautés réalisant ou utilisant des sources X ultrabrèves à partir de l'interaction laser-matière avec celles qui emploient pour cela des accélérateurs ou des synchrotrons .

Pour les applications scientifiques, il faut souligner l'importance de la poursuite active de la recherche de matériaux laser optimisés pour les impulsions brèves ainsi que la nécessité du développement technologique des diodes laser, afin d'élargir les choix et de les adapter à des demandes très diverses.

Les développements industriels les plus rapides découleront de la simplification, la fiabilité et la compacité des sources, en particulier pour faciliter leur intégration à des systèmes. **Une forte stimulation est indispensable pour qu'un véritable programme se mette en place.** La demande devrait être forte, et c'est une première priorité, pour les sources de puissance intermédiaire (10 GW-1TW) à cadence élevée (1-100kHz). La création d'entreprises, par des chercheurs du domaine, permettrait de mobiliser un potentiel industriel sur ces sujets qui n'attirent pas les grandes compagnies.

Enfin, en ce qui concerne l'ensemble de ces quatre rapports sur l'énergie nucléaire, de fission et de fusion, en un moment où les jeunes qui sont attirés par la science sont en quête de domaines où la recherche fondamentale s'allie au développement de nouvelles technologies, il

serait utile de faire connaître au grand public les enjeux scientifiques, techniques, économiques et humanitaires que représentent ces grands projets.

De la molécule à la société

RST N° 3 « Le médicament » - François Gros

N° 6 « La chimie analytique » - Christian Amatore

N° 7 « Systèmes moléculaires organisés » - Robert Corriu

N° 18 « Nanosciences et nanotechnologies » - Philippe Nozières, Robert Corriu, Claude Weisbuch

Coordonnateur de la synthèse : Bernard Blanzat

Les rapports RST regroupés sous l'intitulé «*De la molécule à la société*» ont en commun non seulement une « philosophie » semblable qui est « qu'une recherche fondamentale de développement des connaissances débouche sur la résolution de problèmes concernant le bien-être de l'individu et la santé économique de la nation » mais qui est aussi une méthodologie pluridisciplinaire, une volonté d'innovation industrielle, un souci de formations adéquates des chercheurs concernés et d'une information responsabilisant le citoyen.

L'Académie des sciences a traduit cette volonté d'interdisciplinarité en s'associant dans son rapport RST sur « le médicament » avec l'Académie de pharmacie et dans son rapport RST sur « nanosciences/nanotechnologies » avec l'Académie des technologies. De plus les différents rapports regroupés dans le titre «*De la molécule à la société*» se recoupent entre eux sur de nombreux points scientifiques indiquant leurs grandes complémentarités. La lecture conjointe et successive de ces quatre rapports illustre parfaitement ce que chacun d'eux a de spécifique et en même temps de commun avec les autres. Les dénominateurs communs qui surgissent de façon récurrente sont : pluridisciplinarité dans la recherche fondamentale, implication de la recherche fondamentale dans le processus de l'innovation, formation pluridisciplinaire des acteurs, organisation renforcée de la recherche en projets, importance considérable et stratégique des défis industriels et leur impact sur l'économie de la nation et l'emploi. Ces thèmes interpellent les décideurs politiques pour une prise de conscience de l'importance de l'enjeu scientifique et économique pour aujourd'hui et demain, enjeu qui nécessite des décisions concrètes, importantes pour maintenir et renforcer la compétitivité et l'attractivité auprès de la jeunesse de ces champs disciplinaires en plein cœur des défis et compétitions internationales répondant aux demandes quotidiennes des sociétés.

1. Le médicament

Le marché mondial des médicaments vendus en pharmacie était estimé en août 2003, à 300 milliards de dollars, marché au sein duquel la France représente 17 milliards. La croissance

entre 2002 et 2003 a été de 7 % au niveau mondial. En 10 ans, le marché a quasiment doublé. L'investissement en Recherche et Développement est considérable (43 milliards de dollars au niveau mondial en 2000 ; contre 27 milliards en 1995). En France, l'industrie pharmaceutique assume des dépenses de R et D voisines de 15 % du chiffre d'affaires.

Pourtant, le médicament est, selon la formule imagée de Jacques Haiech, « en pleine crise d'adolescence ». Entendons par là que, d'une part, les industries du médicament sont à un point de rupture et que d'autre part, et inversement, on assiste au développement de nouvelles stratégies dans le domaine pharmaceutique et en biotechnologie qui commencent à porter leurs fruits.

Point de rupture, certes si l'on prend en compte, par exemple, la production de nouveaux médicaments. À titre d'exemple, et bien que le budget de R et D des entreprises pharmaceutiques américaines se soit accru de 40 % entre 1996 et 2001, le nombre de nouveaux médicaments autorisés à entrer sur le marché par la FDA est passé de 53 en 1996 à 18 en 2003. La recherche et le développement représentent une dépense supérieure à 670 millions d'euros et sur 10 molécules qui atteignent la phase III (expérimentation clinique) une seule parviendra jusqu'au marché ! Pour arriver à cette fin, les chercheurs auront dû préalablement synthétiser et évaluer des dizaines de milliers de molécules au plus.

Par ailleurs, au fur et à mesure qu'il y a décroissance dans la production de médicaments nouveaux, l'arrivée des produits génériques constitue un facteur certes très avantageux pour les utilisateurs, mais qui oblige les industries à modifier sensiblement leurs stratégies de recherche, à accroître leurs capacités d'investissements souvent par augmentation de capital ou par fusion, voire à se tourner vers de nouveaux types d'agents thérapeutiques (ex. : produits issus des biotechnologies, etc.). Par ailleurs le secteur pharmaceutique est également en pleine transition pour des raisons, ou des interrogations sociales et éthiques, propres aux pays du Nord, mais aussi aux demandes pressantes des pays de grande pandémie (cf. les rencontres et débats de Doha (2001) et de Johannesburg (2003) à propos des agents antisida...).

Un problème récurrent est celui du déficit de la sécurité sociale dont une partie est due à la prise en charge par l'assurance maladie des dépenses pharmaceutiques hospitalières ou ambulatoires. Bien que des rapports récents insistent sur les économies que fait réaliser l'utilisation des médicaments par rapport aux lourdes charges d'hospitalisation, l'AFSSAPS et le ministère de la Santé poursuivent une politique de déremboursement. Après une première vague de plus de 600 médicaments en avril 2003, ce sont 82 spécialités pharmaceutiques supplémentaires qui ont vu récemment leurs taux de prise en charge baisser de 65 à 35 %.

Face à ces nombreux défis, on peut constater un certain nombre d'évolutions marquantes, tant au plan international qu'en France, qui semblent amorcer des changements positifs à la fois en termes de *criblage à haut débit*, de *mises au point de nouvelles molécules innovantes* (notamment d'origine biologique) mais également en termes de *galénique* de *pharmacovigilance* et plus généralement d'*éthique pharmacologique*.

Ainsi que nous l'avions décrit en détail, dans le rapport conjoint de l'Académie des sciences et de l'Académie de pharmacie (mars 2000), la chimie combinatoire permet de synthétiser un nombre considérable de dérivés à partir de molécules, chefs de files (de fait il a été calculé qu'il existerait 10^{40} molécules possibles !). Pour éprouver ces molécules au niveau de leurs cibles, généralement définies par la biologie moléculaire, la génomique, mais aussi par la physiologie et la génétique (récepteurs enzymes, cascades métaboliques, effets sur des modèles animaux, etc.), on procède très souvent par criblage à haut débit de l'interaction de dizaines voire de centaines de milliers de molécules organiques avec la cible choisie dans un test *in vitro*. Les « touches » issues de ce criblage sont généralement optimisées pour devenir de vrais médicaments (prises en compte de leur toxicité, biodisponibilité, pharmacocinétique) puis elles sont sélectionnées pour essais cliniques. Ce processus, lent et onéreux, semble pouvoir être précisément amélioré grâce aux nouveaux procédés de « criblages virtuels » qui permettent d'identifier, par simulation informatique au sein d'une chimiothèque virtuelle les molécules actives contre une cible pharmaceutique définie. Le plus souvent on cherche à simuler le positionnement de la molécule testée dans le site actif de la protéine-cible et on évalue l'énergie de liaison de la molécule ainsi placée. D'autres techniques sont fondées sur le *principe de similitude* des structures 3D et consistent à mailler en quelque sorte l'espace chimique biologiquement important à l'aide de molécules de référence de propriétés biologiques connues, etc. Ces techniques font largement appel aux bases de données permettant de modéliser les propriétés, *in vivo* et *in vitro*, de nombreuses molécules.

Ces approches en sont à leur début mais gagnent en fiabilité. Le criblage virtuel a déjà joué un rôle clé dans l'identification des inhibiteurs de protéase du VIH.

Pourtant toute cette « chimio-informatique », comme on désigne l'ensemble des opérations mises en œuvre, n'est pas à l'abri de critiques : ces approches sont très coûteuses. En outre, les produits de la synthèse chimique combinatoire conduisent souvent à des touches de mauvaise qualité (mauvaise pharmacocinétique ; insolubilité, cytotoxicité). La recherche de médicaments hyperspécifiques laisse souvent échapper des molécules à cibles multiples qui s'avèrent pourtant d'un extrême intérêt...

La galénique connaît également un nouvel essor, grâce à l'utilisation des nanoparticules auxquelles peuvent être associés des principes actifs qui les guident jusqu'à des cibles thérapeutiques. La « vectorisation » de ces nanoparticules porteuses d'un agent pharmacologiquement actif permettra, par exemple, d'atteindre des organes particuliers en tirant parti de la reconnaissance par les macrophages ou au contraire en court-circuitant leur action. Si la thérapie génique parvient un jour à s'imposer, il y a fort à parier qu'elle fera largement appel aux propriétés remarquables qu'offrent ainsi les nanotechnologies.

Le rôle de la *pharmacovigilance* est d'actualiser en précision l'évaluation des risques et de communiquer sur les effets éventuels inattendus qui pourraient se déclarer à plus ou moins long terme après mise sur le marché du médicament. En France, on dispose pour cela de 31 centres régionaux dont le rôle est de faire converger leurs informations vers le comité technique préparatoire à la commission nationale.

En 1998, a été créée l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) subdivisée en neuf commissions (AMM, enregistrement, contrôle de la publicité, transparence, etc.). En outre, 300 laboratoires pharmaceutiques (représentant 99 % du chiffre d'affaires français) se sont regroupés pour créer leur propre organisation, le LEEM (Les entreprises du médicament). Ces mêmes entreprises ont d'ailleurs créé un comité d'éthique et de médiation de l'industrie pharmaceutique (CEMIP).

Mais, de plus en plus, les pays de l'Union européenne se sont dotés également d'instances responsables de la pharmacovigilance, de l'information scientifique, de la transparence et des règles d'éthique propres aux essais thérapeutiques. Ainsi en est-il en particulier de la CEPP (Commission d'évaluation des produits et prestations) et de l'EMA (European agency for evaluation of medical products).

Dans le domaine de l'éthique proprement dite, il faut signaler là encore la directive européenne de 2001 en faveur de l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque qui vient renforcer la loi Huriet-Sérusclat (1998) sur la protection des personnes participant à la recherche.

Mais l'un des problèmes les plus aigus est, incontestablement, celui que soulève l'existence des médicaments dits « orphelins » (ainsi dénommés parce que ne correspondant qu'à de trop faibles marchés nationaux ou internationaux) et l'accès aux médicaments par les pays du Sud. Ainsi, le dernier rapport de l'OMS évalue à moins de 5 % la part des dépenses en R et D consacrée par l'industrie pharmaceutique aux maladies infectieuses qui tuent 17 millions de personnes dans le monde dont 97 % dans les pays du Sud.

Tendances de l'industrie pharmaceutique et propositions

Selon diverses sources, si la recherche de nouvelles molécules chimiques douées d'activité pharmacologique sera facilitée par l'apport des nouveaux logiciels permettant d'améliorer le criblage à haut débit, la mise au point des molécules innovantes devra principalement s'appuyer sur l'évolution rapide des sciences de la vie, sur l'apparition des biotechnologies et de la génomique. Comme l'écrit H. Chneiweiss (Inserm) «les techniques de la biologie à haut débit issue de la génomique de la protéomique (mais aussi de la bio-informatique et de l'imagerie) rencontrent celles de la chimie combinatoire. »

Pour IBM Consulting Services, le nombre de médicaments directement issus de la biologie commence à représenter une part significative de l'industrie pharmaceutique (au moins 20 % de la R et D) et devrait constituer plus du tiers des nouvelles substances actives d'ici peu.

Il doit notamment s'agir de grandes molécules solubles : anticorps monoclonaux, fragments anticorps, ou de molécules de plus petite taille : ARN antisens. Ces molécules, étant directement issues de la physiologie humaine, devraient présenter une meilleure biodisponibilité et une toxicité moindre que la plupart des agents chimiques. La protéomique

moderne révèle l'existence à plus de 500 000 entités protéiques différentes chez l'homme, ce qui ouvre de très grandes perspectives à l'intervention biopharmaceutique.

Il apparaît donc nécessaire de faciliter les interactions entre chimistes, pharmacologues et biologistes, mais également d'encourager le rapprochement des entreprises de biotechnologies et la grande industrie pharmaceutique, en mettant, comme est en train de le faire le Japon, un accent tout particulier sur la protéomique, laquelle facilitera également la recherche de nouvelles cibles pour le criblage des molécules chimiques actives.

En terme de pathologies visées par la recherche pharmaceutique on peut dire, avec les spécialistes du LEEM (janvier 2004), que 60 % des maladies connues sont encore sans traitement satisfaisant (selon l'OMS, ce serait le cas des 18 000 pathologies connues, pour 66 % d'entre elles). Des défis nouveaux se multiplient qui devraient inspirer et stimuler la recherche pharmaceutique : maladies liées au vieillissement ou aux modes de vie de la population occidentale ; pandémie des pays en développement, maladies émergentes (comme le SRAS).

Face à la nécessaire mutation technologique dont l'industrie pharmaceutique et sa recherche sont le siège, la France peut et doit jouer un rôle majeur pour la recherche thérapeutique de demain et créer sur son territoire des pôles d'excellence scientifique correspondants.

Le bilan des avancées thérapeutiques 2003, que présente le LEEM, se situe d'ailleurs à un niveau élevé. De nouveaux traitements — y compris pour plusieurs maladies rares — ont été découverts ; on a assisté à des progrès dans l'efficacité thérapeutique et la réduction des effets secondaires. Surtout deux grands domaines — toujours selon le LEEM — confirment en 2003 des avances amorcées ces dernières années : la cardiologie (hypertension artérielle, liée à l'hypertrophie ventriculaire gauche et au diabète, métabolisme des lipides, accidents vasculaires cérébraux...) et la cancéro-hématologie (immunothérapie).

Quatre nouveaux médicaments sont mis à disposition des patients pour traiter des maladies rares (cycle de l'urée, maladie de Gaucher ; acromégalie).

En *infectiologie*, on observe également des progrès (nouvelles classes d'inhibiteurs de fusion pour lutter contre le VIH ; rétinites à cytomégalovirus, nouveaux vaccins pour la prévention des méningites à méningocoques, etc.).

Les progrès sont également perceptibles dans la tolérance aux médicaments ou dans la simplification de leur usage.

Au total, le LEEM qui, répétons le, représente 300 laboratoires pharmaceutiques français, fait état de progrès thérapeutiques souvent très notables dans 42 situations cliniques, ces données ayant été homologuées par l'EMEA au plan européen.

Conclusions

En conclusion et indépendamment des problèmes de restructuration administrative et économique des grandes entreprises pharmaceutiques et de l'ouverture de nouveaux marchés, l'avenir de ce secteur se jouera bien entendu dans la recherche et l'innovation.

De nombreux observateurs mettent à cet égard l'accent sur trois grandes tendances :

- l'amélioration et l'accélération des mécanismes de criblage pharmaceutique des molécules de synthèse, en ayant recours à des modèles d'interaction « cible-agent moléculaire », de conception assistée par ordinateurs, et à des logiciels nouveaux permettant d'écartier les « touches chimiques » inintéressantes ;
- le recours accru aux biotechnologies, débouchant sur de nouvelles protéines douées d'effet thérapeutique, protéines dont la génomique, la protéomique (et la métabolomique...) aident désormais à préciser la nature et le rôle dans l'économie cellulaire ;
- enfin, une nouvelle galénique est en train de se dessiner, dont l'objet ne se limitera plus à la présentation et à la biodisponibilité des médicaments, mais qui mettra sans doute davantage l'accent sur la connaissance précise des réactions individuelles (par la pharmacogénomique) et sur la vectorisation physiologique en tirant parti des nanotechnologies.

2. Chimie analytique : mesure et société

La chimie analytique recouvre une vaste réalité concernant la plupart des secteurs socio-économiques, médicaux, et scientifiques, et qui s'appuie sur ses trois composantes essentielles :

- ses *concepts*, issus de la physicochimie fondamentale, et par extension de la physique, de la chimie, de la biochimie, de la biologie moléculaire ;
- ses *méthodes* instrumentales et théoriques (chimimétrie, matériaux de référence, etc.) ;
- ses *applications*, c'est-à-dire ses réponses aux besoins sociétaux, médicaux, industriels et scientifiques,

dont l'équilibre continu est requis à toutes les échelles.

2.1. Les structures de la recherche publique

2.1.1. Le constat actuel

Au contraire des USA, de l'Allemagne, de la Hollande, de la Suisse, de l'Espagne, de l'Italie, etc., la chimie analytique Française a pour caractéristique essentielle un manque absolu de lisibilité et un émiettement, lesquels sont le résultat d'un laisser-aller passé du monde académique, chaque discipline scientifique expérimentale ayant profité des bases et concepts développés par la chimie analytiques pour développer sa propre science analytique

sur mesure et en fonction de ses besoins. La chimie analytique française est ainsi partout mais nulle part. Elle a diffusé dans toutes les disciplines. Cela a conduit bien évidemment à de grandes avancées locales liées aux problématiques de ces disciplines, mais a provoqué un isolement des savoir-faire et une perte de la portée pluridisciplinaire des acquis.

Une industrie de l'instrumentation analytique ne peut reposer que sur des transferts de technologie à partir de centres de recherche où une véritable culture de l'analyse chimique pourrait être transmise aux jeunes docteurs en formation, lesquels irrigueront ensuite en grande partie le monde socio-économique. L'invention de réponses analytiques nouvelles dans des domaines où les applications ne semblent pas encore devoir être immédiates ne peut se faire que dans des centres de recherche amont dont le rôle est précisément de préparer l'avenir en s'appuyant sur les concepts et les demandes des autres disciplines. En faisant en France l'économie de tels centres on s'est privé d'avancées décisives et d'invention instrumentales susceptibles de générer un profit national. En décidant de laisser ces avancées aux nations traditionnellement intéressées par l'analyse théorique et fondamentale (Allemagne, Autriche, Suisse, USA,...) on crée une véritable économie négative puisque l'on ne dispose plus que de laboratoires publics ou privés utilisant et perfectionnant des méthodes inventées et brevetées ailleurs, acheteurs d'instruments étrangers, et incapables de répondre immédiatement à toute situation de crise soudaine (par exemple : dioxines du poulet, pollutions liées à l'Erika ou à l'explosion d'AZF, contamination par les légionelloses). De plus, la recherche française en chimie analytique est ainsi devenue progressivement singulièrement absente en matière d'innovation et d'instrumentation, et a manqué les grands enjeux actuels (par exemple, les puces à ADN) ou ne se mobilise seulement qu'après-coup et partiellement (par exemple, les microlaboratoires intégrés sur puces).

2.1.2. Vers la création d'un réseau national de Pôles en Sciences Chimiques de l'Analyse

La restructuration de la chimie analytique publique française ne peut passer que par une volonté politique forte conduisant à la création d'un réseau de quelques pôles distribués avec soin sur le territoire national autour de thématiques privilégiées choisies en fonction de critères socio-économiques locaux et de l'existence de compétences académiques et industrielles locales. Ces pôles sont conçus comme des :

- ***lieux de rassemblement et d'interdisciplinarité*** formés d'équipes spécialisées dans une large palette de méthodes analytiques en interaction forte et permanente entre elles et avec les équipes publiques et privées des autres domaines de recherche comme les sciences du vivant et les sciences de l'ingénieur ;
- ***lieux d'écoute***, de prise en compte des questionnements des utilisateurs afin d'évoluer et de s'enrichir par les réponses apportées, éventuellement en transférant le problème à celui des pôles du réseau le plus à même de le résoudre mais ignorant *a priori* la demande ;
- ***lieux de transfert de technologies et de connaissances***. C'est une préoccupation essentielle vis-à-vis des utilisateurs, permettant de plus la mise en place et le soutien aux PME et aux start-up dans leur phase de démarrage. Un couplage plus

étroit avec l'université (Masters) et les écoles d'ingénieur doit être établi et garanti ;

- **lieux de compétence et d'expertise** destinés à conseiller et à aider les tutelles et les organismes nationaux et internationaux afin d'aider à la définition et à l'organisation des normes régissant les grands échanges économiques mondiaux aussi bien que l'activité industrielle, la protection de l'environnement et la santé. Les différents ministères de tutelle concernés par la chimie analytique, tout en continuant à gérer leurs propres structures liées à l'analyse chimique, gagneraient à disposer d'un tel réseau alors qu'il n'existe actuellement aucun lien entre ces secteurs (agriculture, industrie, défense, justice, environnement, sport...), ce qui conduit malheureusement à une duplication des efforts et des investissements.

Aujourd'hui, à la suite de ce rapport RST, deux pôles correspondant à ce maillage national sont déjà en cours de constitution autour d'instituts : l'un sur Paris-Centre (micro- et nanosystèmes analytiques intégrés), l'autre à Lyon (suivi biomédical du médicament) et plus généralement l'Institut des sciences analytiques. D'autres semblent en gestation bien qu'encore à un stade très informel : analyse agroalimentaire (Bretagne et Pays de Loire), pollution et remédiation des sols (Nancy), matériaux de référence (Strasbourg), environnement et écologie (Pau et Bordeaux).

2.2. De la recherche publique fondamentale et appliquée au secteur industriel et économique

Les relations entre la chimie analytique et le secteur industriel sont multiples et imbriquées. D'une part la chimie analytique est le moyen indispensable au contrôle et à l'optimisation des procédés et produits industriels, et d'autre part elle constitue par elle-même la base d'un marché économique porteur en ce qui concerne l'instrumentation et les mesures d'analyse chimique ou les contrôles de qualité et de vérification internes (respect des normes imposées : matières premières reçues, fabrication, produits finis, rejets, etc.) ou liés à la commercialisation des produits finis (définition et respect des normes internationales, traçabilité).

Cette relation duale étroite est particulièrement forte avec les industries liées à la santé, l'environnement, l'agroalimentaire, la chimie fine, les biotechnologies, les matériaux, etc., où la maîtrise des propriétés et de la traçabilité analytiques des produits tout au long de la chaîne de production est un atout majeur de la compétitivité et du savoir-faire de ces industries. Cette relation étroite s'étend aujourd'hui jusqu'à englober le secteur tertiaire : commercial, judiciaire, médecine, arts et patrimoine, sport, répression des fraudes, etc. Cette demande grandissante, mais de plus en plus ciblée, a favorisé la création d'entreprises spécialisées liées au commerce et à la fabrication, et celle de services d'analyses privés et de services centraux de mesure du secteur public.

Les laboratoires de recherche publique ont quant à eux vocation à définir et à satisfaire les besoins nécessaires à l'avancement de leurs problématiques scientifiques. De ces recherches, il devrait découler des percées technologiques ou instrumentales. Le passage d'un concept

innovant à la réalisation d'un prototype de laboratoire nécessite déjà le rapprochement de compétences multiples qu'il est aujourd'hui très difficile de réunir au sein d'un seul laboratoire. Le développement industriel d'un instrument commercial requiert quant à lui d'autres compétences que l'innovation technologique, la réussite dépendant de la rapidité dans l'exploitation scientifique, technique et commerciale de l'innovation. Dans les structures de recherche publiques actuelles, un laboratoire est par essence incapable de trouver les moyens de cette exploitation et d'affronter la concurrence internationale. Il faut remarquer que le marché mondial de l'instrumentation analytique est détenu à plus de 50 % par une petite dizaine de sociétés multinationales. Il est symptomatique d'observer que le tissu industriel français de l'instrumentation scientifique et d'analyse, pourtant assez florissant par le passé, s'est peu à peu délité pour quasiment disparaître, non pas par manque d'innovation ou de savoir-faire mais pour n'avoir pas su résister aux pressions économiques et financières de la concurrence et des regroupements mondiaux.

Différentes formes de soutien à l'exploitation industrielle des innovations techniques et scientifiques sont proposées aujourd'hui par l'État et ses organismes et établissements, les régions et les villes, sous la forme d'agences de valorisation et de centres de transfert, ou de création d'unités mixtes de Recherche. Toutefois, l'innovation scientifique et technique ainsi que sa protection dans le domaine de la chimie analytique restent soumises à des facteurs multinationaux qu'il paraît difficile de maîtriser à cette échelle. La création de plates-formes techniques, de pépinières et d'incubateurs autour des pôles décrits ci-dessus ira dans le bon sens, mais nécessitera de pouvoir compter sur un véritable système de capital risque.

2.3. Former le citoyen et les acteurs de demain

2.3.1. Former le citoyen

Pour ceux de nos concitoyens dont les études scientifiques générales s'arrêteront après le baccalauréat, le rôle essentiel de l'enseignement secondaire est de les préparer à comprendre la société dans laquelle ils évolueront afin de leur permettre d'effectuer des choix et de formuler des demandes de la manière la plus éclairée qui soit. L'instruction du futur citoyen passe donc en partie par son apprentissage à gérer les flux d'informations de plus en plus précises auxquels il sera soumis, sous peine que cette information ne puisse être manipulée : trop d'information incomprise, ou pour le moins mal interprétée, nuit car elle est facilement détournée y compris involontairement, par simple incompetence ou par confusion des termes analytiques avec leurs homonymes du français quotidien. Certains épisodes récents fameux (par exemple, le benzène des bouteilles de Perrier ; les canettes « tueuses » de Coca-Cola ; les boulettes de mazout de l'Erika ; les rillettes à listérioses, sans même vouloir invoquer de près l'accident de Tchernobyl) démontrent parfaitement ce qu'il faut éviter sous peine que le citoyen ne s'y retrouve plus et cède à une certaine forme de panique que le politique ne peut désamorcer que par l'instauration du fameux principe de précaution (retrait de toutes les bouteilles de Perrier, de toutes les canettes de Coca-Cola, ou des pots rillettes ; équipement des ramasseurs de boulettes de mazout en tenues de cosmonautes ; décréter que le nuage de Tchernobyl s'est arrêté à nos frontières ; etc.). Il ne s'agit évidemment pas de filtrer les

informations ou de chercher à en diminuer le flux pour « protéger » le citoyen. Il s'agit au contraire de lui donner les moyens de les comprendre et de les intégrer dans sa réflexion et dans les décisions citoyennes de sa vie quotidienne. Or, il est tristement évident qu'aujourd'hui ces notions sont absentes des cours scientifiques du secondaire.

2.3.2. Former les acteurs de demain

L'enseignement supérieur s'adresse quant à lui à une population d'étudiants *a priori* sélectionnés pour leurs aptitudes scientifiques. Cela ne lui donne pas une unité de point de vue pour autant. En effet, dans notre système, l'enseignement supérieur se doit d'assurer une fonction éminemment dichotomique.

Il s'agit d'une part de former de futurs ingénieurs et techniciens supérieurs, capables de comprendre les mesures qu'ils mettront en œuvre, mais surtout de les doter de la capacité à s'adapter à l'évolution inéluctable des techniques et méthodes analytiques. Il s'agit d'autre part de former le nombre plus restreint de ceux, futurs chercheurs universitaires ou du secteur privé, qui développeront les nouvelles avancées de la discipline et auront en charge son enseignement.

Il paraît établi aujourd'hui que la demande en ingénieurs et techniciens analytiques ne peut que s'accroître, d'ailleurs bien au-delà de la capacité de formation actuelle de nos structures universitaires qu'il faut donc déjà repenser en termes du nombre de professionnels formés par année. Mais comment les former ? On ne peut plus imaginer de devoir seulement doter un jeune analyticien de la panoplie de techniques et méthodes qu'il lui suffira de posséder pour assurer efficacement son emploi au moment de son entrée sur le marché, mais il faut qu'il puisse assurer son rôle tout au long de la trentaine d'années de sa carrière. En effet, le nombre des techniques et méthodes analytiques ne peut que continuer à croître et à se diversifier exponentiellement car elles feront appel de plus en plus rapidement à toutes les avancées technologiques réalisées par l'ensemble des disciplines scientifiques. L'exemple des biotechnologies ou des traitements informatiques de données sont particulièrement démonstratifs. Se prémunir contre ce risque d'obsolescence rapide des connaissances acquises impose que, simultanément à l'acquisition du savoir-faire actuel le plus pointu de son métier, le futur analyticien reçoive une formation conceptuelle plus large (physicochimie, biochimie, biologie, etc.) qui lui permettra de s'adapter spontanément aux nouvelles méthodes et techniques au fur et à mesure de leur arrivée et qu'il devra apprendre à utiliser au cours de sa carrière.

Simultanément, et en concertation avec les EPST, l'enseignement supérieur en chimie analytique doit satisfaire sa deuxième mission essentielle qui est de permettre l'avancée des méthodes et l'innovation des techniques par le développement d'une recherche créatrice et par la formation des étudiants à la recherche et par la recherche. Cette double mission est tout aussi évidente dans le cadre de la chimie analytique que dans celui des autres disciplines scientifiques. Elle suppose un renouveau des programmes et de leur esprit : expertise bien sûr mais dans un contexte d'ouverture pluridisciplinaire. Il faut former les futurs acteurs de la recherche tant aux concepts et contraintes spécifiques à la discipline, qu'aux disciplines

connexes où la chimie analytique ira inmanquablement puiser dans le futur (voir l'exemple des biopuces ou des traceurs intracellulaires à nanomatériaux). Il faut donc que puissent se mettre en place les structures permettant une plus forte interaction avec l'ensemble des disciplines concernées à terme par la recherche en chimie analytique. En d'autres termes, il faut ouvrir la culture analytique tout en conservant son expertise. L'esprit des écoles doctorales semble aller dans le bon sens de ce point de vue — tout au moins sur le papier car la viscosité intradisciplinaire est encore très forte —, puisque ces nouvelles structures devraient permettre à un doctorant de compléter sa formation principale tout au cours de ses trois années de thèse grâce à des cycles de formation choisis à l'extérieur de sa propre discipline.

3. Systèmes moléculaires organisés

Les systèmes moléculaires organisés (SMO) résultent de l'auto-organisation des molécules induisant un ordre à longue distance à échelle supramoléculaire. Cette organisation repose sur des interactions faibles à courtes distances. La connaissance et la compréhension des divers états de la matière qui résultent de cette organisation sont à l'origine très tributaire des travaux de l'École française de la « matière molle » et des « systèmes moléculaires complexes » reconnus internationalement par les prix Nobel de Pierre-Gilles de Gennes et de Jean-Marie Lehn. Très vite ces travaux pionniers ont généré des relations scientifiques étroites entre physiciens, chimistes et biologistes, amenant une meilleure connaissance des lois physiques mises en jeu, un développement d'une instrumentation spécifique, de nouvelles voies de synthèses contrôlées, une prise en compte des effets des systèmes formulés et vectorisés en science du vivant. Très vite, il est apparu aux scientifiques et aux technologues que l'aller et retour était permanent entre les applications et l'aspect fondamental de compréhension des comportements macroscopiques observés, induits par une auto-organisation des molécules dans des structures spontanées. À partir de ces rencontres, qui n'ont pas débouché sur la création d'un champ disciplinaire structuré et autonome, se sont dessinées deux orientations dans le milieu français. Une grande partie des acteurs s'est inscrite dans le grand mouvement de ces dernières années du monde des nanosciences et des nanotechnologies en développant sous ce nouvel intitulé « nano » les mêmes travaux que sous le sigle « SMO ». L'Académie des sciences et l'Académie des technologies ont traduit cette évolution en rédigeant conjointement, en 2003, un rapport RST « Nanosciences et nanotechnologies ». L'autre orientation au cœur du rapport RST « SMO » était la prise en compte du phénomène industriel (et non seulement technologique) dans le dossier scientifique des systèmes moléculaires organisés. En effet, les besoins identifiés pour « produire, développer et innover mieux » impliquent aujourd'hui et demain une utilisation industrielle de plus en plus forte des recherches fondamentales sur les SMO. Ce défi industriel, peut-être moins médiatisé que le « nanomonde », est pourtant d'un impact essentiel pour la santé économique de la nation. Produire ne suffit pas car la majeure partie de la valeur marchande du produit est conférée par une étape de formulation. Aujourd'hui, le poids économique des activités de la chimie fine comme les médicaments, les produits agronomiques, les cosmétiques est, parmi de nombreux autres exemples, illustratif.

Cette science de la formulation traite de la complexité et implique une large pluridisciplinarité, et la recherche publique devrait prendre exemple sur l'organisation de la recherche dans les grands groupes industriels qui ont mis en place depuis longtemps des structures matricielles de recherche. Le rapport montre que le domaine disciplinaire des systèmes moléculaires organisés peut et doit marier des recherches tout à fait fondamentales tant en physique, chimie, science du vivant, génie des procédés avec une recherche en formulation aboutissant à une formule et à un produit industriel, industrialisé et commercialisé.

Pour relever ce défi de pluridisciplinarité scientifique, la formation des acteurs doit être adaptée, d'autant que la démarche pédagogique consistant à partir d'observations de base pour aller vers l'élaboration théorique, fondamentale dans le domaine des SMO, est souvent difficile à mettre en œuvre.

Il apparaît qu'à l'heure actuelle, en fin de maîtrise, les étudiants n'ont pas ou peu de bases en physicochimie des interfaces. De même en rhéologie, ils n'ont pas rencontré de systèmes divisés et ne sont pas sensibilisés aux problèmes de transport dans des milieux multi-échelles. **Il faut insister sur la nécessité de favoriser dans l'enseignement des filières ouvertes et pluridisciplinaires permettant par exemple une formation élémentaire de physicochimie ou de biophysique dans une filière de physique et réciproquement.** Ce message de validité générale est particulièrement important dans le domaine des SMO, où la mise en commun des compétences venant d'horizons différents est souvent possible faute d'un minimum de langage commun. De plus, il y a un vrai manque d'ouvrages dans ce domaine du texte de vulgarisation assurant la sensibilisation des lecteurs aux livres plus évolués leur apportant une information précise.

Le développement de la recherche et celui de ses conséquences économiques dans les domaines décrits dans ce rapport (matrices moléculaires organisées pour la synthèse chimique – dynamique et dispersion des fluides aux interfaces – structuration des milieux fluides complexes – catalyse, polymères et matériaux – interface avec le vivant) sont fondés sur la pluridisciplinarité. **C'est le croisement entre la physique et la physicochimie de la matière condensée, la chimie moléculaire, la biologie et le génie des procédés ainsi que la physicochimie des interfaces qui permettra des avancées dans ce domaine. Ceci réclame la création de programmes interdisciplinaires organisés en projets où seraient associée, dès leur élaboration, la recherche industrielle.**

4. Nanosciences/nanotechnologies

Les nanosciences et les nanotechnologies sont au premier plan de l'actualité scientifique internationale et tous les pays scientifiquement et industriellement développés ont inscrit ces termes comme axes prioritaires de leur effort de recherche national.

En effet, le champ scientifique et technologique est considérable par sa nouveauté induisant une créativité intellectuelle et matérielle.

Pour la physique, la nouveauté est de trois ordres :

- si un grain est suffisamment petit, l'addition d'un électron unique donne un effet mesurable et contrôlable avec une tension extérieure. La nature discrète de la matière devient accessible et ouvre la voie à des composants logiques révolutionnaires ;
- la cohérence quantique, caractérisée par la phase de la fonction d'onde, devient mesurable et change du tout au tout l'image physique (on envisage aujourd'hui des ordinateurs ou de la cryptographie quantiques). Le saut qualitatif est comparable à celui qui a mené de la lampe à incandescence à l'holographie en optique : c'est dire son importance !
- le spin des électrons, jusque là simple spectateur du mouvement des charges, devient un outil fécond. Cette « électronique de spin » est riche d'applications.

Pour la chimie, elle devient en mesure de contrôler l'organisation de la matière en termes de propriétés chimiques, de propriétés physiques et de morphologie et de pouvoir prétendre à une vision prédictive de ses synthèses.

Pour la technologie, l'accès, maîtrisé et caractérisé à l'échelle du nanomètre, permet d'obtenir ou d'imaginer des nanostructures, des nanomachines capables de transporter des molécules, de marquer ou de modifier une structure locale.

La partie scientifique du rapport sur la nanophysique couvre aussi bien les nanocircuits fabriqués par lithographie (approche *top-down*), que l'auto-organisation par instabilité d'une surface. Cette dernière approche *bottom-up* est séduisante, prometteuse (et bon marché !), mais difficile à contrôler. Un chapitre particulier traite de « l'électronique moléculaire », où l'on cherche à fonctionnaliser (« câbler ») des molécules chimiques bien choisies. Si l'on augmente la taille des molécules, on rejoint la physique des agrégats, domaine charnière où la France occupe une place enviable. Enfin, un long chapitre est consacré aux moyens expérimentaux de la nanophysique, sans lesquels rien ne serait possible. La microscopie électronique en champ lointain atteint aujourd'hui la résolution atomique. Elle est un outil irremplaçable pour une étude globale en volume, mais elle est lourde. La révolution est venue de la microscopie en champ proche qui permet d'observer et manipuler des atomes individuels.

La nanophysique est vraiment une « *terra incognita* » fascinante à la fois pour le physicien fondamental qui déchiffre des concepts nouveaux et pour les applications les plus inattendues. Mais il faut dire clairement que la nanophysique ne rend pas caduque la physique plus traditionnelle, toujours vivante et créatrice, qui lui fournit moyens et outils. La nanophysique se construit avec et sur la physique, et non pas contre elle. La conclusion du rapport souligne que peindre d'un vernis « nano » tout et n'importe quoi est une attitude néfaste.

En ce qui concerne la chimie, le développement de capteurs sélectifs est l'un des domaines des plus prometteurs puisque la chimie possède la maîtrise des interactions entre entités différentes : molécules, ions, particules, biomolécules, etc. Les travaux portant sur la mise en

œuvre de capteurs sélectifs correspondent d'ores et déjà à un domaine de recherche fructueux. Il explosera dès lors que les semiconducteurs pourront être directement fonctionnalisés par un greffage chimique permettant de transformer une interaction sélective en signal électronique. En outre, les microcapteurs susceptibles de détecter et de quantifier, *in situ*, la teneur précise de substances biologiques bien identifiées est d'une importance capitale dans le domaine de la santé.

La catalyse est un domaine en pleine évolution. Les catalyseurs tendront vers la sélectivité absolue de l'acte catalytique avec le développement de la catalyse polyfonctionnelle.

La séparation sélective est l'un des enjeux importants pour résoudre les problèmes de dépollution. La chimie a permis de développer une grande panoplie de molécules qui permettent de séquestrer des ions, des particules, voire d'autres molécules. Les applications possibles vont de simples problèmes de dépollution à la purification des effluents du nucléaire et même à la séparation isotopique.

La synthèse chimique en phase hétérogène devrait permettre de simplifier les procédés industriels de fabrication des produits chimiques en évitant les étapes de séparation et en minimisant les problèmes posés par les sous-produits.

Enfin, le domaine biologique et médical sera d'une importance majeure. La miniaturisation des capteurs et leur spécificité vont permettre un développement extraordinaire des techniques de santé ainsi qu'une exploration et un traitement *in situ* parfaitement ciblé.

La chimie possède tous les outils pour obtenir n'importe quel type d'architecture solide ou moléculaire. Les chimistes sont maintenant en mesure d'aborder les recherches menant à l'organisation de la matière en termes de propriétés physiques. L'accès aux nanomatériaux par l'approche *bottom-up* consiste à assembler des nano-objets doués de propriétés physiques bien spécifiques par des méthodes chimiques adaptées. Le matériau est donc élaboré depuis l'échelon élémentaire en vue d'une propriété bien définie.

Les nanotechnologies sont un défi immense puisqu'il s'agit de l'ensemble des savoir-faire qui permettent de travailler à l'échelle moléculaire pour organiser la matière, brique par brique, jusqu'à l'échelle macroscopique. Les nanotechnologies n'en sont qu'à leurs prémises tant au niveau des nouveaux objets nanométriques qu'au niveau des nouvelles techniques de caractérisation et de manipulation à l'échelle nanométrique.

Aussi cette partie du rapport RST illustre quelques domaines d'importance des nanotechnologies en détaillant leurs interventions dans le domaine de l'information et de la communication, le domaine des biotechnologies, le domaine des matériaux, le domaine de la métrologie, tous à l'échelle nano.

L'impact des nanotechnologies dans des domaines aussi stratégiques que l'énergie et la santé sont mis en exergue. Tous ces exemples montrent à quel point il est indispensable que la France se dote des moyens technologiques nécessaires pour la formulation et la validation de nouveaux concepts pertinents pour l'industrie, c'est-à-dire ayant un impact technologique.

Pour être utile, un rapport doit aussi pointer les difficultés matérielles qui souvent sont des points de blocage : c'est l'objet de la dernière partie commune à la physique, à la chimie et à la technologie. Un écueil évident est l'extrême pluridisciplinarité des nanosciences, qui mêlent étroitement physiciens, chimistes et ingénieurs. Mélanger artificiellement des communautés qui ont chacune leur culture risque de déboucher sur un « volapuk intégré » stérile. Il faut mieux leur apprendre à se parler, à s'écouter et à se comprendre. **Le problème démarre très en amont car les enseignements universitaires de la physique et de la chimie tendent à diverger. Le rapport suggère diverses évolutions de la maîtrise et du DEA. Plus en aval, il faut favoriser l'éclosion de projets communs où chacun aura impérativement besoin de l'autre. Ceci suppose une responsabilité commune.**

L'autre écueil est la rapidité de réaction aux nouveautés. Ces problèmes à la pointe de l'actualité évoluent très vite : l'échelle est le mois, voire moins. L'unité de gestion française est l'année (dans le meilleur des cas). Si l'on se plie à ce carcan, la France sera toujours en retard. **Il est donc essentiel de constituer une agence de moyens autonome, disposant de financements dans la durée (typiquement 5-10 ans), contrôlée a posteriori. Une telle agence aura les moyens de réagir instantanément lorsque cela sera nécessaire. C'est elle qui distribuera sur programme les contrats aux laboratoires partenaires, et qui veillera à maintenir la synergie entre les différentes disciplines. Au départ, il y a un contrat de confiance entre l'État et une communauté scientifique. « L'Agence Nationale pour les Nanosciences et la Nanotechnologie », A3N, que nous préconisons, doit être le maître d'œuvre de cette communauté. Structure non pérenne, elle a vocation à disparaître quand les nanosciences ne seront plus comme aujourd'hui une urgence.**

Il s'agit d'une structure légère, à vocation strictement scientifique qui ne se substitue pas aux laboratoires existants. Les personnels de recherche statutaires doivent rester dans le cadre des laboratoires où ils travaillent.

La mission de l'A3N est aussi d'évaluer en permanence l'activité de ses contractants, ne serait-ce que pour pouvoir l'infléchir et/ou la confronter avec celle d'autres disciplines. Nous pensons que ce travail de conseil scientifique se situe à deux niveaux :

- un conseil scientifique national, extérieur à l'A3N ;
- un véritable audit de l'A3N, s'appuyant en priorité sur des experts étrangers.

Pour conclure, nous estimons que les nanosciences représentent aujourd'hui une aventure et un enjeu comparables à la naissance des semiconducteurs dans les années 50, ou du laser dans les années 60. Il faut leur donner les moyens de leur épanouissement, dans un contexte international où le temps s'accélère de plus en plus. Rapidité, efficacité sont les maîtres mots, qui vont de pair avec une rigueur scientifique de tous les instants. Nous pensons que l'A3N doit permettre de répondre au défi.

De la connaissance des génomes à ses applications

Rapport RST 1 « Développements et applications de la génomique » François Gros

Rapport RST 13 « Les plantes génétiquement modifiées » Roland Douce

Rapport RST 14 « De la transgénèse animale à la biothérapie chez l'homme » Moshe Yaniv

Coordonnateur de la synthèse : Moshe Yaniv

Nos connaissances sur les organismes vivants ont subi une expansion sans précédent au cours des 25 dernières années. Les techniques modernes de la biologie moléculaire ont permis le déchiffrement de la séquence totale du génome allant des virus ou bactéries, à l'homme. Ces techniques permettent aussi l'isolement de gènes, la synthèse de leurs produits (les protéines) et l'identification de mutations à la base de diverses maladies. L'utilisation de la génétique classique couplée au clonage positionnel ainsi que la génétique inverse, ont entraîné à une révolution dans nos connaissances sur le cycle cellulaire, sur le développement et l'organogenèse, sur le fonctionnement de notre organisme ainsi que sur les bases moléculaires de maladies.

En parallèle, nous avons appris à modifier les organismes vivants par transfert ou remplacement de gènes, la transgénèse. Ces bouleversements dans nos connaissances et dans notre capacité de modifier le vivant ont abouti à un progrès indéniable, dans de nombreux domaines. Les vaccins de la nouvelle génération, les protéines-médicaments, les nouvelles techniques de dépistages de virus, comme le SRAS ou de bactéries, comme la légionellose, découlent tous de notre capacité d'isoler et de caractériser et cloner les gènes correspondants.

1. Développement et applications de la génomique (l'après-génome)

1.1 Évolution

Le développement de la technique de séquençage par F. Sanger, couplé avec la possibilité de clonage de gènes, de la cartographie de génomes et les développements d'appareils de séquençage de plus en plus performants ont permis des avancées extraordinaires. Ainsi le séquençage quasi complet du génome humain a été réalisé, beaucoup plus tôt que prévu. L'existence d'« usines » à séquençage à travers le monde, dont le Génoscope à Evry, permet de séquencer des organismes complexes en un temps record ; la limitation est à présent plus financière que technologique. La disponibilité d'un nombre important de séquences de micro-organismes et d'organismes multicellulaires a suscité le développement d'un effort important en bio-informatique et dans des approches post-génomiques globales, des bases de données,

des programmes de comparaisons de séquences, de recherches de motifs, de prédiction de structures et fonctions, la recherche de circuits métaboliques et de régulation, etc.

Le développement des micropuces permet de suivre le transcriptome total dans une cellule normale ou tumorale et de tenter de pronostiquer les chances de traitements. Les efforts de protéomiques post-génome devraient permettre d'accroître nos connaissances des structures 3D, etc.

1.2. Enjeux et verrous

Les techniques génomiques et post-génomiques sont devenues des approches utilisées quotidiennement par les chercheurs en sciences de la vie, aussi bien en milieu académique qu'industriel. Les appareillages et matériaux utilisés (par exemple les micropuces) sont d'un coût qui dépasse largement le budget habituel des laboratoires. Ces techniques nécessitent également l'octroi de postes techniques (ingénieurs) spécialisés.

La bio-informatique requiert des ordinateurs de plus en plus puissants et des chercheurs et ingénieurs spécialisés travaillant en interaction avec les biologistes.

La biologie structurale post-génomique ouvre des perspectives prometteuses pour la compréhension de la cellule (organisme) vivant au niveau moléculaire mais exige aussi un investissement tant en formation qu'en matériel.

Finalement, la grande majorité des séquences sont à la disposition de la communauté scientifique mondiale. L'utilisation judicieuse de ces ressources dépend beaucoup de la capacité des chercheurs de poser des questions originales. Il ne faut pas oublier que les grands programmes de génomique ou post-génomique ont permis d'enrichir nos bases de connaissances mais que la plupart des grandes découvertes en biologie sont le fruit du travail d'équipes de taille très restreinte, à l'origine de découvertes de principes inattendus.

Recommandations

La génomique connaît un essor considérable avec de puissants enjeux scientifiques, médicaux et économiques.

- Après avoir été à la pointe (CEPH, Genethon), notre pays risque de «marquer le pas» (du fait des immenses efforts américains au plan fédéral ainsi que du nombre et de l'intense activité des sociétés de *start-up* qui s'y développent).
- Il est essentiel de compléter et de développer les investissements et les implantations industrielles françaises et étrangères à la Génopole d'Evry, d'encourager les recherche au Génoscope (séquençage).
- Il convient de développer au plus vite d'autres génopoles en régions (exemple : Lille, Strasbourg, Marseille, Montpellier, etc.) et de les coordonner par un réseau national.
- Il y a nécessité de revoir la carte des enseignements universitaires pour des formations supérieures intégrées en génomique (rôle des écoles d'ingénieurs, des instituts

fédératifs, des DESS, etc.). L'enseignement de la bioéthique va également s'avérer essentiel eu égard aux problèmes qui se greffent sur les applications de la génomique (enseignement secondaire et supérieur).

- Nécessité également de rapprochements entre spécialistes de la génomique médicale et cliniciens (exemple : thérapie génique).
- Une réflexion nationale est aussi à mener sur la formation supérieure dans le domaine de la génomique végétale et agricole.
- La biologie structurale française, qui est de qualité, mérite un accroissement d'échelle. L'étude de la conformation spatiale des protéines devient en effet un enjeu prédominant de la période « post-génomique » ainsi que pour de nombreuses applications industrielles.
- La France connaît un sérieux retard, semble-t-il, dans certains développements techniques, notamment pour le criblage à haute densité (puces à ADN).
- L'industrie française ne s'investit pas suffisamment, mais le vrai problème réside dans le trop faible nombre d'entreprises de type *start-up* et de sociétés de biotechnologies. Un effort considérable est à faire à ce niveau.
- Un colloque national de concertation sur ces divers points serait nécessaire d'autant que l'essor considérable (et à nos yeux justifié) de la génomique, doit aller de pair avec une réflexion approfondie sur les composantes éthiques et sociales de cette nouvelle discipline.

2. Les plantes génétiquement modifiées

2.1. Évolution

La transgénèse végétale représente un outil performant et souvent indispensable pour la compréhension du fonctionnement et du développement des plantes. L'inactivation d'un gène, ou au contraire son expression accrue, grâce à l'insertion d'un gène étranger, permet de mettre ce gène en évidence dans la complexité du génome et de l'isoler. Des techniques basées sur le transfert de gènes permettent aussi d'étudier la façon dont un gène s'exprime et les propriétés de la protéine correspondante.

La recherche de nouvelles méthodes d'amélioration des plantes a abouti, au cours des années 80, à l'élaboration des techniques de transgénèse végétale et, depuis six ans, à la culture de variétés transgéniques. Celles-ci occupaient, essentiellement en Amérique, 50 millions d'hectares en 2001. Ces variétés transgéniques sont rejetées par l'Europe, sans qu'il y ait pour autant le moindre problème de santé pour les consommateurs ou d'atteinte à l'environnement. La connaissance précise des génomes et de la fonction des gènes laisse entrevoir de très grandes possibilités d'amélioration des cultures par diverses méthodes, parmi lesquelles la transgénèse, qui prendra de plus en plus d'importance. La position de la France, qui se caractérise par une absence inquiétante dans la recherche sur les applications de la

transgénèse végétale, laisse ce champ d'investigation totalement ouvert à d'autres. On peut donc craindre à terme une dépréciation relative de nos variétés cultivées, ce qui sera préjudiciable à notre économie agricole.

2.2. Enjeux et verrous

La transgénèse chez les plantes modèles, comme *Arabidopsis*, est devenue un outil de recherche puissant pour étudier la biologie végétale. Cette approche permet l'analyse des fonctions de gènes essentiels à l'ensemble de la vie de la plante, à son adaptation à des conditions extrêmes, etc. La transposition de telles études à des plantes d'intérêt économique pour notre pays ou pour des pays en voie de développement est évidente. Elle permet aussi de tenter d'accroître le rendement, la valeur nutritionnelle et l'adaptabilité aux conditions plus extrêmes.

Comme pour les autres systèmes, nous sommes limités par notre capacité à générer et à étudier des plantes transgéniques. Il est également évident qu'une meilleure compréhension des voies métaboliques, (circuits de régulations dans la cellule végétale) permettra une approche plus raisonnée pour le développement des plantes transgéniques utiles pour la population du globe.

Le développement de la biologie structurale végétale permettra aussi l'amélioration de notre capacité de produire des plantes plus résistantes aux infections, ou le développement d'herbicides plus spécifiques.

L'utilisation d'OGM végétaux pour la production de médicaments est une voie à explorer. Néanmoins, les difficultés dans l'expression et la purification de protéines humaines à partir de plantes sont grandes. Des sauts technologiques sont essentiels pour surmonter ces difficultés.

Recommandations

Des avancées agricoles raisonnées

Les progrès considérables enregistrés dans la connaissance de la biochimie des plantes et de leur génome ouvrent la possibilité - que le groupe soutient - d'une introduction raisonnée et prudente, au cas par cas, des plantes transgéniques dans l'agriculture, et cela sous l'égide de la Commission du génie génétique, de la Commission du génie biomoléculaire, du Comité de biovigilance et de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments.

Les progrès escomptés sont de nature à favoriser l'indépendance alimentaire de l'Europe, et à contribuer au développement des pays du Sud, en faveur desquels des initiatives internationales devraient être prises, notamment dans les domaines de la formation, de l'expertise, du soutien institutionnel et de la propriété intellectuelle.

La prise en compte des incertitudes et l'indépendance du chercheur

Étant donné que les plantes transgéniques constituent potentiellement un atout considérable pour l'agriculture, le monde industriel et la santé, le groupe recommande d'autoriser et de développer des recherches visant à accroître les connaissances indispensables à une évaluation raisonnée des conséquences de ces avancées (avantages et risques potentiels), tout en garantissant l'indépendance des chercheurs des organismes publics face aux impératifs économiques et aux pressions diverses.

Le rôle indispensable de la recherche fondamentale

Afin d'identifier des gènes cibles et d'innover ainsi dans les applications potentielles, le groupe recommande de poursuivre et d'amplifier, *via* certaines actions incitatives comme « Génoplante », des recherches de tout premier plan visant notamment à comprendre le métabolisme, le développement, et la résistance aux stress variés des plantes cultivées.

L'information du citoyen

Le groupe recommande de mieux insister sur l'importance de la formation du futur citoyen aux disciplines biologiques en développant son esprit critique dès son plus jeune âge. Il est en effet crucial de trouver les moyens d'accroître la connaissance des citoyens sur les concepts qui sous-tendent les procédés de modifications des organismes vivants, tout comme sur les risques et les avantages apportés par ces procédés.

Dans cette perspective, le groupe recommande en particulier de mieux sensibiliser les chercheurs à la communication scientifique, en les plaçant résolument à l'interface de la science et de la société.

Rôle des pouvoirs publics

Les pouvoirs publics doivent adopter une attitude ferme, notamment sur les questions de seuil de présence fortuite d'OGM dans des semences conventionnelles et sur le maintien de l'ordre public autour des cultures expérimentales d'OGM.

La nécessaire évaluation du dispositif législatif et réglementaire

Lorsque le Parlement aura adopté des textes légaux en application des directives européennes, le groupe recommande de dresser un bilan complet de la réglementation existante en matière de culture et de commercialisation des plantes transgéniques, notamment en matière de biovigilance, d'étiquetage et de traçabilité, afin d'évaluer l'efficacité des politiques publiques et d'en tirer les conclusions qui s'imposent.

3. De la transgénèse animale à la biothérapie chez l'homme

3.1. Évolution

La mise au point, il y a environ une quinzaine d'années, de méthodologies permettant la création expérimentale d'organismes modifiés génétiquement (ou « transgéniques ») par

addition ou remplacement de gènes a fourni aux biologistes un outil extraordinaire pour l'étude de ces organismes. Chez la souris, modèle privilégié de l'étude des mammifères, cet outil a permis d'accumuler une série impressionnante de résultats aboutissant à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires qui sous-tendent le développement embryonnaire et la physiologie ou la pathologie des systèmes nerveux, immunitaire, musculaire, reproductif, etc. La transgénèse a donné également une impulsion remarquable à la création de modèles murins de maladies génétiques humaines.

Le transfert d'un noyau somatique dans un ovule énucléé, ou clonage, permet de reconstituer des embryons qui une fois replacés dans une femelle receveuse peuvent se développer à terme et donner naissance à des animaux physiologiquement normaux et fertiles. Associé à la modification génétique de cellules somatiques maintenues en culture avant d'être utilisées comme source de noyaux, le clonage pourrait contribuer au développement de la transgénèse chez les mammifères non murins. Des premiers succès témoignent des possibilités qu'offre cette approche pour l'obtention de modifications ciblées du génome. Mais la faible efficacité et surtout la fréquence élevée de physiopathologies fœtales et périnatales observées chez les animaux clonés limitent aujourd'hui les possibilités d'applications de cette technique. Celle-ci doit être utilisée en priorité pour mieux comprendre les mécanismes fondamentaux qui permettent à un noyau issu de cellules différenciées de retrouver l'ensemble des fonctionnalités d'un noyau embryonnaire.

L'utilisation d'organes d'origine animale présente un grand intérêt en médecine car elle permettrait de pallier le manque crucial d'organes de transplantation. Longtemps tenue en échec par le rejet hyperaigu et le risque de zoonose, cette possibilité thérapeutique nouvelle semble moins hypothétique aujourd'hui grâce aux techniques de transfert de gènes et aux nouvelles méthodes de sélection des animaux donneurs. Si, dans les années à venir ces techniques faisaient la preuve de leur efficacité et de leur innocuité, elles permettraient de disposer non seulement du nombre nécessaire d'organes de transplantation mais aussi de composants biologiques utilisables pour des reconstitutions tissulaires, objets d'une nouvelle discipline, l'ingénierie tissulaire. Les recherches en ces domaines doivent être encouragées, non seulement, pour leur intérêt médical mais, plus encore peut-être, parce qu'elles concourent à une meilleure connaissance des phénomènes de compatibilité tissulaire et d'infections inter-espèces.

Les cellules souches présentent de nouvelles possibilités thérapeutiques, mais des questions importantes restent à résoudre quant à leur identité et leur manipulation. Une cellule multipotente, ayant un fort potentiel prolifératif est considérée comme une cellule souche. Les propriétés des cellules qui correspondent à cette définition, chez l'embryon et aussi dans différents tissus adultes, sont présentées. Il s'agit essentiellement d'une discussion traitant de cellules souches de mammifères. Les différentes sources de cellules souches sont examinées dans le contexte d'une éventuelle thérapie cellulaire chez l'homme.

Le développement des biothérapies est attendu et souhaité, en ce qu'il permettrait de fournir une réponse à des situations pathologiques aujourd'hui sans recours. Un effort concerté des différents partenaires que sont les chercheurs, les médecins, les industriels, les

instances réglementaires, et les associations de malades, ainsi qu'une attitude volontariste des pouvoirs publics, devraient permettre un développement harmonieux des programmes de recherche depuis les phases exploratoires dans des modèles expérimentaux jusqu'aux essais cliniques. Le texte cherche à montrer la spécificité de ce cheminement et, ce faisant, indique plusieurs points sensibles. Ils concernent la nécessité d'une démarche scientifique rigoureuse, l'importance des études physiologiques faisant appel à des programmes ambitieux d'inactivation génique chez la souris, les interrogations quant au devenir des recherches sur les cellules souches, le goulet d'étranglement que représente l'expérimentation chez le gros animal, le besoin de structures hospitalières multidisciplinaires et spécialisées pour la préparation de matériel à usage humain et la mise en œuvre d'essais thérapeutiques.

Les protéines-médicaments constituent une classe distincte de notre arsenal thérapeutique. Obtenues initialement par extraction à partir de tissus ou fluides animaux ou humains, leur disponibilité et qualité n'étaient pas suffisantes. L'avènement des techniques de génie génétique et les progrès réalisés dans la recherche biologique ont permis de remplacer les produits extraits, par des produits obtenus à partir des organismes unicellulaires génétiquement modifiés (insuline, hormone de croissance, facteurs de coagulation sanguine etc). Ces approches ont permis également de développer et de mettre sur le marché de nouvelles protéines-médicaments inconnues auparavant. Dans plusieurs cas, ces protéines-médicaments ont permis de faire un progrès significatif dans le traitement de maladies restées incurables jusqu'à présent.

3.2. Enjeux et verrous

Les protocoles de transgénèse, chez les animaux autres que la souris, sont difficiles et coûteux. Ces domaines nécessitent un effort considérable en moyens financier et humain. La transgénèse et surtout l'inactivation de gènes chez la souris permettent de déchiffrer les fonctions des gènes, de développer des modèles pour des maladies humaines et de leur appliquer des essais thérapeutiques. Là aussi, tout développement nécessite un effort financier, la construction d'animaleries et le développement de pôles, l'appel à des experts en physiopathologie, imagerie, etc.

Le thérapie génique et cellulaire et, en corollaire, la manipulation de cellules souches humaines, posent la question des moyens et le problème des verrous scientifiques importants à franchir.

Le développement de modèles plus adaptés pour la thérapie génique ou cellulaire, l'amélioration de vecteurs, de leur efficacité et leur sûreté sont essentiels.

Concernant la thérapie cellulaire et l'utilisation de cellules obtenues par différenciation de cellules souches, nous devons apprendre à mieux diriger ce processus et nous assurer de la non-tumorigénicité des cellules obtenues.

Recommandations

- À l'ère post-génomique, il est essentiel d'accroître en France la capacité de recherche sur la souris en tant qu'outil de recherche sur le développement des mammifères, sur leurs génétique et physiologie et pour la création de modèles de maladies humaines.
- L'accroissement de la recherche sur la transgénèse et le clonage animal par transfert de noyaux somatiques est nécessaire pour mieux comprendre les difficultés et les perspectives de ces techniques. Le développement de la recherche sur des cellules souches totipotentes et multipotentes d'origine animale permettra de définir les conditions de leur utilisation. L'attention portée aux modèles de pathologies humaines chez les gros mammifères et à leur conservation facilitera le développement des thérapies génique et cellulaire chez l'homme. Les recherches sur les grands mammifères (en particulier le porc), susceptibles de devenir des donneurs de cellules et organes, devrait être favorisée.
- Il faudrait rendre légale la recherche sur des cellules souches embryonnaires d'origine humaine, ainsi que la possibilité d'utiliser des embryons surnuméraires disponibles dans des «centres de procréation assistée» dans le but d'isoler de nouvelles lignées de telles cellules. Les recherches destinées à l'isolement de cellules souches multipotentes adultes et à définir leur capacité de différenciation *in vitro* et *in vivo* sont essentielles.
- L'interdiction universelle de clonage reproductif chez l'homme par transfert des noyaux somatiques dans les ovocytes, suivi d'implantation chez la femme doit être maintenue.

Il serait cependant souhaitable de concevoir un cadre légal autorisant un nombre limité de laboratoires français à procéder à des transferts de noyaux somatiques dans les ovocytes humains et à cultiver ces cellules *in vitro* avec des objectifs strictement limités à la recherche thérapeutique.

Il serait souhaitable de rendre l'enseignement de la biologie plus attractif, dans les collèges et lycées, ainsi qu'au niveau du premier cycle universitaire où il serait destiné à l'ensemble des étudiants. On doit en espérer une meilleure qualité des discussions de l'interface entre science biologique et société.

Il est crucial de trouver les moyens d'accroître la connaissance des citoyens sur les concepts, les risques théoriques et les avantages des procédés de modifications des organismes vivants.

Organisation et fonctions du Vivant

RST N° 2 « Physiologie animale et humaine » - François Gros

N° 16 « Neurosciences et maladies du système nerveux » -

Henri Korn

En préparation « Biologie cellulaire, biologie du développement » -

Daniel Louvard

Coordonnateur de la synthèse : François Gros

Introduction

La biologie de ces dernières années a été marquée de façon spectaculaire par le décryptage du génome de diverses espèces et a donné lieu à une floraison de techniques qui ont permis à leur tour l'étude à haut débit de l'expression des gènes et des protéines dans les tissus et les cellules, ainsi que l'élucidation des mécanismes fondamentaux du développement.

Toutefois, il est clair que, sans le retour à l'essor d'une biologie proprement «intégrative», allant de la cellule au cerveau en passant par l'étude des grandes fonctions physiologiques et du développement, la génomique ne ferait au mieux qu'« engranger » des données, ou produire des lexiques, sans que les sciences fondamentales de la vie, la médecine, la pharmacologie ou l'agriculture en profitent vraiment.

Ainsi, le côté hyperréducteur, en soi extrêmement fécond de la génomique et de ses applications, doit, d'une certaine manière, être équilibré par les approches plus holistiques que représentent : la biologie cellulaire et du développement, la physiologie intégrative et les neurosciences.

De fait, la plupart des biologistes sont conscients de la nécessité d'une véritable convergence de toutes ces disciplines biologiques tant au plan conceptuel que technique. Mieux encore, alors que la complexité des objets vivants va voir se développer de efforts sans précédent de modélisation et de simulation du fonctionnement cellulaire (bio-informatique, biologie des systèmes) des liens nouveaux vont se nouer à l'autre extrémité de l'échelle entre physiopathologistes et généticiens, entre biologistes cellulaires et spécialistes des techniques physiques d'analyse à haute résolution.

1. Constats généraux – réalisations-développements en cours

1.1. Biologie cellulaire et du développement

Essentiellement descriptive jusqu'au début des années 70, la biologie cellulaire se consacre aujourd'hui à l'étude fine des mécanismes moléculaires de fonctions aussi variées que l'organisation du noyau, la division cellulaire, le trafic membranaire, l'étude du cytosquelette, les processus de signalisation inter et intracellulaires, l'adhésion et la motilité cellulaire.

Elle représente en quelque sorte, au niveau le plus unitaire du vivant (la cellule), une première approche intégrée de la complexité de ce même vivant.

En effet, l'un des défis majeurs auquel sont désormais confrontés les biologistes est de comprendre comment s'effectuent les milliers d'interactions entre composants cellulaires dont la génomique contribue à nous révéler l'existence, tels qu'acides nucléiques, protéines et petites molécules diffusibles.

De nouvelles techniques donnant accès aux complexes multiprotéiques, techniques dérivées de l'immunochimie contribuent déjà à éclairer ce problème. De même convient-il de souligner ici l'importance de techniques physiques à haute résolution comme la microscopie multiphotonique qui s'avèrent, elles aussi, d'une grande utilité pour suivre la dynamique des interactions et l'organisation des composants subcellulaires.

La biologie du développement, grâce aux études comparées menées sur divers modèles d'organismes pluricellulaires, a conduit au constat remarquable selon lequel les gènes essentiels à la réalisation du plan d'organisation des embryons et à la différenciation cellulaire ont été très conservés au cours de l'évolution. Ils sont même parfois « interchangeables » d'une espèce à l'autre pour commander la même étape de développement, et en d'autres circonstances, réutilisables (au cours de l'évolution) pour accomplir d'autres fonctions (principe dit « du bricolage évolutif »). L'étude des diverses phases du développement embryonnaire a considérablement gagné en précision. Le réseau interne des régulations de chaque cellule individuelle d'un embryon en développement, la manière dont leur polarité est conservée ou modifiée à travers les divisions successives, ou encore les mécanismes de mort cellulaire programmés, commencent à être finement analysés. Ils permettent de comprendre comment une cellule répond à son environnement immédiat pendant le développement, ce qui fait qu'un nombre limité de cellules communiquent entre elles, tout en s'orientant par rapport aux axes de l'embryon, ou migrent, ou encore disparaissent.

Ont également beaucoup contribué au regain d'intérêt pour la biologie du développement et pour l'embryologie, les travaux concernant les cellules souches adultes (phénomènes de plasticité ontogénique) et embryonnaires (multi ou totipotence des lignées dérivées des blastocystes). La possibilité de mise en culture des lignées de cellules souches embryonnaires humaines, découverte depuis 1998, ouvre également des perspectives toutes nouvelles à une médecine réparatrice. L'obtention d'animaux adultes après transfert de noyaux de cellules somatiques dans des ovocytes énucléés après réimplantation éclaire sur les possibilités de reprogrammation des cellules somatiques tout en ouvrant de très nombreux débats éthiques se rapportant au problème général du clonage.

Enfin, un autre champ considérable d'études demeure ouvert : celui que recouvre la biologie des cellules cancéreuses. Celle-ci est notamment appelée à bénéficier des avancées de la génomique (étude nosologique, et pronostics évolutifs des tumeurs) grâce aux techniques dites des microréseaux (exemple : puces à ADN pour l'étude des profils d'expression génétique) et au traitement informatique des données obtenues.

1.2. Physiologie intégrative

Elle peut se définir comme l'étude du fonctionnement global d'un organe ou d'un organisme, ainsi que de sa régulation lors des différentes phases du développement et en réponse aux facteurs environnementaux. Elle s'appuie sur l'ensemble des disciplines des sciences du vivant : biologie cellulaire et moléculaire, biologie et génétique du développement, pharmacologie, physiologie comparative, modélisation, pathologies, et s'intéresse à de nombreux aspects relatifs à l'étude du système nerveux.

Parmi les avancées marquantes et relativement récentes, dont cette discipline clé des sciences du vivant a été le siège, nous citerons quelques exemples particulièrement illustratifs :

- la découverte des ligands (ou agonistes) d'une famille très importante de récepteurs qui furent eux-mêmes mis en évidence il y a quelques années. Ces récepteurs, les PPARs (*Peroxisome proliferator activator receptor*) activables par des agents pharmacologiques tels que les fibrates (hyperlipémies) ou les thiazolidinediones (diabète) jouent un rôle clé dans le métabolisme glucidique et lipidique et ouvrent des voies nouvelles aux recherches pharmacologiques (hyperlipémie, diabète de type 2) ;
- la régulation de l'homéostasie hydrique a fait d'importants progrès grâce à des recherches comparées effectuées chez les bactéries et le nématode. Ont été mis en évidence des mécanismes moléculaires identiques chez les mammifères faisant intervenir les canaux à eau-aquaporines, le canal-sodium sensible à l'amiloride ;
- la découverte d'un nouveau mécanisme physiologique intervenant dans le contrôle de la vasomotricité et dans d'autres fonctions telles que les défenses immunitaires, la physiologie nerveuse, etc. Il s'agit du rôle exercé par le monoxyde d'azote ou NO. Ainsi cette simple molécule s'avère jouer un rôle majeur dans la relaxation vasculaire, la conduction nerveuse, la réponse immunitaire et inflammatoire et l'aggrégation plaquettaire.

Outre les multiples applications pharmacologiques qui en découlent, cette découverte a renouvelé l'intérêt des physiologistes pour l'endothélium vasculaire, considéré non plus comme un simple tissu de revêtement mais comme un véritable organe sécréteur.

1.3. Neurosciences

Les neurosciences (ou, pour certains, la neuroscience) ont connu ces dernières années des avancées considérables qui ne nous éclairent pas seulement sur le fonctionnement du cerveau,

(et sur certaines des graves maladies neurodégénératives dont il peut être le siège) mais qui ont déjà et vont avoir des répercussions importantes en de nombreux domaines d'application (pharmacologie, instrumentation, imagerie cérébrale, prothèses, robotique, sciences de l'information, ...). Elles ont bénéficié d'une multitude d'approches expérimentales.

Aux techniques neuroanatomiques de l'électrophysiologie, de la biochimie classique, se sont ajoutées désormais, celles de la biologie moléculaire, de la biophysique des canaux ioniques et de la biologie cellulaire, et, à un niveau plus intégré, celles des enregistrements multiples chez l'animal vigile et de l'imagerie cérébrale. Dans le cadre de la physiologie intégrée, les neurosciences s'intéressent aux fonctions dites supérieures du cerveau comme : la perception sensorielle, la mémoire, la motricité, la planification de l'action, les comportements, les fonctions cognitives. De même, les bases neurales du langage et de la conscience sont à portée d'études grâce aux nouveaux procédés décrits plus haut et à l'apport d'outils mathématiques dérivés de la physique ou encore des sciences de la complexité. Les relations entre neurosciences et « sciences humaines » deviennent également plus étroites que jamais.

2. Recommandations spécifiques

2.1. Biologie cellulaire et du développement

Il est souhaitable que l'apport des sciences informatiques et mathématiques à la biologie, s'accroisse encore dans des disciplines en émergence telles que la biologie des systèmes (voir recommandations générales) Un gros effort doit être entrepris pour faire participer les chimistes et les physiciens à ces recherches afin de développer à la fois de nouveaux outils (sondes moléculaires) ou de nouvelles méthodes analytiques (approches spectroscopiques, par exemple).

Au plan thématique : il apparaîtrait souhaitable de soutenir plus activement les études moléculaires sur l'évolution des espèces, d'autant que les laboratoires français sont plutôt bien placés.

En biologie végétale, qui est également un secteur clé et où quelques laboratoires français ont une réputation internationale, la masse critique demeure toutefois insuffisante en recherche fondamentale et agroalimentaire.

2.2 Physiologie intégrative

La physiologie intégrative est à la jonction de disciplines diverses allant de la biologie moléculaire à la pharmacologie, la physiologie comparative, la physiologie évolutive, etc. Son enseignement devrait être promu tant au niveau des disciplines de physiologie proprement dites que des disciplines plus fondamentales et plus « réductrices » de manière à donner aux étudiants la possibilité d'entrevoir la complexité du vivant et les outils pour l'analyser. Les recherches en génétique qui sont en cours, tant chez l'homme que chez l'animal, doivent être conçues avec ce type d'esprit. À cet égard, il est intéressant de noter que le centre de

physiologie le plus puissant aux États-Unis associe à la fois une approche de génétique chez le rat (plus de 120 phénotypes), de façon à pouvoir identifier des locus quantitatifs sur le génome et à étudier les gènes impliqués, et une approche de modélisation mathématique qui complète cette entreprise (Department of Physiology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin (USA) – A.W. Cowley et H. J. Jacob).

2.3. Neurosciences

« Une véritable mutation, aussi bien culturelle qu'institutionnelle est indispensable afin de modifier en profondeur les habitudes et les pratiques de la recherche actuelle qui se sont révélées insuffisantes pour prendre en compte l'évolution récente des sciences du cerveau ». C'est en ces termes que s'expriment les auteurs du rapport RST n° 16 « Neurosciences et maladies du système nerveux » remis en novembre 2003 au Ministre de la Recherche.

Parmi les recommandations les points suivants méritent plus spécialement d'être soulignés :

- **rattraper le retard en physiologie fonctionnelle dans les neurosciences cognitives et computationnelles.** Pour atteindre cet objectif, il conviendrait en premier lieu de faciliter les formations multidisciplinaires (formations préparatoires aux recherches associant toutes les sciences du vivant et celles de l'ingénieur (physique, chimie, mathématiques, informatique, etc.). Au plan « recherche » proprement dit, il serait souhaitable de créer des sections mixtes d'interfaces, et de promouvoir le recrutement de candidats dans les domaines de la cybernétique, des mathématiques appliquées, de la modélisation et de la neuro-informatique.

Il est souhaitable, que soit mise en place une politique à long terme assortie des moyens adéquats notamment pour développer : l'imagerie cérébrale, les plates-formes de criblage à haut débit des molécules à visées thérapeutiques, la mise en place de réseaux électroniques de communication entre laboratoires et centres spécialisés, et la création de banques de données ;

- **favoriser la symbiose entre cliniciens et chercheurs en neurosciences.** Cela implique en particulier de revitaliser la recherche clinique dans le cadre de formations doctorales, des carrières hospitalières et de recherches. Un double doctorat type MD-PhD pourrait être généralisé.

Avec ce même objectif, il devient capital d'encourager les recherches sur les pathologies du système nerveux, assorties de vraies collaborations entre fundamentalistes et cliniciens. Cela implique également que soient créés des plateaux techniques transdisciplinaires innovants (physique, dynamique non linéaire dans les sciences de la complexité, informatique, imagerie, etc.) afin d'étudier les grands systèmes de perception et d'action et pour la construction d'interfaces cerveau-machines ainsi que pour les essais thérapeutiques chez l'animal.

Enfin, il serait nécessaire que soient créés de véritables « Instituts en Neurosciences », dotés des moyens de recherche appropriés (génétique moléculaire, imagerie électrophysiologie cellulaire, pharmacologie). Il peut selon les conditions locales s'agir

d'instituts hors murs (réseaux) ou de nouveaux bâtiments en des sites disposant déjà d'une masse critique importante (patients, cliniciens et unités de recherche).

3. Remarques liées aux tendances générales de la biologie des systèmes complexes

- Comme cela a été plusieurs fois souligné, il devient impérieux d'encourager le rapprochement et la convergence des disciplines biologiques et de diverses disciplines non biologiques. Cela s'impose à un tournant des sciences de la vie où celles-ci sont confrontées au défi d'intégrer et d'interpréter un nombre souvent considérable de données (exemple : séquences génétiques, entités protéiques, structures physiochimiques) si l'on veut être à même d'appréhender la complexité parfois énorme des réseaux de signalisation et de régulation. Une nouvelle tendance se dessine chez divers biologistes, des mathématiciens, informaticiens et physiciens. Elle se traduit notamment par de nombreuses tentatives de modélisation et simulation assistées par ordinateur (biologie des systèmes). Un encouragement important devrait être apporté dans cet esprit à la bio-informatique. Cela va demander également des orientations nouvelles tant au niveau de l'enseignement qu'au niveau des réseaux des recherches à mettre sur pied ;
- la biologie demande désormais des investissements assez lourdes dont certains peuvent certes être conçus à l'échelle européenne mais qui ne peuvent pas pour autant faire défaut au plan national. On pense notamment ici à des infrastructures telles que : les bases de données (qui sont, par exemple, insuffisamment nombreuses en protéomique) ou les centres d'animaux (souris) transgéniques, mais aussi aux gros équipements de la physique permettant d'avoir accès à la structure intime des macromolécules (faisceaux de rayonnement, synchrotrons, ...) ou de procéder à des examens infracytologiques (exemple : microscopes multiphotoniques, ...). Le cas de l'imagerie cérébrale s'inscrit bien sûr aussi dans cette remarque sur les grands équipements ;
- la question des cellules souches fait littéralement irruption avec les interrogations sur leur fonction (en particulier dans le cerveau) et leur utilisation en thérapeutique. Ce domaine de recherche qui paraît susceptible d'applications cliniques dans un avenir relativement proche, représente une priorité. Les moyens financiers nécessaires sont importants. La législation en France devrait également être modifiée. Aujourd'hui on estime à 50 000, le nombre d'embryons issus de fécondations *in vitro* qui sont conservés à basse température et ne font pas l'objet d'un projet parental ; autoriser la création de lignées ES à partir de ces embryons est une mesure qui permettrait aux chercheurs et médecins français de participer à cette voie d'avenir ;
- la physiologie animale et humaine demeure une approche indispensable à l'essor des sciences du vivant si l'on veut comprendre le fonctionnement intégré des organes et tissus. Elle l'est bien entendu aussi pour alimenter les progrès en pharmacologie, en médecine. La physiologie végétale n'est pas moins importante

mais elle est traitée séparément. L'Académie avait déjà souligné ici le retard relatif de notre pays, en ce qui concerne l'enseignement universitaire qui, à l'exception de ce qui se réclame de la physiologie cellulaire, met trop rarement l'accent sur des domaines essentiels tels que la physiologie de la reproduction et du développement, la physiologie endocrinienne, la physiologie de la nutrition, et l'écophysiologie ;

- enfin si, en neurosciences, l'étude de la transmission synaptique et des récepteurs ou des neurotransmetteurs a connu et connaît de très belles réalisations nationales, nous enregistrons des retards importants en neurosciences computationnelles, modélisation des grandes fonctions, neuropsychologie, neurolinguistique, ...) mais aussi en recherche biomédicale portant par exemple sur les maladies neurodégénératives. Il va donc s'avérer nécessaire de mettre en place des formations doctorales pluridisciplinaires associant : sciences du vivant, sciences de l'ingénieur et sciences humaines telles que la linguistique et la neuropsychologie expérimentale.

Connaissance du monde végétal et classification du Vivant

RST N° 10 « Le monde végétal, du génome à la plante entière » –
Roland Douce

RST N° 11 « Systématique, ordonner la diversité du Vivant –
Patrick de Wever

Coordonnateur : Christian Dumas

Le monde végétal est à la fois très unitaire et très diversifié :

- *unitaire* parce que les végétaux qui possèdent des organites spécifiques, chloroplastes et paroi, sont autotrophes pour le carbone, le soufre et l'azote. En effet, ils sont capables de fabriquer en commun un grand nombre de molécules complexes à partir de molécules simples comme le gaz carbonique, l'eau et quelques ions minéraux comme les anions nitrate et sulfate. Ces processus se réalisent grâce, en particulier, à l'énergie lumineuse et à leur capacité de photosynthèse. Ils ont ainsi colonisé tous les milieux et sont à l'origine de plus de 80 % de la biomasse terrestre.
- *diversifié*, si l'on prend en compte des organismes aussi variés que les algues uni- ou pluricellulaires, les mousses, les fougères ou les plantes à graines. Les champignons, traditionnellement rangés parmi les végétaux, sont aujourd'hui plutôt à rapprocher des animaux ; les études basées sur l'analyse des génomes et l'évolution le démontrent. Cependant, les relations qu'ils développent avec les plantes (parasitisme ou symbiose) incitent à les prendre en compte très largement dans le « monde végétal ». Aujourd'hui, nos concitoyens sont très sensibles à la Nature même si cette sensibilité souvent trop émotionnelle les conduit, ainsi que nos responsables politiques, à des attitudes et des décisions très éloignées des réalités scientifiques.

1. Évolution des disciplines et émergence de disciplines nouvelles

La diversité et les particularités du monde végétal ont généré des **besoins importants en systématique**. Cette science qui a pour objet de comprendre les relations entre les organismes tant vivants que fossiles permet également leur identification. Observer, décrire, nommer et enfin classer les végétaux dans un système qui permet de prédire leurs propriétés biologiques restent des étapes incontournables de cette discipline très ancienne qui se décline aujourd'hui en deux grands axes. Le premier, ou biosystématique, correspond à l'étude des relations de parentés entre espèces, genres, familles, etc., appelés aussi des taxons ; ces relations permettent l'étude des mécanismes de l'évolution à l'origine des espèces. Le second, ou

taxonomie, recouvre plutôt leur description, leur inventaire et leur dénomination scientifique. Les développements de nouvelles méthodes phylogénétiques qui s'appuient sur des disciplines comme **la biologie moléculaire et l'informatique ont totalement renouvelé notre vision du monde vivant** et, par voie de conséquence, celle de la biosystématique. En revanche, la taxonomie délaissée par une grande partie de la communauté scientifique s'est très peu renouvelée.

Le monde végétal présente toute une série de caractères originaux qui font son intérêt au niveau des recherches en cours et de ses nombreuses applications. Les plantes, premiers maillons dans le cycle du carbone ou dans les chaînes alimentaires, sont indispensables à la vie animale et à l'homme. Elles fournissent non seulement la majeure partie de la nourriture mais aussi de nombreux matériaux pour la construction, l'habillement ou l'industrie. Elles sont également à l'origine de nouvelles molécules à forte valeur ajoutée. Cela met en lumière le nécessaire interface entre la systématique et la valorisation des ressources. Certaines des molécules utilisées comme pesticides (pyrèthre, roténone) et médicaments (taxol, morphine, curare, salicylate, etc.) appartiennent à des familles chimiques très diverses (alcaloïdes, terpénoïdes, flavonoïdes, etc.) et permettent à la plante de se protéger contre les agresseurs biologiques. D'autres, aux qualités organoleptiques et olfactives uniques, sont utilisées dans l'alimentation ou en parfumerie.

L'incapacité à se déplacer dans leur milieu, associée à une forte dépendance des contraintes environnementales (lumière, température, sol, etc.) pour leur développement, ont permis aux plantes d'acquérir de remarquables caractères d'adaptation : résistance aux stress, aptitude à stocker des matières premières dans des organes de réserve, etc. Elles ont également développé des mécanismes de perception des signaux abiotiques comme la lumière, grâce à des récepteurs qui leur permettent de contrôler leur croissance en fonction des rythmes journaliers ou saisonniers. Certains gènes, comme ceux de l'horloge circadienne, présentent des caractères remarquablement conservés dans l'ensemble du monde vivant.

Enfin, les végétaux se caractérisent par une étonnante plasticité de leur développement. En effet, une cellule végétale différenciée peut régénérer un individu entier fertile ; cette propriété unique aux plantes est la totipotence. Elle a de nombreuses applications pratiques sans que l'on connaisse encore les mécanismes moléculaires mis en jeu. En effet, diverses formes de multiplication d'organes végétatifs traduisent cette propriété (bouturage, marcottage, etc.) ainsi que la multiplication *in vitro*, technique de clonage largement utilisée à l'échelle industrielle. La reproduction sexuée qui se réalise par graines, chez les plantes supérieures, met en jeu deux fécondations simultanées à l'origine de deux embryons, l'un à l'origine de la future plante, l'autre servant de nourrice au premier dans les tout premiers stades de développement. Ce phénomène s'accompagne d'une maturation et d'une déshydratation de l'embryon dans la graine, forme de dissémination et de survie dans les conditions d'environnement les plus hostiles. Cette adaptation, comme la fabrication de nouveaux polymères comme la cutine et surtout la lignine, a probablement facilité la conquête du milieu aérien par les plantes.

On ne peut synthétiser des rapports sur le monde végétal sans parler des biotechnologies issues de la génétique. Plantes et bactéries ont développé des relations complexes au cours de l'évolution ; l'une d'entre elles concerne le transfert de gènes qui s'opère naturellement entre une agrobactérie (bactérie du sol) et la plante. Normalement une telle interaction induit une maladie qui se traduit par un processus de tumorigénération et par l'introduction de gènes bactériens dans le génome de la plante. Les techniques de biologie moléculaire permettent de supprimer ceux qui sont responsables de la maladie tout en conservant la propriété de transférer des gènes d'intérêt. Il convient ici de distinguer deux aspects. Le premier concerne la technique elle-même, largement utilisée dans les laboratoires, pour étudier la fonction des 26 000 gènes de la plante modèle, *Arabidopsis thaliana* ; c'est le défi mondial de la prochaine décennie pour les recherches fondamentales en génomique fonctionnelle conduites dans les laboratoires de biologie intégrative. Le second concerne l'utilisation industrielle de cette technique. Appliquée à bon escient, elle peut intervenir en complément des ressources génétiques et des voies traditionnelles d'amélioration des plantes pour créer de nouvelles variétés dont on ne perçoit pas encore tout l'intérêt pour l'agriculture et les industries de demain.

2. Principaux enjeux et verrous

Le nombre de systématiciens professionnels en France est aujourd'hui insuffisant pour faire face aux besoins économiques et environnementaux. Par ailleurs, les besoins en taxonomie sont immenses. En effet, si environ 1,7 million d'espèces sont connues aujourd'hui, on estime entre 5 et 30 fois plus le nombre d'espèces vivantes, surtout tropicales, qu'il reste à décrire. Sur moins de 10 % des surfaces terrestres se trouvent concentrées plus des trois quarts des espèces végétales ; la France, grâce aux liens privilégiés établis avec certains territoires outre-mer, a une responsabilité sur environ 25 % de ces régions avec toutes les conséquences liées à la Convention de Rio que cela représente. En France métropolitaine, l'inventaire des espèces doit aussi être réévalué régulièrement en fonction de l'évolution des milieux périurbains et industriels, en particulier. Les compétences en taxonomie sont aujourd'hui plus importantes dans les sociétés savantes, qui regroupent l'essentiel des **botanistes non professionnels**, que dans les universités ou les organismes de recherche, à l'exception notable du Muséum national d'histoire naturelle de Paris. **Cette situation est très préoccupante et nécessite des mesures appropriées sur le long terme.**

Dans le contexte de lutte contre les prédateurs des cultures qui causeraient sans lutte chimique d'importants dégâts, **il serait opportun de davantage s'inspirer des stratégies adaptatives développées par les végétaux pour répondre aux agressions du milieu.** Certaines leurs permettent de résister à des attaques contre des pathogènes variés, grâce à la fabrication de poisons (nicotine, etc.) ou de molécules de type antibiotique comme les phytoalexines. D'autres, leurs permettent de développer des mécanismes d'interactions géniques impliquant un gène de résistance qui neutralise l'action du pathogène. L'analyse des mécanismes, dont certains sont plus complexes que la mise en jeu d'un seul système génique, ouvre la voie à des stratégies de lutte mieux adaptées par stimulation des défenses naturelles.

L'étude des relations plantes-herbivores débouche également sur une compréhension et un début d'explication de la lutte biologique tant prônée par les écologistes, sur des bases plus intuitives que scientifiques. Enfin, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension de la symbiose légumineuse-bactérie, à l'origine des nodosités racinaires chez les plantes fixatrices d'azote moléculaire. D'autres associations, avec des champignons cette fois, notamment les mycorhizes qui facilitent l'absorption des éléments minéraux du sol, pourraient mettre en jeu des interactions assez voisines des précédentes. Un autre problème majeur concerne les relations de la plante avec l'eau : en la pompant dans le sol puis en la vaporisant dans l'atmosphère, la plante intervient de manière déterminante dans le cycle de l'eau. Des travaux sont conduits sur les mécanismes de circulation de l'eau dans la plante et sur l'adaptation à la sécheresse. Prises ensemble, toutes ces études devraient conduire à **diminuer les besoins de l'agriculture moderne en intrants : eau, produits phytosanitaires et fertilisants**. Les enjeux économiques et environnementaux dans ces domaines sont considérables ; les potentialités en recherche académique semblent assez bien adaptées mais parfois encore trop dispersées.

3. Principales propositions

3.1. La formation

Si l'on a observé dans les milieux scientifiques spécialisés travaillant sur la biodiversité, la systématique et l'évolution ou la physiologie et la biologie intégrative, un certain nombre de malentendus liés à des états transitoires de prééminence d'une discipline sur une autre, il n'en demeure pas moins qu'elles sont interdépendantes et indispensables. Un lien entre les approches modernes et la phylogénie est, de toute évidence, la biologie du développement et son utilisation dans les analyses d'ordre évolutif grâce à la bio-informatique, à la connaissance des grands groupes et à un minimum de taxonomie. **Une véritable refonte des contours de cette vaste discipline qu'est la botanique et la biologie végétale est nécessaire**. Son corollaire est celui de la formation initiale et continue des enseignants et du contenu de programmes scolaires inadaptés et beaucoup trop conceptualisés au détriment de l'observation et de l'expérimentation. Par ailleurs, **on a observé ces dernières années des débats d'opinion et des querelles sociopolitiques autour des applications des recherches dans ces domaines : biodiversité et protection de l'environnement d'un côté, utilisation industrielle des biotechnologies végétales comme la transgénèse, d'un autre**. Une présentation de certains aspects de l'histoire des sciences, de ses rapports avec la société, et un lien avec la philosophie et l'éthique, nous semblent plus que jamais nécessaires à la **formation des citoyens de demain**. **Comment pourront-ils porter un jugement sur l'évolution de la Nature et les biotechnologies alors que, dans leur très grande majorité, les enseignants du premier et du second degré, voire de l'enseignement supérieur spécialisé, méconnaissent les plantes qui nous entourent et ne peuvent expliquer la structuration des paysages, aménagés par l'homme ou à caractère plus spontané !**

3.2. L'emploi

La France demeure encore le second pays exportateur de semences au monde et le premier pays pour l'agroalimentaire en Europe. Le paradoxe est qu'**on observe un recul dramatique des industries des biotechnologies dans notre pays** et un désengagement industriel fort. A *contrario*, la tendance est inverse aux États-Unis, où les crédits de recherche publics et privés sont sans commune mesure avec les nôtres. De même, notre pays a établi des liens avec les pays francophones, en particulier africains, pour les travaux de type systématique. Aujourd'hui, cette influence diminue largement au profit d'un consortium anglophone, à l'instigation de l'Afrique du Sud.

Les formations de 3^e cycle sont malheureusement souvent très mal adaptées et les titres de docteurs galvaudés, en particulier dans les petites universités. Des formations courtes, type DESS *vs* mastère, seraient souvent beaucoup plus adaptées que celles dispensées dans les doctorats dont les statistiques globales au niveau formation-emploi ne sont, de ce fait, pas bonnes. Concernant la formation des futurs systématiciens, l'ouverture européenne préconisée par le système Licence-Mastère-Doctorat devrait permettre à ceux qui s'engagent dans cette spécialité d'acquérir, en partie à l'étranger, les bases qui manquent dans le dispositif français actuel. Pour le reste, les formations en biologie intégrative dispensées par quelques établissements de référence français sont bien adaptées.

3.3 La recherche

En biologie intégrative végétale, **la rupture occasionnée par le 6^e PCRD, qui exclut la génomique végétale des appels d'offre, risque d'avoir des conséquences désastreuses sur la recherche** si des moyens nationaux ne sont pas apportés pour pallier cette source de financement. Cette situation, ainsi que **la dramatisation irrationnelle organisée autour de l'exploitation des biotechnologies végétales, se répercutent déjà sur la qualité et le nombre des jeunes attirés par cette discipline**. Le programme Génoplante a eu certes des effets positifs mais il reste insuffisant à l'échelle de la communauté végétale par la durée trop courte de ses projets. Au-delà de ce programme, qui a couvert des aspects génériques ou ponctuels et diversifiés, il faudrait que les organismes de recherche concernés se concertent sous l'égide du ministère de la Recherche pour identifier un certain nombre de grandes problématiques (dans les domaines de la systématique et de la biologie intégrative) sur lesquelles la France pourrait s'engager de manière compétitive. D'une manière générale, **la France est trop largement sous représentée en biologie du développement végétal, une composante forte de la biologie intégrative**. La structuration et l'évolution de la recherche dans cette discipline doivent être soigneusement réfléchies compte tenu des conséquences très importantes sur la formation, l'économie et l'emploi.

La mesure de l'Univers

En préparation « Métrologie, unités de base et constantes fondamentales » - Christian Bordé

En préparation « La recherche spatiale : stratégie et structuration de la programmation au sein de l'Europe – Jean-Loup Puget

1. « Métrologie, unités de base et constantes fondamentales »

Pourquoi l'Académie choisit-elle de présenter un rapport sur Métrologie, unités de base et constantes fondamentales ?

Conclusions et recommandations pour promouvoir une véritable politique nationale dans le domaine de la métrologie fondamentale

Nous constatons que la métrologie est en train de changer radicalement sous l'influence d'un ensemble de découvertes récentes en physique et de progrès spectaculaires en haute technologie. Citons, par exemple, les lasers stabilisés en fréquence et les lasers femtosecondes, les atomes froids et les horloges en fontaine, les effets Josephson et Hall quantique... Cette évolution se fait vers une métrologie quantique qui fait appel aux concepts théoriques les plus avancés de la physique d'aujourd'hui et qui tend à imposer, à terme, un système d'unités fondé uniquement sur les constantes universelles : vitesse de la lumière, constante de Planck, constante de Boltzmann, masse de l'électron, constante de structure fine, Les phénomènes d'interférences quantiques y jouent un rôle essentiel, non seulement pour le passage du microscopique au macroscopique mais aussi pour toute la future nanométrie. Tout laisse entrevoir que cette future métrologie sera radicalement différente de celle que nous connaissons aujourd'hui. Les conséquences pour l'instrumentation de pointe sont considérables et notre pays ne peut pas rester en arrière dans ce domaine si important pour les échanges scientifiques et commerciaux et où il a, de surcroît, une responsabilité historique.

Ces techniques récentes et ces concepts avancés ne sont maîtrisés que dans quelques laboratoires de recherche amont du CNRS ou dans quelques organismes étatiques de recherche de pointe comme le CEA ou l'Observatoire de Paris. La métrologie fondamentale se trouve donc dispersée. L'organisme en charge de la métrologie en France est le BNM (Bureau national de métrologie) qui se trouve essentiellement sous l'égide du ministère de l'Industrie et de ce fait intègre mal les aspects amont. Le ministère de la Recherche n'y joue pas son rôle pour valoriser et mettre en œuvre les compétences qu'il possède en son sein.

Il en résulte une absence de politique scientifique coordonnée entre le BNM et les organismes étatiques de recherche publique en matière de métrologie fondamentale. La réflexion amont et à long terme est menée de façon isolée. Elle n'est pas assez poussée et ne pilote pas la recherche dans ce domaine. Les collaborations et échanges nécessaires entre laboratoires du BNM et laboratoires universitaires ou du CNRS n'existent qu'au coup par coup sur des initiatives personnelles, quand elles ne sont pas absentes. **Une solution à tous ces problèmes serait évidemment la création d'un grand institut scientifique français de métrologie comparable au NIST (USA), à la PTB (RFA) ou au NPL (UK) et où on trouverait regroupée toute la compétence scientifique et technique.** Il est par ailleurs clair qu'un organisme à vocation plutôt prestataire comme le LNE, pressenti pour jouer ce rôle, n'a pas aujourd'hui la compétence pour mener à bien cette mission. Une solution minimale serait de faire bénéficier la métrologie française d'un double pilotage scientifique et technologique au plus haut niveau.

Une autre conséquence de ce manque de vision est que, même là où la recherche universitaire française est au meilleur niveau en métrologie fondamentale, le transfert se fait très mal ou pas du tout vers une industrie de l'instrumentation qui n'existe pratiquement plus en France, probablement faute de marchés estimés ou d'une ambition internationale. Nous achetons à l'étranger nos lasers, nos balances, nos horloges, nos voltmètres... alors que nos laboratoires de recherche étaient ou sont encore les leaders dans le savoir-faire amont. **Il faudrait que, d'une façon ou d'une autre, des mécanismes de relais se mettent en place pour que nos industriels apprennent à puiser dans le trésor de technologies nouvelles qui existe dans nos laboratoires de recherche. Comme le NIST, le NPL ou la PTB, le futur BNM pourrait jouer un rôle plus important dans la valorisation et le transfert de toute cette instrumentation et du savoir-faire correspondant.**

La métrologie est une discipline duale pour laquelle beaucoup de recherches et de développements concernant des instruments de pointe sont aussi poursuivis par la DGA : senseurs de toute nature, instruments de navigation, sources laser, optiques de précision, ...Ici encore une coordination, aujourd'hui inexistante, est souhaitable pour optimiser les retombées civiles et militaires de toutes ces recherches. La même recommandation s'applique au domaine spatial ou au nucléaire qui soutiennent une bonne partie de l'instrumentation de pointe pour leurs propres missions.

Beaucoup de nos contemporains croient encore que le mètre étalon est un morceau de métal soigneusement conservé à Sèvres (et donc en France) et qu'il n'y a pas de problème. Ils pensent que la métrologie est une science dépassée, qui n'est pas près d'évoluer. C'est une erreur profonde et fatale pour l'instrumentation en France si nous n'y prenons pas garde. La métrologie évolue, au contraire, de façon très rapide, sous l'influence des deux facteurs que sont, d'abord, des découvertes majeures en physique et, ensuite, des besoins de plus en plus pressants de la société dans des secteurs nouveaux (nanotechnologies, chimie, biologie...). On se reportera au récent rapport de l'Académie des technologies sur la métrologie du futur pour ce deuxième aspect et pour un ensemble de recommandations qui vont dans le même sens.

Une véritable refondation de la métrologie fondamentale est devenue indispensable et urgente dans notre pays.

2. La recherche spatiale : stratégie et structuration de la programmation au sein de l'Europe

Le groupe de travail constitué en vue de préparer un rapport science et technologie sur la recherche spatiale en France a proposé d'opérer en deux étapes, afin de tenir compte des évolutions en cours du contexte des recherches spatiales en Europe.

Il a préparé un premier rapport concernant les questions d'organisation de la recherche utilisant les moyens spatiaux. Ce rapport a été approuvé par le Comité de la recherche spatiale de l'Académie des sciences le 5 février 2004. Il a ensuite été présenté en séance plénière le 17 février.

Le texte comprend deux grandes parties. La première partie traite des recherches spatiales dans un cadre européen, la seconde fait des propositions sur ces recherches au niveau national.

Après un bref rappel sur l'engagement ancien de la France dans le domaine des recherches spatiales et la constitution d'une communauté scientifique et technique ayant une très bonne notoriété internationale, le texte propose de tenir compte des nouvelles ambitions de l'Union européenne telles qu'exprimées par le Livre Blanc publié en novembre 2003. **Il convient de travailler désormais dans le cadre de la subsidiarité, réservant les plus grandes missions à l'Union européenne qui doit en assurer la maîtrise d'ouvrage. Pour les domaines scientifiques conduisant à des applications, il est souhaité que l'Union prenne en charge les phases de transition entre la recherche et les applications opérationnelles, en particulier dans le domaine de l'observation de la Terre. Le maintien de la compétitivité de l'Europe nécessite de concevoir des projets complets incluant la gestion et l'analyse des données. Il est par ailleurs souhaité qu'un travail de prospective approfondi soit fait au niveau européen. Le texte évoque aussi quelques contraintes actuelles (juste retour, règle de vote) qu'il est souhaitable d'aménager en vue de plus d'efficacité dans un esprit d'excellence scientifique et technique.**

La deuxième partie concerne le dispositif de recherche spatiale français en trois points :

- la réalisation des expériences ;
- le rôle critique de la recherche et technologie amont ;
- le traitement, l'archivage et la distribution des données, l'exploitation scientifique.

Pour chacun d'eux le texte propose des recommandations. Parmi celles-ci, figurent : **la nécessité de structurer chaque grand projet autour d'un accord interorganisme spécifique, s'assurer qu'une part suffisante des ressources est affectée à des recherches technologiques amont, prévoir l'exploitation des données.**

Un travail d'analyse des contributions des moyens spatiaux dans divers domaines scientifiques a été entrepris et donnera lieu, d'ici la fin 2004, à un rapport orienté vers la prospective à la fois d'un point de vue scientifique et de celui des applications en liaison avec des questions posées par la société.

PRINCIPAUX ENJEUX ET VEROUS SCIENTIFIQUES AU DÉBUT DU XXI^e SIÈCLE

Résumé - Conclusion

Les mathématiques occupent une place très particulière dans l'ensemble des sciences : discipline fondamentale par excellence – l'école mathématique française est mondialement réputée –, ses relations privilégiées avec les mathématiques appliquées (dont l'informatique et la statistique) et avec la physique se sont élargies à toutes les autres sciences, tout en devenant réversibles : ainsi enrichissent-elles les mathématiques de problèmes nouveaux. Il convient de tenir compte de cette situation. L'Académie a choisi de traiter deux exemples de mathématiques appliquées : **la statistique**, où un verrou, qui est une certaine faiblesse de la recherche, a été identifié, et les méthodes mathématiques nécessaires à la recherche en **épidémiologie**, science dont l'importance sociétale ira croissant car elle est au centre de toute question de santé publique.

La physique en tant que telle n'a pas fait l'objet d'un rapport dans la série des RST mais d'un livre, publié dans une collection destinée au grand public (*Demain, la Physique*, Odile Jacob, 2004), montrant que cette discipline, dans les voies nouvelles où elle s'est engagée, est intellectuellement stimulante et bien loin d'être achevée. En effet, le verrou identifié ici est le fait que les jeunes qui entament des études scientifiques éprouvent beaucoup plus d'intérêt pour les applications de la physique que pour la physique fondamentale.

À l'heure où la question de l'environnement revêt une dimension planétaire, plaçant le développement durable au cœur des préoccupations de nos contemporains, en particulier dans les pays les plus développés, il est plus que jamais nécessaire de déterminer correctement **les échelles** auxquelles les problèmes doivent être abordés et d'utiliser judicieusement les outils que sont les observatoires, les données et les modèles, faute de quoi aucune approche systémique ne peut prétendre à la cohérence. Deux problèmes ont été retenus pour leur acuité immédiate : la menace que fait peser la pêche industrielle sur l'équilibre des **écosystèmes marins** et, à terme, sur la pérennité de la ressource ; l'analyse des difficultés que les sociétés sont susceptibles de rencontrer dans le domaine des **eaux continentales** à court, moyen et long terme, en particulier sous forme de crises lors d'évènements extrêmes (crues, tempêtes...). Si la problématique du réchauffement climatique n'est pas abordée ici en tant que telle, elle figure bien évidemment en filigrane dans les questions évoquées, et elle a par ailleurs déjà fait l'objet de deux rapports et d'un colloque publiés par l'Académie, tout comme sont disponibles, dans une autre collection de rapports de l'Académie, des études sur les pollutions des sols, la biodiversité, l'ozone troposphérique et stratosphérique, les pollutions dues au transport, etc.

L'engagement ancien de la France dans la production d'électricité d'origine nucléaire l'a placée dans le groupe des pays les plus attentifs aux normes d'émission de dioxyde de

carbone. Les enjeux majeurs de la recherche dans le domaine du nucléaire sont d'assurer dans des conditions de sécurité optimale le retraitement, le stockage et l'enfouissement des différentes catégories de déchets, d'organiser dans de bonnes conditions, le moment venu, le démantèlement des installations actuelles, et de préparer les outils du futur qui concernent aussi bien les réacteurs de **fission** de nouvelle génération que les éventuelles installations futures de **fusion** et leurs cycles associés de combustibles. Mais le respect de ces enjeux impose absolument une **radiochimie** forte et en constante progression. Or, faute d'être portée par une nécessité de recherche, la radiochimie s'effondre en France, ce qui rend difficile l'analyse de tout nouveau **matériau** et compromet à terme la tenue des objectifs. Une des raisons principales en est l'ignorance, et donc le discrédit attaché à l'ensemble des disciplines nucléaires. La solution passe assurément par une revalorisation de ces thèmes au sein des universités et de l'industrie et, en amont, par une évolution des mentalités qui ne pourra être obtenue que par des efforts de pédagogie, dans l'école comme dans la société.

Tous les rapports de l'Académie portent en commun l'idée que la recherche fondamentale possède une valeur propre d'enrichissement des connaissances qui n'est pas liée seulement aux applications potentielles, et que ces dernières n'ont de sens que si elles sont mises au service du mieux-être de l'humanité. Les rapports consacrés au **médicament**, à la **chimie analytique**, aux **systèmes moléculaires organisés** et aux **nanosciences-nanotechnologies**, regroupés sous le titre « De la molécule à la société », ne font pas exception et mettent particulièrement l'accent sur la nécessaire pluridisciplinarité dans la recherche et la formation, sur le lien formation-recherche-innovation, sur l'intérêt de l'organisation en projets et l'importance des défis industriels liés à ces questions : la création de richesse par l'innovation est possible dans les secteurs du médicament, de la chimie analytique et des nanotechnologies ; toutefois, on constate en France une faiblesse inquiétante de l'industrie française du médicament. Le verrou clairement identifié est de ce fait l'absence de lien science-industrie.

On rencontre une situation comparable dans le vaste domaine né de l'irruption de la **génomique** et des biotechnologies (**plantes génétiquement modifiées** et **transgénèse animale**). Des perspectives extraordinaires sont envisageables pour améliorer la santé des hommes et pour contribuer à résoudre les problèmes de nutrition dans les décennies à venir, à condition que soient scrupuleusement prises en compte les questions éthiques soulevées et que soient soigneusement évalués les bilans écologiques. Là encore, la qualité du lien science-industrie est déterminante pour assurer les développements attendus des avancées de la recherche fondamentale. Un effort d'explication est nécessaire.

Ce pas en avant considérable, procuré par le décryptage du génome et ses applications au bénéfice du végétal et du règne animal, ne doit cependant pas faire oublier que le vivant est complexe et que l'homme est un tout, dont il convient toujours, après l'avoir démonté, de « recoller les morceaux ». Des disciplines telles que la **physiologie**, les **neurosciences** et la **biologie du développement** sont à même d'assurer cette convergence et de faire naître des liens nouveaux entre généticiens et physiopathologistes, entre bio-informaticiens et cliniciens...

Un raisonnement semblable est applicable aux plantes et peut être résumé dans le titre même du rapport « **Le monde végétal, du génome à la plante entière** ». Une véritable refonte des contours de cette vaste discipline qu'est la botanique et la biologie végétale est nécessaire. En partie en raison de querelles socio-politiques nées autour des applications biotechnologiques, la recherche en biologie végétale est sinistrée et on observe le recul dramatique des industries de biotechnologies. Une meilleure information du public et des enseignants eux-mêmes est plus que jamais indispensable. Par ailleurs, les besoins en **systematique**, tant végétale qu'animale, se sont accrus à un moment où cette discipline a baissé dans le monde entier.

Enfin, l'Académie attache du prix à ce qu'il soit vérifié que la métrologie et les unités de base, sur lesquelles sont fondées toutes les mesures utilisées par les disciplines évoquées plus haut, sont compatibles avec l'évolution des sciences physiques. C'est pourquoi a été lancée une étude théorique portant sur les **constantes fondamentales** ; parallèlement, l'organisation de la métrologie française fera l'objet d'un examen critique centré sur les problèmes de coordination inter-organismes et, là encore, de transferts industriels. Dans le même esprit a été initiée une étude sur la **recherche spatiale** scindée en deux parties. La première partie, achevée, a traité de l'organisation de la recherche européenne utilisant des moyens spatiaux, en insistant notamment sur la nécessité de structurer chaque grand projet autour d'un accord inter-organismes spécifique, de s'assurer qu'une part suffisante des ressources est affectée à des recherches technologiques amont et que l'exploitation des données soit organisée et effectuée. La deuxième partie du rapport traitera de la contribution des moyens spatiaux aux diverses disciplines scientifiques.



Au terme de ce panorama nécessairement incomplet – plusieurs études, encore en projet, n'ont pas été évoquées (Cycles biogéochimiques, Maladies infectieuses, Science-technologie-handicap, Nanobiologie, Hormones et santé publique...) -, il ressort que :

- la recherche fondamentale, dans tous les cas envisagés, est porteuse d'applications immenses lors du lancement des travaux et constitue le moteur des évolutions, sinon révolutions, de notre société ;
- les innovations qui en découlent doivent disposer d'un horizon d'entreprises industrielles qui est à développer. En effet, si le seul objectif des «jeunes pousses» est d'espérer être rachetées pour des développements hors d'Europe, le processus de désindustrialisation sera alors inéluctable. La fluidité entre la recherche et ses exploitations, en France et en Europe, doit être organisée rapidement (notamment dans les domaines du médicament et de l'instrumentation scientifique) ;
- l'effort de recherche fondamentale, base de toute innovation à venir, doit s'intégrer dans des réseaux où la séquence formation-recherche-innovation existe, ce qui est le cas pour plusieurs secteurs d'étude dont le nucléaire et le spatial, ce qui ne l'est pas pour la biologie végétale et ce qui risque encore de décroître pour la biologie, en raison de l'effacement de l'industrie pharmaceutique.

Dès lors, plusieurs **conclusions générales** fortes s'imposent, dont certaines étaient déjà évoquées dans la synthèse intermédiaire publiée en novembre 2000 (rapport RST n° 12).

Les regroupements thématiques qui ont été opérés sur l'ensemble des rapports attestent que la **pluridisciplinarité** est indispensable et doit être organisée : une procédure baptisée « contrats-programme inter-organismes » a été préconisée. Elle consisterait à construire des financements par projets, confiés pour une durée déterminée à des équipes identifiées relevant de plusieurs organismes, et scrupuleusement évalués à toutes les étapes.

Dans le cadre de cette procédure, **l'industrie** devrait être systématiquement impliquée. En effet, la plupart des rapports confirment la faiblesse du lien entre la science et l'industrie. Cette dernière possède des capacités de financement susceptibles de créer de la richesse et des emplois en France et en Europe. La fonction d'intervention et d'incitation de l'État doit être réservée aux domaines où la branche industrielle considérée est faible ou inexistante : il entre en effet dans les missions prospectives de la puissance publique de déterminer quelles industries sont à créer ou à revivifier et à quelle échelle géographique se situe la priorité (France ou Europe).

Certaines **disciplines**, isolément, doivent faire l'objet d'un renforcement significatif au sein des organismes de recherche et des universités : la physiologie, la statistique, la systématique, ...

D'une manière générale, **l'attractivité vers les sciences fondamentales** doit être accentuée comme doit l'être la volonté d'organiser le lien entre les filières de formation.

Enfin, à l'heure où l'image de la science et de ses applications, malgré tous ses apports positifs concrets dans la vie quotidienne de chaque citoyen, est de plus en plus dégradée par une médiatisation orientée du débat scientifique qui ne doit pas être réservé aux seuls « initiés », une meilleure **explicitation de la science au niveau du public** devient un acte prioritaire pour que tout citoyen puisse participer au débat démocratique, scientifique et éthique en étant en possession des éléments culturels essentiels.

Éditions Tec & Doc Lavoisier

Rapport à M. le Président de la République

« Accès de tous à la connaissance, préservation du cadre de vie, amélioration de la santé, trois enjeux »

Éditions Tec et Doc Lavoisier - Janvier 2000

- RST N° 1 « **Développements et applications de la génomique, l'après-génome** »
Juillet 1999
- RST N° 2 « **Physiologie animale et humaine, vers une physiologie intégrative** »
Février 2000
- RST N° 3 « **Le médicament** »
Mars 2000
- RST N° 4 « **Radiochimie, matière radioactive et rayonnements ionisants** »
Juillet 2000
- RST N° 5 « **Matériaux du nucléaire** »
Juillet 2000
- RST N° 6 « **La chimie analytique, mesure et société** »
Juillet 2000
- RST N° 7 « **Systèmes moléculaires organisés, carrefour de disciplines à l'origine de développements industriels considérables** »
Juillet 2000
- RST N° 8 « **La statistique** »
Juillet 2000
- RST N° 9 « **Sciences aux temps ultracourts, de l'attoseconde aux petawatts** »
Septembre 2000
- RST N° 10 « **Le monde végétal, du génome à la plante entière** »
Octobre 2000

RST N° 11 « **Systématique, ordonner la diversité du Vivant** »
Octobre 2000

RST N° 12 « **Rapport biennal sur l'état de la science et de la technologie en France, Synthèse 1998-2000** »
Novembre 2000

RST N° 13 « **Les plantes génétiquement modifiées** »
Décembre 2002

RST N° 14 « **De la transgénèse animale à la biothérapie chez l'homme** »
Février 2003

RST N° 15 « **Études sur l'environnement. De l'échelle du territoire à celle du continent** »
Juin 2003

RST N° 16 « **Neurosciences et maladies du système nerveux** »
Novembre 2003

RST N° 17 « **Exploitation et surexploitation des ressources marines vivantes** »
Décembre 2003

RST N° 18 « **Nanosciences et nanotechnologies** »
Avril 2004

EN PRÉPARATION

Biologie cellulaire et biologie du développement

Les mathématiques dans le monde scientifique contemporain

La structuration de la stratégie de programmation spatiale et les bases scientifiques de la politique spatiale

Constantes fondamentales, métrologie et systèmes d'unités

La fusion nucléaire contrôlée : de la recherche à la production d'énergie

Les eaux continentales

Hormones, mécanismes fondamentaux, santé publique, environnement

Épidémiologie, conditions de son développement et rôle des mathématiques

Science et pays en développement

Les cycles biogéochimiques

La maîtrise des maladies infectieuses, un défi de santé publique, une gageure médico-scientifique

Sciences-Technologie-Handicap