

Publication de l'Académie
des sciences

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

Directeur de publication
Jean-François Bach

Directoire
Jean-François Bach
Jean Dercourt

Rédacteur en chef
Paul Caro

Secrétariat général
de la rédaction
Marie-Christine Brissot

Conception & réalisation
graphique
Nicolas Guilbert

Photographies
couverture et p. 10, 12, 13, courtoisie
de Mme B. Galliot
p. 1, 2, 14, 33, N. Guilbert
p. 4, 7, courtoisie de Mme N. Le Douarin
p. 18, 30, 31, Brigitte Eymann
p. 20 à 27, C. Bordé
p. 32, © François Tisseyre/Atelier Écoutezvoir

Comité de rédaction
Jean-François Bach, Édouard Brézin,
Pierre Buser, Paul Caro, Pascale Cossart,
Anne Fagot-Largeault, Jules Hoffmann,
Gérard Huet, Jean-Pierre Kahane,
Nicole Le Douarin, Jacques Livage,
Dominique Meyer, Philippe Taquet

Photogravure & impression
Edipro/PrintreferenceTM
01 41 40 49 00

n° de C.P. : 0108 B 06337

la lettre de l'Académie des sciences n°20

« La fin est l'endroit d'où nous partons... »

DOSSIER

Thérapie cellulaire régénérative

ÉDITORIAL

Une nouvelle lettre
Jean-François Bach
page 1

DOSSIER

Thérapie cellulaire régénérative
Nicole Le Douarin
page 2

L'hydre, un modèle de mémoire régénérative
Brigitte Galliot
page 10

« La fin est l'endroit d'où nous partons... ».
Des débuts, des moyens et des fins
Jean-Claude Ameisen
page 14

Cellules souches du sang et du cerveau :
de la paille au patient
Interview de I. Weissman par Paul Caro
page 17

QUESTION D'ACTUALITÉ

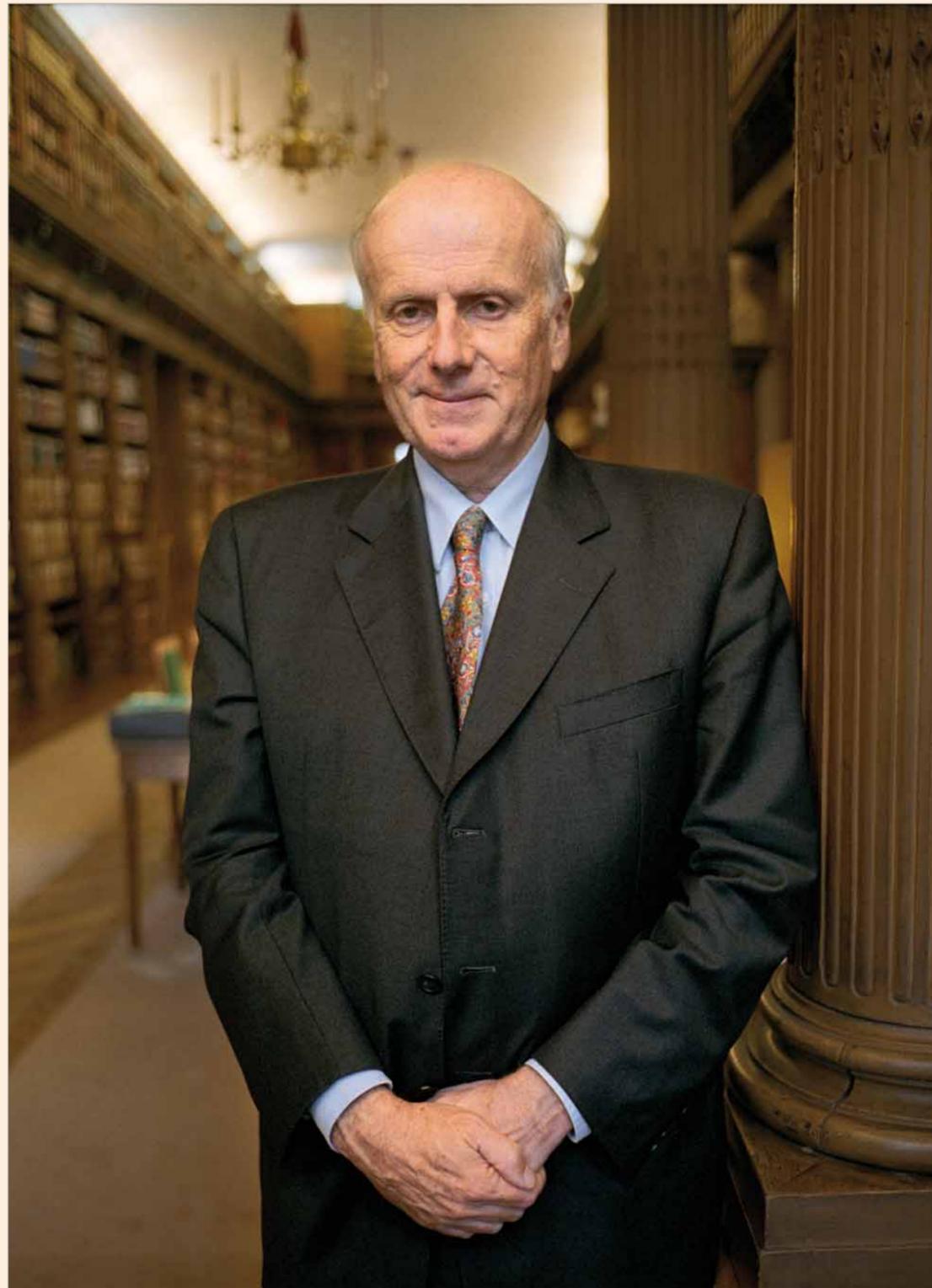
La réforme du système d'unités. Allons-nous
vers une redéfinition des unités de base à partir
des seules constantes fondamentales ?
Christian Bordé
page 20

LA VIE DE L'ACADÉMIE

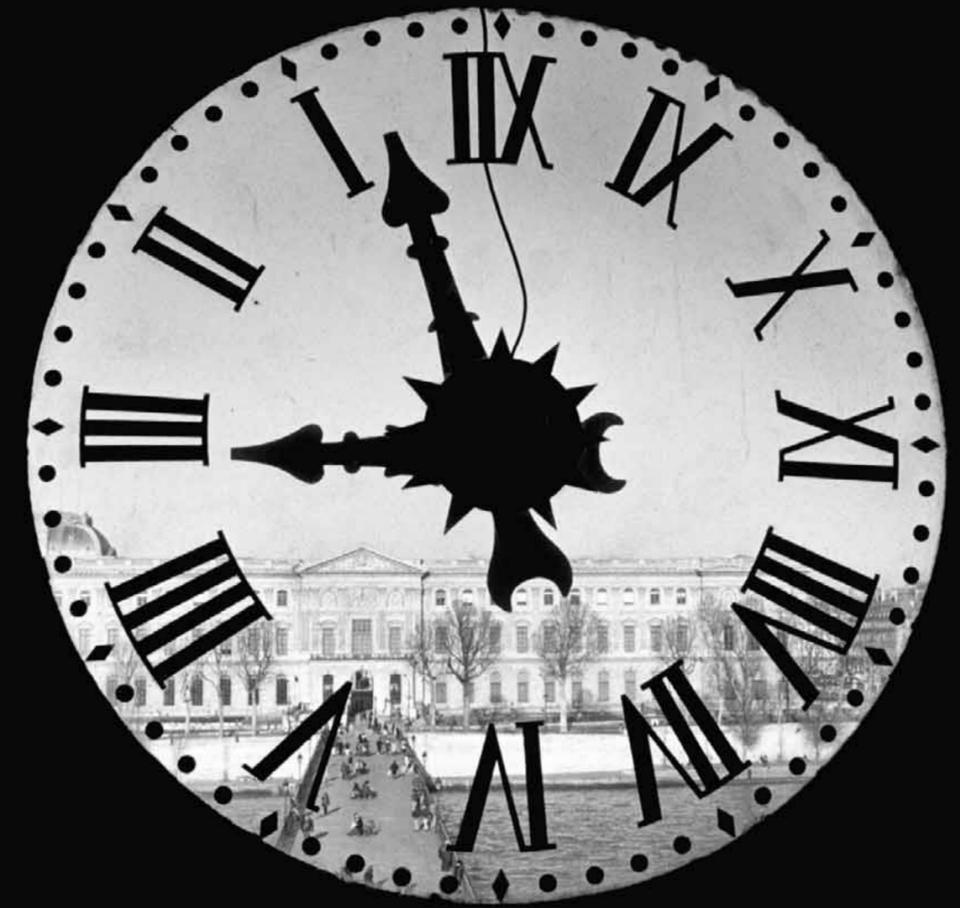
Nouveaux rapports RST :
Épidémiologie humaine, n° 23
Les eaux continentales, n° 25
La fusion électronucléaire, n° 26
page 28

CARNET

page 30



Par **Jean-François Bach**
Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences,
professeur à l'université René Descartes



L'horloge de la Coupole de l'Institut

Une nouvelle lettre

La lettre de l'Académie des sciences entre dans sa treizième année. Créée par François Gros en juin 1994, *la lettre* évolua de façon importante en 2001, sous l'égide de Nicole Le Douarin. La présentation en fut transformée avec un effort particulièrement réussi pour présenter les textes et des illustrations originales dans un contexte délibérément artistique. La responsabilité éditoriale en fut confiée à notre Confrère Jean-Didier Vincent qui sut tirer parti tout à la fois de la qualité exceptionnelle des auteurs potentiels que représentent les membres de l'Académie des sciences et de sa grande expérience personnelle, très talentueuse, de la communication et des médias. Les numéros se construisirent autour de dossiers concernant des sujets de grande actualité scientifique souvent à l'interface de la science et de la société. Parallèlement, un grand effort fut fait pour assurer une très large diffusion de *la lettre* au sein de l'Académie mais aussi vers toute la communauté scientifique française ou plus largement francophone.

La qualité du contenu scientifique de cette publication trimestrielle est unanimement reconnue. Chacun apprécie cette possibilité agréable et rapide qui lui est offerte d'être mis au courant des grandes avancées scientifiques concernant l'ensemble des disciplines couvertes par l'Académie. Il existe, bien sûr, d'autres publications ayant des ambitions du même ordre mais *la lettre de l'Académie des sciences*, grâce à son comité de rédaction et plus particulièrement à son rédacteur en chef et à son directeur, a su créer un style qui a significativement contribué à conforter l'image de l'Académie. Nous devons tous remercier très chaleureusement Nicole Le Douarin et Jean-Didier Vincent ainsi que Marie-Christine Brissot qui fut leur collaboratrice très précieuse tout au long de ces années pour cette réussite remarquable.

Comme toute entreprise, *la lettre* devait évoluer notamment pour ce qui concerne sa présentation. Sans remettre en question la conception générale, certains pensèrent qu'il était possible de rendre le format plus

conforme aux habitudes et plus pratique à manier et à ranger. La majorité des avis se révéla favorable à un retour au format initial A4 qui est celui du présent numéro. Il apparut également utile de tirer parti de l'apport de la couleur pour les illustrations mais aussi pour le texte tout en reconnaissant les qualités très originales du noir et blanc, particulièrement pour ce qui concerne les photos artistiques dont *la lettre* avait fait un large usage avec l'aide de Nicolas Guilbert, responsable de la maquette et grand photographe. Il est vrai que le choix de l'introduction d'un plus grand nombre d'illustrations scientifiques crée le besoin de l'usage de différentes couleurs.

Malheureusement, Jean-Didier Vincent décida de renoncer à cette fonction de rédacteur en chef, au grand regret de tous les membres du comité de rédaction et, plus généralement, de l'ensemble de l'Académie. Il fut alors décidé de recomposer le comité de rédaction en l'élargissant en particulier à certains des nouveaux membres élus au cours de ces quatre dernières années.

Paul Caro, dont nous connaissons tous les qualités d'homme de sciences, de culture et de communication, déjà fortement impliqué dans *la lettre* par ses « entretiens », fut alors sollicité et, à notre grand satisfaction, accepta cette tâche difficile de rédacteur en chef. Nous l'en remercions très vivement et l'assurons de notre confiance et de notre soutien.

Le défi est maintenant de continuer l'effort engagé en maintenant la haute qualité scientifique reconnue de tous. Nous serons aidés pour cela par le concours de plus de cent nouveaux membres tous activement impliqués dans la recherche, dans des disciplines très diverses et avec des regards très variés. L'enjeu est important car nous devons mieux faire connaître notre Académie au sein de la communauté scientifique française mais aussi dans les cercles administratifs et politiques, dans le pays et dans nos ambassades. *la lettre* peut et doit être cette vitrine par laquelle l'Académie fait rayonner son savoir et ses compétences ■



Par **Nicole Le Douarin**

Secrétaire perpétuelle honoraire de l'Académie des sciences,
professeur honoraire au Collège de France

Thérapie cellulaire régénérative

Depuis quelques années, la presse a abondamment expliqué au public ce que la découverte des cellules souches et de leurs propriétés allait modifier la vie intime des populations. Le Comité national d'éthique lui-même s'est penché sur la question de savoir comment on allait faire des enfants dans l'avenir. La technique coréenne de prélever les ovules des laborantines pour alimenter la recherche pouvait-elle se répandre ?

Les femmes vont-elles comme dans la chanson faire des enfants toutes seules ?

C'est peut-être aujourd'hui, dans ce colloque consacré aux cellules souches que nous allons le savoir. Je souhaite la bienvenue à tous les participants de cette séance de rentrée de l'Académie des sciences.

François Jacob

L'Académie des sciences, en collaboration avec l'Académie de médecine, a choisi comme thème du grand colloque annuel de la deuxième division « Thérapie cellulaire régénérative ». Ce colloque s'est tenu à l'Institut de France du 6 au 8 septembre 2006.

En 2002, alors que j'étais secrétaire perpétuelle, j'avais organisé dans la même série un colloque qui avait pour titre « Les cellules souches et leur potentiel thérapeutique ». Plusieurs des chefs de file mondiaux des travaux sur ce sujet, qui avaient participé à cette première réunion, ont accepté notre invitation en 2006. Nous avons donc pu avoir une vision générale de la manière dont les recherches sur ce sujet se sont déroulées durant les quatre dernières années, quels progrès ont été accomplis, dans quelle mesure les espoirs mis d'emblée dans ces cellules en clinique humaine ont été atteints et quelles sont les perspectives pour les années à venir.

La saga des cellules souches a commencé dans les années 1960 lorsque deux chercheurs canadiens de l'université de Toronto, James Edgard Till et Ernst Armstrong McCulloch, ont démontré que toutes les cellules du sang (globules blancs, lymphocytes et érythrocytes), bien que différant nettement les unes des autres tant au plan morphologique que fonctionnel, dérivent d'une cellule unique, la

cellule souche hématopoïétique (CSH) localisée essentiellement dans la moelle osseuse mais aussi dans d'autres organes sanguiformateurs tels que la rate.

Ces chercheurs, ainsi que Don Metcalf à Melbourne et Léo Sachs en Israël, montraient que les CSH se multiplient par division asymétrique ; ce qui leur permet de se reproduire telles quelles tout en produisant des précurseurs doués d'un pouvoir prolifératif important mais transitoire. Après une phase de multiplication active, les cellules de ce « compartiment prolifératif » se différencient pour former les diverses lignées de cellules sanguines. Ainsi, les cellules souches elles-mêmes se divisent peu et forment un « compartiment de réserve » qui persiste la vie durant dans la moelle osseuse et à partir duquel prennent naissance des cellules qui prolifèrent abondamment et permettent l'homéostasie du tissu sanguin (*figure 1*).

Le système de renouvellement sanguin par les cellules souches hématopoïétiques est l'un des mieux connus. Il a servi de modèle pour interpréter les mécanismes du remplacement cellulaire dans les autres tissus. De plus, les cellules souches hématopoïétiques ont été utilisées depuis plus de trente ans pour la thérapie cellulaire après irradiation ou dans certaines maladies hématologiques.

Récemment, des chercheurs français du laboratoire du docteur Alain Fisher, représentés à notre colloque par le professeur Marina Cavazzana-Calvo, se sont

distingués en réalisant le premier essai réussi de thérapie génique basé sur l'utilisation de CSH comme vecteur d'un gène destiné à corriger un défaut génétique chez des enfants inaptes à se défendre contre des infections.

Comment ces cellules particulières ont-elles conquis l'intérêt du grand public ?

Ainsi les cellules souches sont apparues comme une source de jeunesse puisque, dans le cas du sang, bien que n'existant qu'à l'état rare dans la moelle des os, elles pouvaient renouveler pendant toute la vie, les cellules aussi indispensables que les globules rouges, dont la durée de vie n'est que de 120 jours.

L'événement qui a porté les cellules souches à l'attention du public prend sa source dans le fait qu'en 1981 deux laboratoires ont obtenu, indépendamment, un

dans le développement normal, n'est qu'éphémère. Si les conditions de culture étaient modifiées, les cellules souches embryonnaires (ou cellules ES pour Embryonic Stem cells) se différenciaient dans le récipient de culture, comme elles l'auraient fait *in vivo*. Cependant, l'organisation des tissus ainsi formés restait chaotique *in vitro* où ils n'étaient pas assujettis au pouvoir organisateur de l'embryon.

Il apparaissait clair, dès cette époque, que cette méthode portait en elle-même des potentialités remarquables car ces cellules ES, capables à la fois de s'autorenouveler et de se différencier, pouvaient constituer une source inépuisable de cellules utilisables en médecine régénérative.

Cependant, un obstacle majeur s'est opposé pendant longtemps au développement de cette technologie et à son transfert à la clinique : peu d'espèces de mammifères se prêtent à l'établissement de lignées cellulaires permanentes à partir de l'embryon. Pendant plusieurs années on ne réussissait à obtenir des cultures de cellules ES qu'à partir d'une unique souche de souris, la souche 129.

En 1995, le groupe dirigé par J. Thomson à l'université du Wisconsin aux États-Unis, parvenait à cultiver des cellules ES à partir d'embryon de singe Rhésus. Thomson et son équipe disposèrent pour réaliser ces travaux de fonds ne provenant pas du gouvernement fédéral des États-Unis, mais de sources privées. C'est pourquoi des essais sur des embryons humains, provenant de cliniques où on pratique la procréation médicalement assistée, ont pu être entrepris. En 1998, Thomson et ses collaborateurs montraient que l'embryon humain se prêtait à l'établissement de lignées permanentes de cellules ES. Celles-ci pouvaient être induites à se différencier si des facteurs de croissance appropriés étaient ajoutés au milieu de culture. On pouvait ainsi concevoir la production, à volonté, de cellules différenciées d'un type particulier (muscle strié, muscle cardiaque, neurones, cellules sanguines, etc...) selon le choix de l'investigateur.

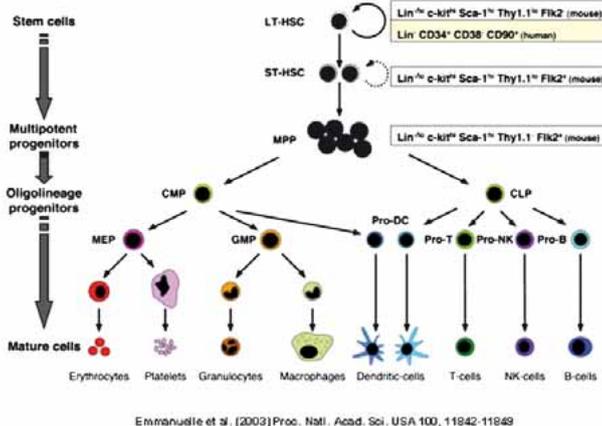
Une source inépuisable de cellules humaines propres à remplacer des cellules mortes ou inefficaces était, grâce au génie biologique, à la disposition de la médecine. On comprend que le rêve de la médecine du XXI^e siècle, qui de réparatrice devenait régénérative, paraissait être à portée de la main.

Les difficultés surgissent sur le chemin de la médecine régénérative du XXI^e siècle

Certaines de ces difficultés sont d'ordre biologique, d'autres sont d'ordre éthique.

Les expériences réalisées chez la souris ont été dans l'ensemble encourageantes. Elles montraient que lor-

Hematopoietic and progenitor cell lineages



Emmanuelle et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 11842-11848

Figure 1- Lignées de cellules hématopoïétiques et leurs précurseurs

succès spectaculaire. Ils montraient qu'il est possible de

disposer de cellules souches capables de fournir tous les tissus de l'organisme en nombre illimité en cultivant dans des conditions particulières les cellules de la « masse cellulaire interne » (voir figure 2) provenant d'embryons de souris. Les cellules internes de l'embryon au stade « blastocyste » sont indifférenciées et capables de fournir tous les types cellulaires rencontrés plus tard chez l'adulte. Elles sont dites « totipotentes » comme l'a montré le travail du professeur Richard Gardner de l'université de Cambridge en Angleterre, l'un des conférenciers invités de notre colloque.

Ces deux travaux pionniers émanant respectivement des laboratoires de Gail Martin aux États-Unis et de Martin Evans en Angleterre, montraient que les cellules de l'embryon conservent en culture leurs capacités de différenciation tout en se multipliant abondamment. La technique de culture à laquelle elles étaient soumises prolongeait donc artificiellement un état qui,

que les cellules ES s'étaient différenciées (par exemple en cellules musculaires ou myocardiques) elles étaient capables de s'intégrer dans l'organisme d'une souris receveuse dans laquelle le type cellulaire correspondant avait été lésé ou détruit. L'altération des cellules du receveur pouvait être expérimentale ou provenir d'une mutation. L'intégration des cellules greffées pouvait dans un certain nombre de cas être assortie d'un fonctionnement satisfaisant, et par conséquent d'une réacquisition de la fonction perdue. Dans d'autres cas, comme ceux qui font intervenir la greffe de cellules nerveuses, la correction du déficit était plus aléatoire.

Une autre condition très importante pour le succès de cette médecine régénérative est que le greffon ne doit pas être soumis au rejet immunologique de l'hôte. Cela est facilement évitable chez la souris, où il existe de nombreuses souches histocompatibles à l'intérieur desquelles la thérapie cellulaire peut être réalisée. Il n'en est évidemment pas de même chez l'homme où seuls les vrais jumeaux sont parfaitement histocompatibles.

Les méthodes de culture, qui permettent la différenciation d'un type cellulaire choisi à partir de cellules ES initialement pluripotentes, n'excluent pas la présence de cellules souches qui restent indifférenciées. Les expériences réalisées chez la souris ont révélé que ces cellules, transplantées chez l'adulte, subissent fréquemment une dérive maligne. Ce problème a été souligné par le professeur R. Gardner qui a une longue expérience de la biologie des cellules ES et qui a présenté une lecture plénière sur ce sujet.

Un autre problème posé par l'utilisation de cellules souches humaines en thérapie cellulaire provient du fait que les cellules humaines sont d'une manière très générale cultivées dans des milieux qui renferment des produits d'origine animale comme du sérum ou de l'extrait embryonnaire. Or, les nombreux exemples de passages de virus pathogènes de l'animal à l'homme observés au cours des dernières décennies ont attiré l'attention sur le danger des transplantations de cellules ES humaines préalablement cultivées dans de tels milieux. La pratique de greffes de cellules préalablement cultivées devra donc être précédée de la mise au point de milieux de culture exclusivement synthétiques.

Du point de vue de l'éthique, le fait que l'établissement d'une culture de cellules ES soit inmanquablement assorti de la destruction de l'embryon est considéré comme inacceptable par un certain nombre de personnes. Bien que les embryons utilisés dans ce but ne fassent plus l'objet d'un projet parental et soient voués à la destruction. Il ne manque pas de « parents »

de ces embryons qui préfèrent en faire don à la science dans le but de faire progresser la médecine plutôt que de les vouer à une destruction voulue en France par la loi de bioéthique de 1994 et confirmée par celle de 2004.

L'Église catholique est parmi les opposants les plus radicaux à la production de cellules ES humaines, en arguant du fait que l'embryon acquiert le statut d'être humain dès la fusion des gamètes. Il n'en est pas de même pour les ressortissants de la religion juive ou pour les protestants, pour qui l'embryon n'acquiert le statut humain que bien au-delà du stade blastocyste. Notons qu'une alternative aux cellules ES peut être trouvée dans des cellules qui ont une origine différente, comme l'a montré le docteur Azim Surani de l'université de Cambridge en Angleterre. En effet des lignées de cellules souches pluripotentes (dites EC) peuvent être obtenues à partir des cellules germinales (destinées à former les gamètes) prélevées dans les ébauches des gonades d'embryons provenant d'avortements.

Les potentialités offertes par les cellules souches tout comme les difficultés de divers ordres rencontrées pour leur utilisation ont inspiré de nouvelles voies de recherche. Tout d'abord, des travaux ont été menés dans le but de mieux comprendre les besoins des différents types cellulaires susceptibles d'être obtenus à partir des cellules ES animales ou humaines. Ainsi, le docteur Mc Kay du NIH à Bethesda a décrit les travaux qu'il poursuit sur les cellules nerveuses.

Depuis peu l'utilisation de lignées de cellules ES humaines déjà établies est autorisée en France. Le docteur Aberdam, de l'unité INSERM U634 de la faculté de médecine de l'université de Nice-Sophia Antipolis, qui travaille en collaboration avec des chercheurs israéliens, a présenté des résultats montrant l'obtention, en culture, de peau humaine remarquablement bien différenciée à partir de cellules ES. Il a mené, sur ce matériel, une analyse moléculaire des signaux échangés entre les deux composantes, épithéliale et mésenchymateuse dans l'élaboration de ce tissu. Certains des réseaux géniques, responsables du choix de différenciation auquel sont confrontées les cellules de l'ectoderme (à savoir devenir des neurones ou des cellules épidermiques productrices de kératine), ont été identifiés.

Transfert nucléaire (clonage) et cellules souches

Le problème posé par le rejet des cellules greffées en médecine régénérative a amené les chercheurs à tenter de produire des cellules douées des propriétés des cellules ES qui ne provoqueraient pas de rejet de la part de l'hôte sur lequel on les greffe. Pour cela, on tente de remplacer le noyau du gamète femelle, l'ovo-

cyte, par celui d'une cellule provenant du patient auquel les cellules sont destinées. Il s'agit d'un transfert nucléaire aussi appelé clonage à visée thérapeutique.

Le transfert du noyau d'une cellule somatique dans un ovocyte peut être suivi d'une implantation dans l'utérus d'une mère-porteuse et aboutir, dans une certaine proportion de cas (variable selon l'espèce considérée), à une gestation et à la naissance d'un individu cloné. Il s'agit alors de « clonage reproductif ». Le docteur Jean-Paul Renard qui dirige l'unité de biologie du développement et de la reproduction à l'Inra, est un des meilleurs spécialistes du clonage reproductif des mammifères. Cette opération est difficile à réaliser dans la plupart des espèces. Après l'implantation dans une mère-porteuse, un faible pourcentage seulement d'embryons sont capables de poursuivre leur développement. Ceux qui y parviennent meurent en général avant ou juste après la naissance avec de nombreuses malformations. Nombre de celles-ci sont attribuables à des désordres de croissance du placenta entraînant diverses anomalies d'ordre physiologique qui se révèlent peu après la naissance. Cependant J.-P. Renard est parvenu à augmenter, d'une manière remarquable, le taux de réussite du clonage reproductif chez les bovins. Ce succès provient de la source des cellules somatiques utilisées pour le transfert nucléaire. Il s'agit d'une culture de cellules de peau prélevée sur une vache. Cette culture a été congelée et fournit les noyaux destinés aux clonages qui ont permis jusqu'ici d'obtenir l'impressionnant troupeau de clones représenté sur la *Figure 2*. Les recherches de J.-P. Renard, comme celles d'autres groupes, montrent que le succès du clonage, c'est-à-dire le développement normal d'un embryon puis d'un adulte à partir d'un noyau provenant d'une cellule somatique déjà différenciée, dépend de la « reprogrammation » de ce noyau. Celui-ci doit, au contact du cytoplasme du gamète femelle, acquérir les caractéristiques uniques du noyau de l'œuf. Elles correspondent à la disponibilité de réseaux géniques bien déterminés et nécessaires pour que le déroulement du développement embryonnaire s'accomplisse normalement.

La différenciation des cellules, constituant les tissus, résulte de la mise en fonction d'un certain répertoire génétique qui diffère nettement de celui du noyau de l'œuf. Il est donc nécessaire que le noyau somatique introduit dans l'œuf soit « reprogrammé ». Le professeur H. Blau, de l'université de Stanford, spécialiste de ces questions de programmation nucléaire, a exposé les expériences en cours dans son laboratoire. Elles ont pour objectif de perturber le milieu extra- et intra-cellulaire afin de révéler quels sont les mécanismes moléculaires responsables de la programmation génique du noyau, que ce soit, dans l'œuf, dans

les cellules souches ou dans divers types de cellules différenciées ainsi que dans les cellules cancéreuses. Il est clair que ces données fondamentales sont importantes pour l'avenir de l'utilisation des cellules souches en thérapie cellulaire.

Qu'en est-il du transfert nucléaire à visée thérapeutique dans l'œuf humain ? Cette technique non autorisée en France l'est dans plusieurs pays, comme l'Angleterre et la Corée du Sud. Des expériences réalisées en Corée du Sud par le professeur Woo Suk Huang en collaboration avec une équipe américaine de Pittsburg ont défrayé la chronique dans les années toutes récentes. En effet, en 2005, la revue *Science* publiait un travail de ce groupe selon lequel 11 lignées de cellules ES avaient été dérivées d'ovocytes humains dans lesquels le noyau somatique de cellules, provenant de patients auxquels ces cellules étaient destinées, avait été transféré. L'examen approfondi de cet article a montré des anomalies qui ont jeté le doute sur la véracité des faits rapportés. Les auteurs ont été amenés à retirer leur article à la fin de l'année 2005 et à avouer qu'ils avaient falsifié les résultats de leurs expériences. Cet épisode malheureux a eu pour effet de freiner les recherches sur le clonage thérapeutique humain. Elles reprendront cependant en Angleterre, notamment dans quelques centres qui ont reçu l'agrément des autorités compétentes.

Au stade où en sont les recherches, dans ce domaine, il semble bien que, comparé à d'autres espèces de mammifères, l'œuf humain ne se prête pas facilement au transfert nucléaire. Des recherches devront être poursuivies pour vaincre les difficultés rencontrées dans cette démarche ou pour les contourner en mettant au point des stratégies qui permettraient d'éviter le rejet immunologique de cellules souches hétérologues.

Un autre thème de recherches qui s'est amplement développé au cours de ces dernières années, a consisté à étudier d'une manière de plus en plus approfondie les cellules souches qui assurent l'homéostasie cellulaire des différents tissus de l'adulte.

Les cellules souches de l'adulte : leur biologie leur potentiel thérapeutique

Les cellules souches de l'adulte, prennent leur source au cours du développement embryonnaire, où leur est assignée une place déterminée dans l'organisme. Leurs capacités de différenciation sont plus limitées que celles qui sont dérivées de l'embryon précoce (cellules ES) ou des cellules germinales (cellules EC). En effet, lorsqu'elles sont dans la « niche » qui leur a été réservée lors de l'organogenèse, elles sont destinées à fournir exclusivement les cellules des tis-

sus auxquels elles appartiennent. Ainsi, le développement de l'embryon étant achevé, la tâche de « réparer » les tissus altérés par l'usure du temps est déléguée à ces cellules, peu nombreuses, mais douées, grâce à leur pouvoir d'autorenouvellement, de la capacité de produire des cellules « neuves » sans que leur propre population ne s'amenuise. L'exemple type des cellules souches de l'adulte est la cellule souche hématopoïétique dont il a été question au début de cet article. D'autres tissus comme la peau et l'épithélium de la paroi interne de l'intestin sont renouvelés rapidement grâce à l'activité de cellules souches dont l'existence est connue depuis plusieurs décennies et dont la caractérisation a beaucoup progressé ces derniers temps (voir en particulier les travaux du docteur Y. Barrandon en ce qui concerne les cellules souches de l'épiderme). Le tissu nerveux, qui a longtemps été considéré comme particulièrement stable dans sa composition cellulaire, s'est révélé être cependant doté de cellules souches capables d'un renouvellement, modeste mais réel, de certains types de neurones chez l'adulte. Cet aspect très nouveau de la biologie des cellules souches a été exposé au cours du colloque par le docteur Pierre-Marie Lledo qui dirige une unité de recherche à l'Institut Pasteur. Il a montré, sur le modèle de la souris, que certains neurones ou bulbes objectifs sont remplacés en permanence chez les rongeurs. La production de nouveaux neurones, adaptée aux tâches d'apprentissage sensoriel, optimise le traitement de l'information et participe à l'amélioration continue des capacités sensorielles et cognitives.

La moelle osseuse, nous l'avons vu, est peuplée au cours de l'embryogenèse par des cellules souches hématopoïétiques. Le docteur Françoise Dieterlen, qui a effectué ses travaux au sein de l'Institut d'embryologie cellulaire et moléculaire du Collège de France et du CNRS, a exploré l'origine embryologique et le trafic de ces cellules au cours du développement et avant qu'elles ne se localisent d'une manière préférentielle dans la moelle osseuse. Ce tissu, complexe dans sa constitution, est formé d'un réseau de cellules mésenchymateuses contenant des éléments destinés à renouveler le tissu osseux et capables aussi de se différencier en cellules adipeuses. Il forme aussi un « stroma » favorable au développement des cellules sanguines. Les capacités de différenciation des cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse ont fait l'objet de nombreuses recherches au cours de ces dernières années. Le docteur Catherine Verfaillie, de l'université de Minéapolis (présentement à l'Institut des cellules souches de

l'université de Louvain) a isolé, après plusieurs cycles de culture et de tri, une population discrète de cellules de moelle osseuse de souris, de rat et d'humain, des lignées de cellules dont les capacités de différenciation dépassent largement celles des cellules de la moelle. Ces cellules sont désignées « progéniteurs multipotents adultes » (MAPC Multipotent Adult Progenitor Cells).

Lorsqu'elles sont injectées dans un blastocyste, elles contribuent à la plupart (sinon tous) des tissus somatiques de l'hôte. Si elles sont transplantées dans un hôte adulte, les MAPC s'incorporent aux divers tissus de l'hôte et s'y différencient, entre autres, en cellules sanguines et en cellules hépatiques, pulmonaires et intestinales. Selon les auteurs de ce travail, publié dans la revue *Nature* en 2004, « étant donné que les MAPC



prolifèrent activement sans présenter de signes de sénescence ou de perte de leur potentiel de différenciation, elles peuvent constituer une source idéale pour la thérapie de maladies héréditaires ou dégénératives ». Malheureusement, ces expériences n'ont pas, jusqu'ici, été reproduites par d'autres laboratoires.

Il peut s'agir d'un cas rare de reprogrammation nucléaire due à des conditions particulières (encore que non précisément identifiées) de la culture, en quelque sorte d'un changement épigénétique (« épi-mutation ») de l'ADN ou de la chromatine susceptible de modifier le programme génétique des cellules à l'origine de ces lignées. D'une manière générale, bien que depuis le début du millénaire de très nombreux articles soient parus sur la plasticité des cellules souches provenant de divers tissus adultes, peu de ces résultats ont pu

Figure 2- Groupe de 17 vaches clonées à partir du même animal donneur. La vache donneuse est située tout à gauche de la photo. Les cellules ont été obtenues à partir d'une biopsie de peau de moins de 1 cm, prélevée sur cet animal à l'âge adulte. Les cellules dérivées de la biopsie après culture in vitro pendant 2 semaines ont été congelées dans plusieurs tubes et utilisées ensuite régulièrement pour la réalisation de 12 séries d'expériences 96 embryons transplantés au stade blastocyste dans autant de femelles porteuses ont donné naissance à 19 veaux dont 2 sont morts à la naissance. Les 17 autres se sont tous développés normalement.

être reproduits. Une prudence certaine quant aux conclusions qui en ont été tirées, prévaut donc actuellement. Des explications diverses telles que des fusions entre cellules souches injectées et cellules différenciées de l'hôte ont été avancées pour rendre compte de certains des résultats obtenus.

Il est vrai, cependant, que l'état différencié n'est pas aussi stable qu'on l'a cru pendant longtemps. Le docteur Elisabeth Dupin, de l'Institut d'embryologie cellulaire et moléculaire du Collège de France et du CNRS (présentement à l'Institut A. Fessart à Gif sur Yvette), a présenté des données indiscutables montrant que des cellules déjà différenciées provenant de la crête neurale telles que des mélanocytes, pouvaient produire des cellules gliales et des myofibroblastes si elles étaient induites à proliférer abondamment par une cytokine, l'endothéline 3. Ce facteur, qui exerce normalement un effet paracrine lors de la différenciation des cellules de la crête neurale, est donc capable de provoquer, chez ces cellules, une évolution qui les amène d'un état différencié à un état plus primitif. Cette évolution est donc inverse de celle qui est suivie au cours de l'ontogenèse.

Le docteur Ole Madsen, du Hagedorn Research Institute de Gentofte au Danemark, a retracé l'ontogenèse des cellules β productrices d'insuline du pancréas, en relation avec les cellules souches pancréatiques. Le diabète de type 1 est dû à la destruction immunologique de ces cellules et le problème de leur remplacement éventuel par thérapie cellulaire a stimulé de nombreux travaux sur l'origine de la différenciation de ces cellules. Il en est de même pour les cellules embryonnaires des somites qui sont à l'origine du muscle strié. Des tentatives ont déjà été réalisées, sans succès jusqu'à présent, pour traiter des patients atteints de divers types de myopathies par des cellules souches destinées à remplacer leurs fibres musculaires défaillantes. Le docteur Margaret Buckingham, de l'Institut Pasteur, a rapporté l'isolement d'une population génétiquement définie (car exprimant les gènes Pax⁷ et Pax³) de cellules souches myogéniques dans le mésoderme somitique et dont certains éléments restent indifférenciés pour constituer chez l'adulte les cellules satellites des fibres musculaires. Celles-ci sont les véritables cellules souches du muscle qui sont capables de réparer ce tissu en cas de traumatisme et d'en augmenter le volume si besoin est.

La thérapie cellulaire en pratique médicale aujourd'hui

Ce thème nous a donné l'occasion d'entendre un rapport d'étape présenté par le docteur Cavazzana-Calvo, de l'hôpital Necker, concernant la thérapie génique mise en œuvre pour traiter certaines formes de déficit immunitaire com-

binées sévères. Les résultats cliniques obtenus et les effets secondaires dus à la mutagenèse insertionnelle dérivée du traitement ont été discutés et laissent entrevoir un espoir d'application plus large de cette technique dans le futur.

Deux communications ont traité de la thérapie cellulaire dans le traitement de l'infarctus du myocarde, celle du professeur Philippe Ménasché, de l'hôpital Georges Pompidou, et celle du professeur Radovan Borojovic, de l'Institut des sciences biomédicales de l'université de Rio de Janeiro. Le premier rapportait une évaluation des traitements par injection intracardiaque de cultures de cellules satellites de muscles squelettiques du patient et l'autre de l'utilisation, dans le même but, de cellules mononucléées de moelle osseuse autologue. Dans l'un et l'autre cas, des améliorations de l'état de certains malades ont été constatées sans que les types cellulaires injectés n'aient acquis le phénotype de cardiomyocytes. Cependant, avec une plus longue expérience, les effets bénéfiques constatés dans un premier temps paraissent incertains. L'enthousiasme généré par les premiers essais doit aujourd'hui être relativisé à la lumière des essais randomisés récemment publiés.

La possibilité d'obtenir en culture des cardiomyocytes à partir de cellules ES humaines constitue une nouvelle piste à suivre pour continuer ces essais de thérapie cellulaire de l'infarctus du myocarde. Ces derniers ont, en tout état de cause, eu le grand intérêt de montrer que l'injection de cellules dans le myocarde est généralement bien tolérée et n'a pas eu d'effet adverse sur l'évolution de la maladie. Les effets bénéfiques observés sont probablement dus à des actions paracrines émanant des cellules injectées qui favoriseraient l'angiogenèse ou/et le recrutement de cellules souches endogènes du cœur qui, longtemps ignorées, paraissent bien exister même si ce n'est qu'en petit nombre.

L'un des objectifs initiaux de la thérapie cellulaire a été de traiter des maladies dégénératives pour lesquelles aucun traitement n'était jusque-là proposé.

Des tentatives ont été réalisées avec un certain succès chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Le docteur Evan Snyder, du Burnham Institute of Medical Research de la Jolla – Californie, a présenté une mise au point sur l'usage de cellules souches neurales pour réparer des traumatismes ou traiter des maladies neurodégénératives chez l'animal (souris et primates). Il ressort de ces expériences que les cellules souches neurales, qu'elles soient endogènes ou greffées, pourraient, dans le futur, constituer un espoir sérieux d'aide à la réparation de lésions du système nerveux central chez l'homme.

Dans cet ordre d'idées, la communication du docteur Raiman a apporté une note d'espoir quant à la perspective de réparer certaines lésions de la moelle épinière dans un futur pas trop éloigné. Des résultats spectaculaires ont en effet été obtenus par ce chercheur sur la souris. Des lésions traumatiques ayant interrompu le passage de l'influx ner-

veux chez cet animal ont été réparées par la greffe de cellules souches provenant de l'épithélium olfactif. Il s'agit de « cellules gliales engainantes » qui sont en réalité les cellules souches neurales assurant le renouvellement, tous les deux ou trois mois, des neurones olfactifs. Cette technologie sera prochainement mise à l'essai chez l'homme.

Le phénomène de régénération tissulaire observé dans virtuellement tous les organes du mammifère adulte, mis en évidence par la recherche systématique des cellules souches adultes dans tous les tissus au cours de ces dernières années, a entraîné un regain d'intérêt pour les organismes doués d'un pouvoir de régénération considérable comme les hydres, les planaires ou, plus proches de nous, les amphibiens urodèles. Une séance a donc été consacrée aux recherches modernes sur le curieux mécanisme biologique qui permet à certains organismes de s'affranchir de la reproduction sexuée pour se multiplier. L'hydre ou la planaire, par exemple segmentées en petits fragments, reconstituent, à partir de chacun de ceux-ci, une hydre ou une planaire entière. Comme les végétaux qui se bouturent, ces animaux peuvent se propager par une reproduction asexuée. Ceci leur est possible parce qu'ils renferment, en réserve, des cellules de type embryonnaire qui fonctionnent comme des cellules souches. Chez l'hydre, elles font partie du polype, c'est-à-dire du corps même de l'animal qui est soumis à un renouvellement constant de ses cellules. Chez la planaire, elles forment un « parenchyme » entre les organes et tissus fonctionnels et servent à les rajeunir en permanence. Chez la salamandre, un vertébré, donc un organisme beaucoup plus évolué, la section d'une patte ou de la queue, la résection de la mâchoire et même de l'œil conduisent à leur remplacement. Dans ce cas, ce sont les cellules différenciées qui se trouvent au niveau de la section qui se différencient, redeviennent pluripotentes, acquièrent des propriétés de cellules souches, reconstruisent la (es) partie(s) du corps manquante(s).

Ce phénomène de différenciation et de reprogrammation cellulaire rappelle les observations, nombreuses, quoique souvent non reproductibles dans l'état actuel de nos technologies, où des cellules des tissus de souris, déterminées dans leur devenir, peuvent changer de destinée à la suite de manipulations expérimentales, comme nous l'avons évoqué plus haut dans ce texte.

C'est pourquoi les recherches réalisées sur des organismes plus simples sont riches d'enseignements pour les biologistes. Un des aspects les plus étonnants de ces phénomènes de régénération consiste dans le fait que la partie de l'animal qui régénère correspond toujours (sauf cas tératologiques) exactement à celle qui a été enlevée. Il existe donc des signaux émanant de l'organisme amputé qui « instruisent » les cellules régénératives pluripotentes de ce qu'elles doivent reconstruire. Cette capacité, restée longtemps énigmatique, commence à recevoir une explication grâce au tra-

vail des professeurs Brigitte Gaillot, de l'université de Genève, Jeremy Brockes, de l'University College de Londres et du professeur Alejandro Sanchez Alvarado, de l'université d'Utah aux États-Unis, qui nous ont exposé leurs travaux récents sur ce sujet qui a retrouvé, après un siècle de sommeil dû à l'avènement de l'embryologie expérimentale puis de la génétique moléculaire, une nouvelle actualité.

En conclusion, depuis 1998 et la démonstration qu'il est possible d'obtenir des lignées « permanentes » de cellules souches pluripotentes qui demeurent euploïdes (dont la formule chromosomique reste normale) à partir de l'embryon humain, l'espoir de voir émerger une médecine régénérative a progressivement pris corps.

En 2002, lors du colloque de l'Académie sur « Cellules souches et thérapie cellulaire », les biologistes pensaient sans doute être plus près du but qu'ils ne l'étaient en réalité. Des progrès substantiels dans nos connaissances ont été réalisés depuis. On connaît de mieux en mieux les mécanismes cellulaires qui assurent l'homéostasie de nos propres tissus pendant toute la durée de la vie des individus. La recherche de cellules souches dans l'organisme adulte a révélé leur existence dans tous les tissus. Fait remarquable, ces recherches ont éclairé d'un jour nouveau l'origine des cellules cancéreuses qui, comme l'a montré le professeur I. Weissman, de l'université de Stanford aux États-Unis, sont vraisemblablement la cible des mutations qui conduisent à la transformation d'une cellule saine en une cellule maligne. Les recherches poursuivies pour tester cette hypothèse sont d'une importance capitale car si elle se confirme (ce qui est en bonne voie), elles conduiront à modifier le traitement du cancer en s'efforçant de le cibler

sur les *cellules souches du cancer* et non plus seulement sur les cellules qui se multiplient, comme c'est le cas actuellement. Si cette stratégie pouvait être mise en œuvre, un double avantage s'en suivrait : on éviterait de nuire à des tissus sains de l'organisme doués d'une activité prolifératrice intense (exemples : sang, peau, épithélium intestinal) et on frapperait le cancer à sa source avec de bien meilleures chances de l'éradiquer.

La thérapie cellulaire, qui est déjà en œuvre dans le traitement de certaines pathologies, est le but principal des recherches menées activement dans le monde sur ce sujet brûlant des cellules souches. Notons que ces recherches profitent aussi, d'une manière très importante, à nos connaissances en biologie fondamentale dans les domaines du fonctionnement de la cellule elle-même mais aussi des relations qu'entretiennent entre elles les différentes cellules d'un organisme. Celles-ci assurent *leur fonctionnement coordonné* et donc notre bonne santé ■

L'un des objectifs initiaux de la thérapie cellulaire a été de traiter des maladies dégénératives pour lesquelles aucun traitement n'était jusque-là proposé.



Par **Brigitte Galliot**

Maître d'enseignement et de recherche à la faculté des sciences de l'université de Genève, directeur du laboratoire « Mécanismes cellulaires et moléculaires de la régénération », département de Zoologie et biologie animale, présidente du « Swiss Stem Cell Network ».

L'hydre, un modèle de mémoire régénérative

L'hydre, un modèle exceptionnel pour sa plasticité développementale

Que sait faire une hydre à part manger et se déplacer ? Pas grand-chose, pourtant ses capacités biologiques sont exceptionnelles. Alors que chez la plupart des animaux, les programmes de développement s'éteignent progressivement et irrémédiablement avant la naissance, curieusement ce n'est pas le cas chez l'hydre, qui tout au long de sa vie conserve la possibilité d'un développement complet. En effet, dans des conditions favorables l'hydre bourgeonne chaque trois jours et, après amputation, régénère la partie manquante en quelques jours quel que soit son âge. Cette dernière découverte, réalisée par le genevois Abraham Trembley (*Mémoires pour servir à l'histoire d'un genre de polypes d'eau douce, à bras en forme de cornes*, 1744), correspond à la première description de la régénération animale complète, la régénération des pinces de homard ayant été rapportée par Réaumur peu auparavant. L'hydre fut un modèle largement utilisé au XX^e siècle. Précédant les expériences de Spemann sur *Xenopus*, Elena Browne découvrit le phénomène de l'induction, la greffe de tissus apicaux induisant la formation d'une deuxième tête sur l'hôte (1909). Plus récemment, la *réaggrégation* fut mise en évidence (1972), l'hydre étant capable de se reconstituer en quelques jours après dissociation complète. Enfin, le phylum des cnidaires ayant vraisemblablement divergé avant l'explosion précambrienne, l'hydre représente une version ancestrale des processus de différenciation et de développement présents chez les bilatéraux.

Une organisation cellulaire en perpétuel mouvement

L'hydre vit exclusivement sous forme de polype ; son corps est un tube, ouvert à son pôle apical d'un ori-

fice unique (bouche-anus), entouré d'un anneau de tentacules. Elle n'est constituée que de deux feuillets cellulaires, ectoderme et endoderme, séparés par une matrice extra-cellulaire, et formés de cellules myoépithéliales, glandulaires, neuronales (sensori-motrices, multipolaires), mécano-réceptrices urticantes (nématocytes). Toutes ces cellules, excepté les cellules myoépithéliales, partagent avec les gamètes, des cellules souches appelées *cellules interstitielles*. Tandis que les éponges filtrent passivement leur nourriture, l'hydre, qui est carnivore, immobilise ses proies en déchargeant le venin contenu dans ses nématocytes, et les ingère grâce à l'action coordonnée de ses tentacules sous le contrôle de son système nerveux apical.

La répartition des différents types cellulaires le long du corps résulte du mouvement constant des cellules (migration ou déplacement) vers l'une ou l'autre extrémité où elles se différencient. Les extrémités de l'animal sont donc riches en cellules différenciées mais pauvres en cellules souches alors que l'inverse est vrai pour la région centrale qui contient à tout moment un stock de cellules souches dont la fonction précise au cours des processus morphogénétiques demeure mal connue.

L'hydre à l'ère génomique

Les gènes de cnidaires identifiés ces dernières années ont montré leur étonnant degré de conservation avec ceux des bilatéraux, des vertébrés en particulier, les grandes voies de signalisation comme les voies wnt/wg, BMP/dpp, Hh/Gli, Notch, FGF étant présentes. Plus récemment, le séquençage du génome de l'hydre a été initié et celui d'EST a permis d'identifier 9 700

L'hydre bourgeonne chaque trois jours et, après amputation, régénère la partie manquante en quelques jours quel que soit son âge.

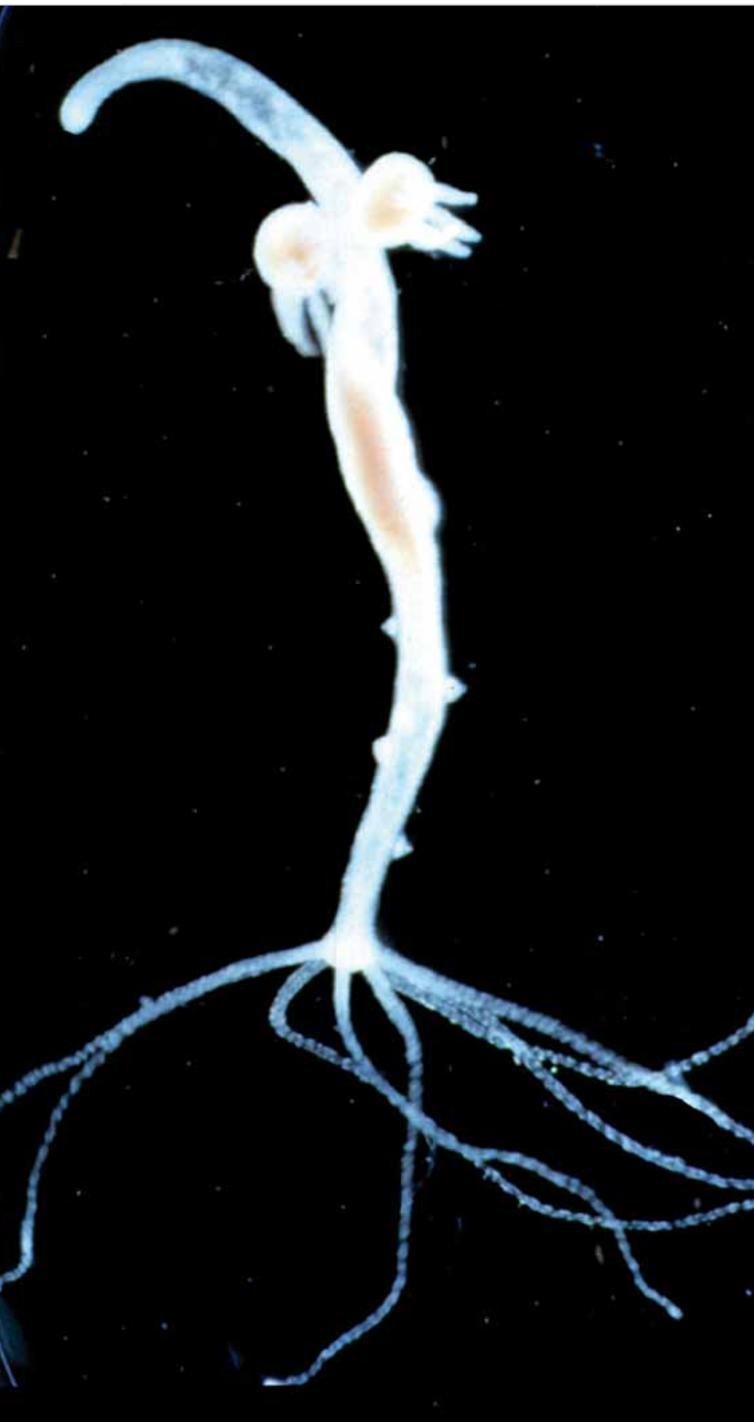


Figure 1 :
Hydre
sexuée et
bourgeon-
nante.

ADNc distincts sur un total estimé de 13000. En parallèle, plusieurs groupes ont obtenu l'expression de gènes rapporteurs après électroporation de polypes ou injection d'œufs, ouvrant la voie à l'analyse des séquences régulatrices, aux marquages cellulaires spécifiques et à l'hyperexpression de protéines régulatrices. Enfin, notre groupe a développé une méthode d'interférence à l'ARN, dérivée de celle appliquée chez le nématode et le planaire, par laquelle l'expression de gènes cibles est rendue silencieuse en nourrissant les hydres avec des bactéries produisant des ARN double-brins. Cette méthode efficace, progressive et dénuée d'effets secondaires significatifs, permet donc d'interroger la fonction spécifique des gènes dont l'expression est restreinte à certains stades de la régénération.

Comment survivre au stress de l'amputation ?

Cette question a été récemment éclairée chez l'hydre par l'analyse fonctionnelle du gène *Kazal1* codant pour un inhibiteur de protéases. Chez les mammifères, le gène homologue (*SPINK1/Spink3*) est fortement exprimé dans les cellules pancréatiques exocrines. Chez l'hydre, *Kazal1* est exprimé dans des cellules homologues, les cellules glandulaires, et hyperexprimé immédiatement après l'amputation au sein du bourgeon de régénération. Chez les hydres réprimées pour *Kazal1*, des vacuoles d'autodigestion apparaissent très rapidement dans les cellules glandulaires et les cellules digestives voisines, qui, en cas de répression prolongée, meurent massivement d'autophagie. Les hydres *Kazal1* (-) ne survivent pas au stress de l'amputation, démontrant la fonction cytoprotectrice essentielle jouée par *Kazal1*.

Chez les mammifères, l'inactivation de *SPINK1/Spink3* induit également une autophagie massive, responsable d'absence de croissance post-natale chez les souris homozygotes et de pancréatite chronique chez l'homme. De plus, en cas de stress pancréatique aigu, le gène *Spink3* est rapidement activé. Ainsi ce premier phénotype cellulaire induit par inactivation génique chez un cnidaire est conservé, qu'il s'agisse d'une hydre, d'une souris ou d'un homme. Les protéines *SPINKs* en prévenant une autophagie excessive, semblent occuper une fonction clé dans le programme d'autoprotection cellulaire. Renforcer ce programme pour accroître la survie cellulaire dans les tissus blessés pourrait donc promouvoir le potentiel régénératif de ces tissus.

Comment une région gastrique devient-elle un bourgeon de régénération ?

Comprendre le mode de réactivation du programme de développement après amputation nécessite tout d'abord d'identifier les cellules qui activent les cascades moléculaires impliquées dans ce processus. La transplantation du bourgeon de régénération sur un animal entier quelques heures après l'amputation a montré que ce greffon est capable d'induire la formation d'une deuxième tête ectopique. Ce greffon contient donc l'information nécessaire, strictement localisée au bourgeon et dénommée activité organisatrice. Absente avant l'amputation, elle apparaît en quelques heures, accompagnée d'une vague d'activation de gènes régulateurs (les gènes précoces) et d'un remodelage cellulaire complexe.

En effet, dans le bourgeon les cellules digestives perdent rapidement leur polarité épithéliale et se mettent à digérer les nombreux débris apoptotiques avoisinants, tandis que les cellules interstitielles précurseurs se divisent. De plus, l'amputation déclenche une intense migration cellulaire vers le bourgeon et le retour dans le cycle cellulaire des cellules souches interstitielles dans la région voi-

sine du bourgeon. La « dédifférenciation » localisée et très transitoire des cellules digestives s'accompagne d'une hyperphosphorylation du facteur de transcription *CREB* sous le contrôle de la kinase ribosomale S6 (*RSK*). Lorsque l'activité de cette kinase ou les gènes *RSK* et *CREB* sont inactivés, ce remodelage cellulaire n'a plus lieu et la régénération de la tête est inhibée. De façon surprenante, la régénération du pied dans ces conditions n'est pas altérée, prouvant qu'il s'agit d'un processus distinct, s'apparentant plus à de la réparation tissulaire qu'à un processus morphogénétique. Ainsi le circuit *MAPK/RSK/CREB* joue un rôle essentiel dans la plasticité des cellules myoépithéliales de l'endoderme qui exercent normalement une fonction digestive, mais adoptent transitoirement une fonction organisatrice.

La régénération de la tête avec ou sans contrôle neuronal ?

De façon surprenante, des hydres dépourvus de neurones sont capables de régénérer leur tête, d'où le rôle mineur donné aux neurones dans ce processus. Cependant une néo-neurogenèse massive est observée dès le deuxième jour, précédant la différenciation de la tête. Cette question a donc été reconsidérée chez les hydres de type sauvage en utilisant le gène à homéoboite *cnox-2* (homologue de *Gsx/Ind*) comme marqueur. En effet *cnox-2* est fortement exprimé dans les précurseurs des neurones apicaux de type multipolaire. Lorsque *cnox-2* est inactivé chez l'animal intact, le système nerveux apical apparaît d'abord fortement réduit et désorganisé, puis disparaît. Au cours de la régénération, les précur-

seurs neuronaux exprimant *cnox-2* sont détectés au moment où la néo-neurogenèse a lieu, tandis que l'inhibition de *cnox-2* réduit fortement cette néo-neurogenèse et retarde significativement la formation de la tête. De la même façon, les hydres mutantes dépourvues de neurones régénèrent beaucoup plus lentement et beaucoup moins efficacement. La néo-neurogenèse semi-tardive fait donc partie intégrante du processus régénératif « standard ». Par contre, en son absence, un programme de régénération alternatif, moins efficace et plus lent, semble prendre le relais.

La régénération, une forme de mémoire accessible à tous ?

De nombreuses espèces animales appartenant à divers phyla ont la capacité de régénérer des parties complexes du corps, capacité probablement perdue de façon répétée au cours de l'évolution. La recherche fondamentale effectuée sur des modèles qui régénèrent naturellement offre une perspective importante de compréhension de la biologie des cellules souches et de leur potentiel régénératif. Le modèle de l'hydre fournit un accès unique aux mécanismes intimes de la régénération animale. En effet, le programme standard de la régénération combine au stade précoce une apoptose ciblée, une « dédifférenciation » transitoire des cellules digestives, un retour dans le cycle mitotique des cellules souches, une migration vers le site d'amputation et à un stade plus tardif, une néo-neurogenèse. Or cette combinaison complexe d'évènements cellulaires bien définis dans le temps et dans l'espace s'avère être très plastique. En effet en l'absence de neurones, ou en cas de blocage du cycle cellulaire, l'hydre persiste à régénérer, certes avec moins d'efficacité mais tout de même avec succès. Plusieurs routes conduisent donc à la régénération de l'hydre et la fonction des cellules souches dans chacune de ces routes reste à définir.

La régénération apparaît dès lors comme la capacité à combiner certains processus cellulaires, combinaison adaptée aux types cellulaires disponibles au moment de l'amputation, aboutissant à la réactivation du programme de développement, ce dernier conduisant à la formation de la partie manquante, identique à celle qui a été amputée. L'étude de la régénération de l'hydre ne nous permettra sans doute pas de devenir immortels, mais elle pourrait expliquer comment un organisme conserve la mémoire de ses programmes de développement et la réactive à tout moment ■

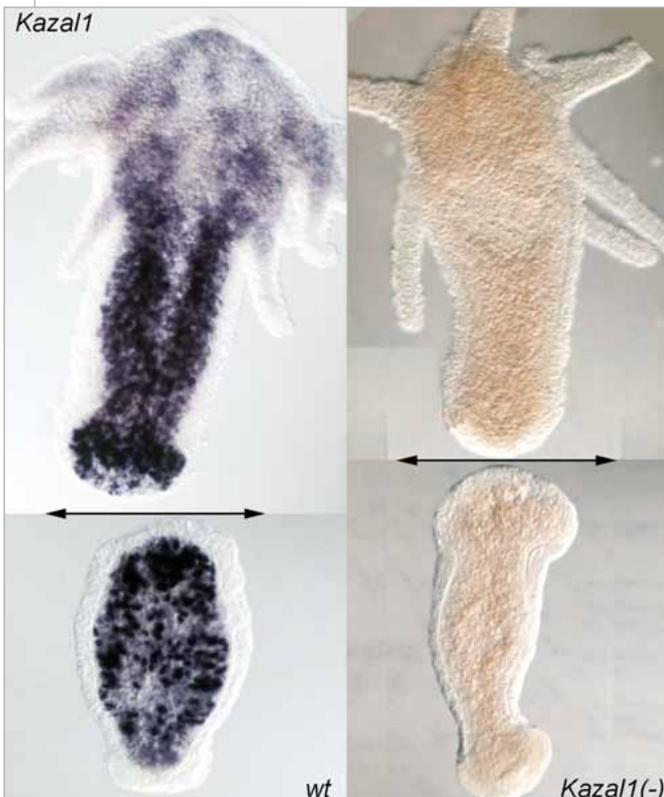


Figure 2 : Analyse de la fonction génétique par ARN interférence chez l'hydre. Ici hydres, 4 heures après la bissection régénérant la tête (moitiés inférieures) ou le pied (moitiés supérieures). L'expression massive dans les cellules glandulaires du gène *Kazal1* chez les animaux de type sauvage est essentielle pour protéger les cellules d'une autophagie massive après amputation. Cet effet est révélé chez les animaux nourris de façon répétée avec des bactéries produisant des ARN double brins et dont l'expression *Kazal* est abolie (à droite).



Par **Jean Claude Ameisen**
professeur d'immunologie à l'université
Paris 7, président du Comité d'éthique
de l'Inserm, membre du Comité
consultatif national d'éthique.

Les recherches sur les cellules souches connaissent actuellement une révolution. La découverte depuis une dizaine d'années de l'importance des capacités de renouvellement et de plasticité cellulaire répond, comme une image en miroir, à la découverte de l'importance des phénomènes d'autodestruction cellulaire. Et une vision plus dynamique du vivant, faite de déconstructions et de reconstructions permanentes, est en train d'émerger.

Qu'est-ce qu'une cellule souche ?

Cette question s'inscrit dans deux grands domaines de recherche. Le premier est celui de l'évolution du vivant : c'est parce que les organismes unicellulaires sont consti-

« La fin est l'endroit d'où nous partons... »

Des débuts, des moyens et des fins

Dans mon début est ma fin. [...]

Ce qui aurait pu être et ce qui a été

Evoquent une même fin, qui est toujours présente. [...]

Ce que nous nommons le début est souvent la fin [...]

La fin est l'endroit d'où nous partons.

T.S. Eliot. *Four Quartets*

tués de cellules souches, capables de se renouveler, qu'ils ont pu se propager durant 3 à 4 milliards d'années. L'émergence des organismes multicellulaires, il y a un milliard d'années, s'est accompagnée, notamment chez les animaux, d'une restriction progressive des capacités de renouvellement des cellules à mesure qu'elles construisent la complexité d'un corps. Mais on retrouve, dans nos cellules, au début du développement embryonnaire, les propriétés ancestrales des organismes unicellulaires qui nous ont, il y a longtemps, donné naissance. Le deuxième grand domaine est celui de l'épigénétique : une dimension essentielle de la complexité du vivant est la capacité des cellules d'utiliser leurs gènes de manières très différentes en fonction de leur environnement. Et l'émergence des organismes multicellulaires s'est accompagnée d'un accroissement progressif de ces capacités de diversification, donnant naissance, dans nos corps, à plus de 200 familles de cellules très différentes, bien que génétiquement identiques.

Quelles sont les frontières de la plasticité de nos cellules ?

Quelles sont les particularités de composition ou de structure moléculaire du cytoplasme d'un ovocyte qui lui permettent, lorsqu'il acquiert un noyau diploïde, de donner naissance à des cellules souches embryonnaires, alors qu'une cellule de la peau, possédant les mêmes gènes, en est spontanément incapable ?

L'importance de l'environnement est illustrée, à un autre niveau, par la notion de « niche ». La cellule souche participe à la formation et au maintien de sa « niche », et la « niche » participe à la formation et au maintien de la cellule souche. Cette notion apparemment si moderne de chaînes de causalités multidirectionnelles nous renvoie à

Pascal évoquant les « choses à la fois causantes et causées ». Les cellules souches embryonnaires sont celles qui possèdent spontanément, au cours de notre existence, les plus grandes capacités spontanées de renouvellement et de plasticité, et les problèmes éthiques que posent les recherches sur ces cellules sont liés à leurs modalités d'obtention et de prélèvement. En effet, l'initiation de ces recherches nécessite actuellement la destruction préalable d'embryons.

Il y a au moins deux contextes, très différents, dans lesquels ces recherches peuvent être entreprises.

La première approche se sert d'une fin comme d'un début : il s'agit de l'utilisation, à visée de recherche, de cellules isolées lors de la destruction d'un embryon surnuméraire, créé *in vitro* et non implanté, à la suite de l'abandon du projet parental. La nouvelle loi de bioéthique autorise cette procédure, à titre dérogatoire, pour une période de 5 ans, sous réserve que les parents aient donné leur consentement informé, qu'un autre couple n'ait pas fait de demande « d'adoption » de l'embryon, et que le projet de recherche ait été approuvé par l'Agence de biomédecine, selon plusieurs critères, notamment que le projet ait « des implications thérapeutiques importantes ». Mais lorsque l'on considère ces critères dans le contexte général de l'encadrement éthique des recherches sur les cellules isolées à partir d'un fœtus mort, d'un enfant mort ou d'un adulte mort, il semble qu'un statut exceptionnel a été accordé à un embryon mort, comme en témoigne l'obligation que les recherches aient (au moment où elles sont entreprises) « des implications thérapeutiques importantes ».

La deuxième approche se sert d'un début comme d'une fin : il s'agit de la création *in vitro* d'un embryon (par fécondation, ou par transfert nucléaire dans un ovocyte) dans le seul but de le détruire pour pouvoir utiliser ses cellules à visée de recherche. Cette approche est actuellement interdite et considérée comme un crime en France alors qu'elle est autorisée, et fait l'objet de financements

publics, dans certains pays européens comme en Angleterre. Quelles peuvent être les approches éthiques qui expliquent de telles différences ? Cette complexité a été illustrée par la position ambiguë de la France, refusant au niveau international une résolution de l'ONU qui visait à la création d'embryon à des fins de recherche, tout en interdisant cette pratique au niveau national.

« *On entre véritablement en éthique* » disait Paul Ricœur « *quand, à l'affirmation par soi de la liberté, s'ajoute la volonté que la liberté de l'autre soit* ». Dans un tel contexte, la question éthique devient : est-ce que la liberté d'autres est affectée par la création *in vitro* d'embryons à des fins de recherche ? En plus des patients et des fœtus (et même des embryons) malades qui pourraient un jour peut-être bénéficier des applications de telles recherches, il y a au moins deux catégories, radicalement différentes, d'autres qui peuvent être pris en considération. D'une part, l'embryon créé à des fins de recherches : est-ce qu'un stade si précoce de développement d'un être humain devrait être considéré comme une future personne ou comme une simple étape de différenciation cellulaire ? L'un des principaux arguments pour ne pas considérer un embryon (non implanté) comme un autre est l'absence d'émergence du système nerveux. Parce que l'arrêt de toute activité cérébrale détectable – la mort cérébrale – définit actuellement au niveau légal la mort d'une personne humaine, l'absence d'émergence d'un cerveau définirait l'absence d'une personne humaine. Mais un début pourrait-il être plus que la simple image en miroir d'une fin ? Une promesse plus que l'image inversée d'un regret ?

La création *in vitro* d'embryons à des fins de recherches requiert la participation d'une autre, la femme qui ferait don de ses ovocytes. Parce que le don d'ovocyte implique des risques potentiels pour la santé de la donneuse, les conditions de consentement libre et informé, et la possibilité même du don d'ovocyte à seule fin de recherche, devrait faire l'objet de réflexions et de débats approfondis. Mais des travaux récents chez l'animal suggèrent la possibilité que des ovocytes puissent être obtenus *in vitro* à partir de cellules souches embryonnaires. Est-ce qu'une telle généalogie cellulaire, créant *in vitro* des embryons à partir d'ovocytes obtenus à partir d'autres embryons (surnuméraires, détruits après abandon du projet parental) nous permettrait de dissocier encore plus ce qui relèverait d'un simple processus de différenciation cellulaire de ce qui relève des premières étapes de développement d'un futur être humain ?

Trois remarques pour conclure

Premièrement, la restriction par la loi des recherches sur les cellules souches embryonnaires à leurs seules « implications thérapeutiques » soulève à mon sens de nombreux problèmes éthiques, en conférant à ces recherches un statut dérogatoire et exceptionnel (celui d'une transgres-

sion) ; en établissant, comme trop souvent dans notre pays, une hiérarchie qui privilégie la recherche appliquée aux dépens de la recherche fondamentale ; et en liant implicitement l'acceptation de telles recherches par la société à une promesse irréaliste de bénéfice thérapeutique, sous forme de thérapie régénérative. Pourtant, par-delà toute application prévisible, cette recherche a pour objet d'explorer les mécanismes épigénétiques de plasticité, de renouvellement, de sénescence, et de mort cellulaire, la pathogenèse de nombreuses maladies, dont les maladies neurodégénératives et les cancers, et les mécanismes impliqués dans le vieillissement. Plutôt que de la considérer comme une branche spécifique de recherche visant à utiliser les cellules souches embryonnaires à titre de thérapie, ne faudrait-il pas plutôt la considérer comme une part essentielle d'une entreprise beaucoup plus vaste, dont le but est de comprendre ce qu'est une cellule souche, et comment on peut produire une cellule souche ?

Deuxièmement, si les avancées, souvent inattendues, de la recherche créent des problèmes éthiques en transformant soudain des impossibilités scientifiques en possibilités, et donc en obligations de choisir, on oublie souvent que d'autres avancées aussi inattendues de la recherche peuvent contribuer à résoudre ces problèmes éthiques en modifiant le champ des possibles. Il en sera peut-être ainsi de travaux, réalisés chez l'animal, et publiés en août 2006 dans *Cell* (126 : 663-676) : ils décrivent une différenciation *in vitro* de cellules somatiques adultes (des fibroblastes) en cellules souches embryonnaires pluripotentes – et ce directement, sans passer par aucune étape intermédiaire de construction d'un embryon.

Enfin, bien qu'une réflexion éthique concernant les recherches sur les cellules souches embryonnaires soit évidemment importante, nous devons l'inscrire dans le cadre d'une réflexion globale sur les problèmes éthiques majeurs qui se posent aujourd'hui dans le monde. À titre d'exemple, *la thérapie régénérative* en Chine ne pose pas actuellement le problème éthique d'une instrumentalisation de cellules souches embryonnaires, mais celui d'une instrumentalisation de personnes, les organes greffés étant quasi-exclusivement prélevés sur les – très nombreuses – personnes condamnées à mort par les autorités. Ainsi que l'affirme la récente Déclaration universelle de l'Unesco sur la bioéthique et les droits de l'homme, la bioéthique a pour premier but le soulagement de la souffrance humaine, le respect de la dignité humaine, et la promotion des droits de l'homme. N'oublions pas que les problèmes éthiques essentiels qui se posent aujourd'hui au niveau mondial ne concernent pas les stades les plus précoces de développement de futurs êtres humains, mais la mort prématurée et la souffrance d'enfants et d'adultes, dues à la famine, aux maladies infectieuses, aux massacres, aux traitements inhumains, au déni de santé, de liberté et de dignité. Telle est la fin dont il faudrait que nous partions, pour faire en sorte de l'empêcher d'advenir ■

Cellules souches du sang et du cerveau : de la pailleasse au patient

Entretien du **professeur Irving L. Weissman**¹

avec **Paul Caro**²

1. Stanford University

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

Comment avez-vous pu isoler des cellules souches à partir de la souris ?

J'ai commencé une recherche sur les cellules souches sans l'avoir vraiment voulu. J'étudiais la biologie du développement et les lignées des systèmes des cellules T et B en utilisant la souris. J'ai développé une méthode générale grâce à laquelle j'isolais des cellules en utilisant une machine, un trieur de cellules, et des anticorps monoclonaux que nous avions préparés. Nous travaillions sur les cellules du thymus d'une souris normale pour connaître leur développement. Cela marchait si bien que j'ai décidé de faire la même chose avec la production des lymphocytes B dans la moelle épinière. Alors, nous avons isolé de la moelle le clone d'une cellule du stroma qui permettait à d'autres cellules de la moelle de produire des colonies de lymphocytes B au stade initial de leur développement. Nous avons aussi trouvé des cellules dans la moelle qui pouvaient former une colonie clonale dans le thymus. À ma grande surprise les précurseurs clonaux des cellules B et T n'ont pas exprimé de marqueurs qui pouvaient indiquer qu'ils appartenaient aux lignées des cellules B ou T. Je dois dire que les expériences qui ont conduit aux essais dans le thymus ont été faites par deux post-docs français dans mon laboratoire : Françoise Lepault et Sophie Ezine qui toutes deux sont maintenant à Paris.

Quand nous avons su que les cellules qui peuvent être des précurseurs des cellules T ou B n'ont pas de marqueurs pour les cellules T ou B, nous avons rapidement fabriqué un certain nombre d'anticorps monoclonaux contre tous les types de cellules évoluées connus et nous

les avons associés à un marqueur fluorescent vert. À partir de ce moment, j'ai su que j'étais à la recherche des cellules souches. C'était juste l'affaire de tester tous les anticorps monoclonaux que je pouvais trouver ou faire. Nous avons fini par repérer une cellule sur 2000 dans la moelle qui pouvait conduire pratiquement à l'efficacité maximale, à tous les types de cellules du sang. Nous avons testé ces cellules dans des expériences de transplantation de moelle destinées à régénérer des souris irradiées avec des doses presque mortelles. Quand elles reçoivent 100 de nos cellules, elles récupèrent les niveaux normaux pour les cellules du sang en 25 jours après l'irradiation et quand nous les greffons avec 1000 ou même 5000 de nos cellules, le niveau normal des plaquettes et des granulocytes revient en 15 jours ou même 10, respectivement. Nous avons testé toutes leurs fonctions immunitaires et la capacité de former des cellules sanguines, et tout cela fonctionne à la perfection. Selon la définition des cellules souches : c'est une cellule unique qui, quand elle se divise, crée plus de cellules souches mais qui donne aussi naissance à des cellules filles capables de former toutes les différentes cellules sanguines. Si nous avons 100 cellules souches qui sont suffisantes pour sauver un animal et si nous greffons 101 cellules, la dernière associée à un marqueur spécifique, la cellule marquée, se retrouve dans la moelle épinière dans 20 % des cas selon nos expériences, et là, elle produit pour toute la vie de l'hôte 100 000 cellules souches qui donnent naissance à un milliard de cellules sanguines chaque jour et ceci durant toute la vie de l'animal. Les cellules souches ainsi produites peuvent être isolées et peuvent être transplantées vers une autre souris pour sa vie entière et ainsi de suite. Donc, il était évident que nous avions des cellules souches du sang pour la souris.



Irving L. Weissman était dans sa jeunesse fasciné par le personnage de Louis Pasteur.

Comment êtes-vous passé des souris à l'homme ?

L'étape suivante était l'homme. Nous avons fait des expériences qui peuvent être critiquées sur le plan éthique, mais elles ont été approuvées par notre administration locale. Nous avons découvert qu'il y avait une variété de souris qui était génétiquement immunodéficiente, une sévère immunodéficiance qui les empêche de construire une réponse immunitaire contre des cellules étrangères. Nous avons montré d'abord que nous pouvions transplanter dans ce type de souris n'importe quel type de tissu humain et qu'il n'était pas rejeté. Nous avons trouvé que des tissus humains du système immunitaire ou liés à la formation des os, provenant de fœtus, pouvaient être parfaitement transplantés dans ces souris et qu'ils y produisaient des cellules humaines, ces cellules pouvant être éliminées par irradiation. Quand nous avons injecté aux souris nos cellules souches, le sang du donneur était régénéré très rapidement. Dans les deux ans, nous avons préparé de nouveaux anticorps monoclonaux pour isoler les cellules souches humaines formant le sang. En chemin, nous avons créé une société :

SyStemix. La raison en était que chaque tentative pour faire des expériences à l'université demandait d'agrandir le laboratoire pour étudier beaucoup d'échantillons humains dans des conditions propres et stériles, et nous ne pouvions pas obtenir des fonds pour cela ! Mon associé post-doctoral à l'époque, Mike McCune, souhaitait utiliser la souris avec le système immunitaire humain pour savoir si le virus HIV pouvait causer le sida. Nous avons fait un test à Stanford et effectivement nous avons montré que les souris pouvaient être contaminées par le HIV. Mais, pour faire une expérience, il a fallu un an pour convaincre la bureaucratie locale ! Un groupe est venu vers nous et a proposé de nous financer pour créer une entreprise, de telle sorte qu'il n'y ait plus de bureaucratie. Alors, j'ai arrangé une réunion avec le président de l'université, Donald Kennedy, et le doyen de l'école de médecine, David Korn, et je leur ai présenté ce que j'étais en train de faire : j'ai proposé de séparer le travail fait à Stanford sur les cellules de souris du travail sur les cellules humaines et j'ai ajouté que c'était à eux de décider s'ils voulaient accorder des licences pour les brevets de l'université à la société, qu'ils pouvaient déci-

der des arrangements financiers, mais que de toute façon je ne serai pas impliqué. Comme précaution supplémentaire, j'ai demandé à mon chef de département d'établir un comité pour examiner une fois par an tous mes contrats et parler avec tout le personnel du laboratoire pour savoir si je les incitais à faire des recherches pour le bénéfice de la société. Au sein de l'entreprise, nous avons assez de personnel et d'argent pour travailler et cela nous a juste pris deux ans, comme je l'ai mentionné plus haut. Ils ont conduit trois essais sur l'homme avec les cellules souches hématopoïétiques. L'idée était d'isoler les cellules formant le sang d'un malade du cancer dans un état final du cancer du sein ou d'autres formes terminales de cette maladie, et de les obtenir débarrassées des cellules cancéreuses qui ont diffusées dans le sang et les os. Nous avons montré que cela était possible. SyStemix a alors conduit trois essais cliniques : l'un à Lyon avec le regretté Eric Archambaud, Thierry Philippe et Maurice Michallet, un autre dans le Nebraska et le troisième à Stanford sur le cancer du sein.

Alors que la société conduisait ces essais cliniques de 1996 à 1998, notre principal actionnaire était une société pharmaceutique suisse : Sandoz. En 1996, Sandoz a fusionné avec Ciba pour former Novartis. Nous avons conclu un accord pour travailler ensemble. Mais Novartis a fini par conclure qu'il s'agissait d'une activité de services. Nous avons pu les convaincre qu'une telle activité convenait bien à une petite entreprise de biotechnologie et ils ont accepté de transférer la technologie à une entreprise que j'ai fondée, qui s'appelle Celerant et qui s'occupe maintenant de tous ces essais cliniques. Ce sont de longs détours pour dire que si vous voulez transférer la recherche de la paillasse au malade vous devez avoir un contrôle sur ce qui se passe et construire des barrières pour être sûr que vous n'utilisez pas votre laboratoire universitaire à l'avantage de l'entreprise. C'est, je crois, ce que nous avons réussi à faire. Donald Kennedy a consacré un chapitre à cette histoire dans son livre « Academic Duty » qui raconte sa présidence à Stanford. Donc, quand nous avons su que nous étions capables d'isoler les cellules souches formant le sang, et que nous savions aussi, d'après nos expériences sur les souris, que, si l'on transfère une cellule souche du sang d'une souris dans une souris génétiquement différente, la souris réceptrice devient tolérante à tous les organes et tissus du donneur de cellule souche, y compris pour les cellules souches d'autres tissus, je souhaitai trouver d'autres cellules souches en commençant par celles du cerveau.

Qu'avez-vous fait avec les cellules souches du cerveau ?

Avec deux personnes, Fred Gage et David Anderson, j'ai fondé une société nommée « StemCells incorpora-

ted ». Nous n'avions pas d'argent et c'était une société virtuelle, nous avons seulement des méthodes pour isoler les cellules souches et nous savions nous y prendre. Lors de la recherche de capitaux nous avons rencontré une entreprise, CytoTherapeutics, qui avait de l'argent. Comme les fondateurs aimaient cette société, nous avons fusionné, mais cela nous a pris plusieurs années pour développer une stratégie. Dans les deux ans, une équipe conduite par Nobuko Uchida et Ann Tsukamoto de StemCells a trouvé des cellules souches dans le cerveau humain. Les cellules souches du cerveau ont été testées d'abord sur des souris immunodéficientes. Nous avons trouvé rapidement que ces cellules pouvaient arrêter la progression d'une maladie génétique mortelle pour l'homme et la souris : la maladie de Batten (*neuronal ceroid lipofuscinosis*), qui fait partie d'un ensemble de maladies dues à l'absence d'un unique enzyme. Ces maladies à déficiences enzymatiques et dégénérescence neuronale sont très rares, à peu près 10 000 cas en Europe, autant aux États-Unis. Les premiers essais cliniques commencent en décembre 2006 dans l'Oregon. Ce sera un événement important : les premières cellules souches du cerveau transplantées dans le cerveau d'enfants à des stades de la maladie de Batten allant du moyen au terminal. La maladie progresse lentement mais pour les enfants qui l'ont il n'y a pas de thérapie, il n'y a pas d'espoir ...

On a trouvé que les cellules souches du cerveau pouvaient réparer chez la souris l'équivalent d'une atteinte à la colonne vertébrale dans des cas où la moelle épinière n'est pas entièrement sectionnée. Nobuko Uchida, travaillant avec Aileen Anderson et Bryan Cummings au Centre Christopher Reeves de l'université de Californie Irvine, a injecté des cellules souches du cerveau au dessus et en dessous de la lésion et après deux semaines elles ont réparé beaucoup de la myéline perdue à la suite de la faiblesse de l'alimentation sanguine après l'accident et la souris a retrouvé l'usage de ses membres arrière. Après 18 semaines, ils donnent un produit à la souris qui tue les cellules humaines mais n'affecte pas les cellules de la souris, laquelle se retrouve, de nouveau, paralysée ! Par conséquent, les cellules humaines greffées doivent rester en place pour protéger la moelle épinière. Nous espérons faire des essais cliniques l'année prochaine.

J'ai survolé dans cet entretien ce qui s'est fait depuis les années 1980. Avec l'isolement des cellules souches du sang et du cerveau, nous entrons dans l'époque des essais de thérapies cliniques et avec l'apparition de ces cellules, et celles d'autres cellules souches spécifiques à certains organes, nous pouvons espérer lancer une médecine régénérative mais je dois vous avertir que nous n'en sommes encore qu'au tout début de ces techniques ... ■



Par **Christian J. Bordé**
Correspondant de l'Académie
des sciences, membre de
l'Académie des technologies

La réforme du système d'unités

Allons-nous vers une redéfinition des unités de base à partir des seules constantes fondamentales ?

Introduction : de la Révolution à Max Planck

Le système métrique est né sous la Révolution française avec l'idée-force de mettre en place un système d'unités universel, accessible à tous les peuples de tous les temps. La dimension de la Terre, les propriétés de l'eau apparaissaient alors comme une base universelle mais sont vite dénoncées par Maxwell comme moins universelles que les propriétés des molécules elles-mêmes. L'étape suivante est franchie par Johnstone-Stoney puis par Planck qui montrent qu'on peut aller encore plus loin et fonder un système d'unités uniquement sur un jeu de constantes fondamentales issues de la physique théorique. Il en résulte un long divorce entre les exigences pratiques de la métrologie instrumentale et le rêve des physiciens théoriciens. Un remariage est-il possible ? Il semble que cela le soit aujourd'hui grâce à un ensemble de découvertes récentes et de nouvelles technologies : mesures de longueur par laser, effet Josephson, effet Hall quantique, atomes froids, interférométrie atomique, mesures de fréquences optiques, horloges optiques... Il existe donc à nouveau une tendance forte à rattacher les unités de base à des constantes fondamentales et le débat est ouvert quant à la pertinence, l'opportunité et la formulation de nouvelles définitions.

Dès le début de cette aventure, l'Académie des sciences a joué un rôle moteur essentiel dans l'évolution des idées et la mise en place du système métrique. Ceci lui a valu une reconnaissance indiscutée et indisputée, mais aussi une responsabilité historique vis-à-vis de ce domaine : la présidence de la Conférence générale des poids et mesures (CGPM) est attribuée au président en exercice de l'Académie des sciences de Paris (Article 4 de la Convention du mètre signée en 1875). Aujourd'hui encore

un groupe de travail de l'Académie réfléchit sur ces questions et a fait des recommandations appréciées par la communauté internationale de métrologie.

État actuel et évolution du système international d'unités, le SI

Le système international SI (11^e CGPM, 1960) comporte sept unités de base qui sont toutes plus ou moins mises en cause par l'évolution en question :

- le mètre a déjà été redéfini à partir de la seconde et de la vitesse de la lumière ;
- le kilogramme, défini aujourd'hui par un artefact de platine iridié, pourrait être redéfini à relativement court terme à partir de la constante de Planck ;
- les unités électriques ont déjà pris leur indépendance vis-à-vis de l'ampère du SI en retenant pour les constantes de Josephson et de von Klitzing des valeurs conventionnelles ;
- le kelvin implique l'utilisation du point triple de l'eau, alors qu'il serait bien plus satisfaisant de fixer la constante de Boltzmann ;
- la candela n'est qu'une unité dérivée de flux énergétique ;
- la mole (ajoutée au SI par la 14^e CGPM en 1971) est définie à partir de la masse de l'atome de carbone par un nombre sans dimension, le nombre d'Avogadro, celui-ci devrait être mieux déterminé pour permettre une alternative à la redéfinition de l'unité de masse, dans laquelle il serait fixé ;
- la seconde pourrait à plus long terme être mieux définie à partir d'une horloge optique, par exemple à hydrogène atomique, ce qui permettrait de la relier à la constante de Rydberg et, peut-être un jour, à la masse de l'électron.

On a donc un ensemble disparate de définitions accumulées au fil des années sans cohérence globale. Le lien direct entre la définition d'une unité de base à partir d'une constante fondamentale, sa mise en œuvre pratique et une découverte scientifique majeure est bien illustré dans le cas du mètre et de sa redéfinition à partir des progrès technologiques des sources laser. C'est l'archétype d'une démarche qui peut servir de modèle à une redéfinition des autres unités.

L'exemple du mètre

Le mètre est l'exemple le plus connu d'une unité de base pour laquelle une nouvelle définition s'est imposée à partir d'une constante fondamentale, la vitesse de la lumière dans le vide c , ceci grâce aux progrès de la physique dans la deuxième moitié du XX^e siècle.

Les coordonnées d'espace et de temps sont reliées naturellement par les transformations de Lorentz dans le cadre conceptuel de la théorie de la relativité, et la vitesse de la lumière intervient comme facteur de conversion dans ces transformations de symétrie. Elle n'a pu servir à redéfinir l'unité de longueur à partir de l'unité de temps que parce que l'optique moderne a permis de la mesurer avec une incertitude relative inférieure à celle des meilleures mesures de longueurs, mais aussi parce que les mêmes techniques permettent aujourd'hui de réaliser la nouvelle définition du mètre de façon pratique et quotidienne. C'est la technique interférométrique qui permet de passer de la longueur nanométrique qu'est la longueur d'onde liée à une transition atomique, à une longueur macroscopique à l'échelle du mètre.

Cette évolution avait été initiée en 1960 lorsque le mètre avait été redéfini à partir de la radiation fournie par la lampe à Krypton. La découverte des lasers, en 1959, a permis de poursuivre résolument dans cette direction. C'est surtout l'apparition des méthodes de spectroscopie sous-Doppler et, en particulier, la spectroscopie d'absorption saturée, en 1969, qui ont fait des lasers des sources de fréquence optique stable et reproductible. L'autre révolution a été la technique des diodes MIM (métal-isolant-métal) qui a permis de mesurer la fréquence de ces sources lumineuses directement à partir de l'horloge à césium. Partant de là, la vitesse de la lumière a pu être mesurée avec une incertitude suffisamment faible et la CGPM de 1983 en a fixé la valeur, rattachant ainsi le mètre à la seconde. Ceci implique toute une procédure de mise en pratique de la définition à partir de longueurs d'ondes de lasers asservis sur des raies atomiques et moléculaires recommandées.

Pour généraliser cette démarche, essayons de voir de quelles constantes fondamentales nous disposons pour les autres unités.

Les constantes fondamentales dimensionnées et non dimensionnées et leur place dans la physique d'aujourd'hui

Les constantes fondamentales dont il s'agit sont issues des grandes théories de la physique moderne : relativité, mécanique quantique, mécanique statistique, théorie des champs, théorie des cordes... Elles sont donc tributaires de nos modèles et de nos représentations du monde physique.

Quel jeu de constantes fondamentales doit-on finalement choisir ? Celles-ci appartiennent à deux catégories bien distinctes. D'une part, ce qu'on peut appeler des constantes de conversion. Elles servent à relier entre elles des grandeurs jugées *a priori* de nature différente mais dont on a fini par s'apercevoir qu'elles recouvraient la même réalité physique. Un exemple bien connu est l'équivalence entre chaleur et travail qui a conduit à l'équivalent mécanique de la calorie : 4,18 joules par calorie. Ces constantes ont la dimension du rapport des unités qu'elles relient. On pourra fixer la constante correspondante et réduire le nombre d'unités indépendantes. Plusieurs constantes jouent ce rôle sans ambiguïté : c'était le cas de la vitesse de la lumière et c'est aussi le cas de la constante de Planck et de la constante de Boltzmann, comme nous le verrons. Dans d'autres cas, nous aurons un choix à faire entre plusieurs constantes de même nature : ce sera le cas de la charge électrique par exemple. D'autre part, la nature nous impose la valeur de rapports sans dimension ; ce sont, par exemple, les constantes de couplage liées aux interactions fondamentales. La plus connue est la constante de structure fine α qui décrit le couplage de la matière avec le champ électromagnétique. La valeur de ces constantes n'est pas négociable et reste donc indépendante du système d'unités. C'est une contrainte qu'il faudra prendre en compte dans nos choix.

Le kilogramme et la mole : détermination du nombre d'Avogadro par la sphère de silicium

Depuis 1889 (1^{ère} CGPM) l'unité de masse est la masse du prototype international, cylindre de platine iridié appelé \mathfrak{K} et conservé dans un caveau du Pavillon de Breteuil en compagnie de six témoins. À la suite des trois intercomparaisons effectuées en 1889, 1946/53 et 1989/92, tout le monde s'accorde aujourd'hui pour accepter l'idée que la masse du kilogramme étalon, invariable par définition, a en fait dérivé de plusieurs dizaines de microgrammes (c'est-à-dire quelques 10^{-8} en valeur relative). Cette situation où ce sont les électrons et autres particules élémentaires de l'univers qui ont une masse variable dans le temps et non pas le morceau de métal du caveau de Sèvres est embarrassante. Tous les efforts doivent donc être menés pour le remplacer dans son rôle de définition (recommandation de la 21^e CGPM).

Il serait bien plus satisfaisant de partir de la masse d'une particule microscopique (électron ou atome) *a priori* parfaitement reproductible et de remonter à l'échelle macroscopique. Mais si les masses se comparent très bien entre elles à l'échelle macroscopique ou à l'échelle atomique, toute la difficulté réside dans le raccordement de ces deux échelles.

Pour faire ce lien, il faut en effet réaliser un objet dont le nombre d'atomes soit connu et dont la masse puisse être comparée à celle du kilogramme étalon. Ceci revient à déterminer le nombre d'Avogadro N_A qui définit la mole. La mole est une quantité d'objets microscopiques définie comme un nombre conventionnel d'entités identiques. Ce nombre sans dimension a été choisi arbitrairement égal au nombre d'atomes, supposés isolés, au repos et dans leur état fondamental, contenus dans 0,012 kg de carbone 12. C'est donc, à un facteur numérique 0,012 près, le rapport sans dimension de la masse du kilogramme étalon à la masse de l'atome de carbone. La constante d'Avogadro N_A désigne généralement ce même nombre rapporté à une mole et elle est exprimée en mol⁻¹. Ce nombre et cette constante ne sont ni plus ni moins qu'une autre façon d'exprimer la masse de l'atome de carbone ou son douzième, qui est l'unité de masse atomique unifiée m_u .

Il existe un programme international pour la détermination du nombre d'Avogadro à partir de la connaissance d'une sphère de silicium sous tous ses « angles » (carac-

téristiques physiques de dimension, masse, volume de la maille, composition isotopique, état de surface, etc. (voir l'encadré). Ce programme a rencontré et déjà surmonté de nombreuses difficultés et pourrait un jour aboutir à une détermination du nombre d'Avogadro avec une exactitude compatible avec une redéfinition du kilogramme. Celui-ci serait alors défini, en fixant le nombre d'Avogadro, à partir de la masse d'une particule élémentaire, de préférence celle de l'électron.

La notion de masse à partir du temps propre : relativité et mécanique quantique

En fait, la notion de masse ne se réduit pas à celle de quantité de matière et, redéfinir l'unité de masse à partir de la masse d'une particule élémentaire de référence, va certainement dans la direction souhaitée mais ne permet pas de faire passer le rasoir d'Occam et de réduire le nombre d'unités indépendantes. Or, il est possible, comme dans le cas du mètre, de relier l'unité de masse à l'unité de temps. En effet, la théorie de la relativité nous permet d'interpréter la masse m d'un objet comme son énergie interne, donnée par la fameuse relation $E = mc^2$. De plus, Louis de Broglie dans sa célèbre Note de 1923 nous enseigne que cette énergie peut être associée au temps propre τ de l'objet pour donner la phase d'une oscillation interne. Le produit $mc^2\tau$ de ces deux quantités est une action, qui doit donc être rapportée à une action élémentaire, la constante de Planck h , pour donner la phase sans dimension de cette onde $mc^2\tau/h$. En d'autres termes la quantité mc^2/h est une fréquence que nous désignerons par fréquence de de Broglie-Compton (dBC).

Cette fréquence est mesurable directement dans le cas de particules microscopiques telles que les atomes ou les molécules par les techniques modernes d'interférométrie atomique dans lesquelles on fait précisément interférer les ondes de de Broglie entre elles. Cette mesure se fait aujourd'hui avec une incertitude relative inférieure à 10⁻⁸. Partant de là, on peut par simple multiplication par le nombre d'Avogadro N_A remonter à la fréquence de de Broglie-Compton du kilogramme :

$$\nu_{\text{dBC}} = \frac{M_{\text{K}} c^2}{h} = 1000 N_A \left(\frac{m_u c^2}{h} \right)$$

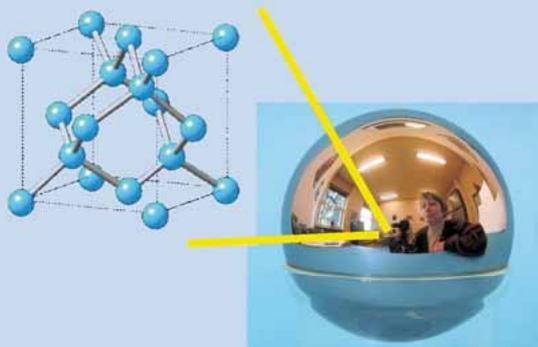
et relier ainsi l'unité de masse à celle de temps. L'unité de masse serait alors définie en fixant cette fréquence, ce qui revient à fixer la constante de Planck. C'est la recommandation qui a été faite par le groupe de travail de l'Académie des sciences au CIPM en 2005.

Nous allons voir qu'il existe une façon plus directe de mesurer cette fréquence qui passe par les avancées spectaculaires de la métrologie électrique quantique que nous allons donc d'abord rappeler.

La constante d'Avogadro

A partir d'un monocristal de silicium purifié par la méthode de la zone flottante, on a fabriqué par polissage plusieurs sphères quasi parfaites ~kg (défauts inférieurs à quelques dizaines de nanomètres), puis on a déterminé grâce à la spectrométrie de masse et aux techniques d'interférométries X et optique de grande précision :

- la taille de la maille (d_{220}) : a ;
- la densité : $\rho = V/m$;
- la masse molaire : M .



La maille de cristal cubique comportant 8 atomes on a ainsi pu déterminer la constante d'Avogadro par la formule : $N_A = 8M/(\rho a^3) = 6.022\ 1353\ (18) \times 10^{23}\ \text{mol}^{-1}$

La métrologie électrique quantique : effet Josephson et effet Hall quantique

Les unités électriques ont connu deux révolutions quantiques à la fin du siècle dernier avec l'effet Josephson, qui permet de réaliser le volt, et l'effet Hall quantique, qui permet de réaliser l'ohm (voir l'encadré sur la métrologie électrique quantique).

Avant le mètre, l'ampère est historiquement le premier exemple d'une unité définie à partir d'une constante fondamentale, la perméabilité magnétique μ_0 du vide (9^e CGPM 1948). La combinaison de ces deux définitions fixe donc l'ensemble des propriétés de propagation des ondes électromagnétiques dans le vide : vitesse c et impédance $Z_0 = \mu_0 c$. Notons qu'en fixant la constante de Planck, on fixerait aussi une charge électrique, la charge de Planck donnée par :

$$q_p = \sqrt{2h/Z_0}$$

Dans la pratique, les reproductibilités des effets Josephson et Hall quantique (respectivement 10^{-10} et 10^{-9} en valeur relative) sont à un niveau tel que les mesures électriques utilisent aujourd'hui ces effets sans autre raccordement à la définition de l'ampère. Si la constante de Planck était fixée, la tentation serait donc grande pour les électriciens de fixer la charge de l'électron plutôt que la charge de Planck, avec l'arrière-pensée de fixer ainsi les constantes de Josephson et de von Klitzing. Malheureusement les expressions théoriques simples qui relient ces deux constantes à e et h ne sont quant à elles pas encore validées avec une exactitude suffisante (seulement 2×10^{-7} pour K_J et 3×10^{-8} pour R_K en valeur relative) même si on a pu montrer leur universalité à un niveau bien meilleur. Indépendamment des arguments théoriques forts qui sous-tendent ces formules, il est indispensable de s'assurer que des corrections éventuelles sont suffisamment faibles pour que ces deux effets constituent une réalisation fiable des constantes $2e/h$ et h/e^2 .

La métrologie électrique quantique

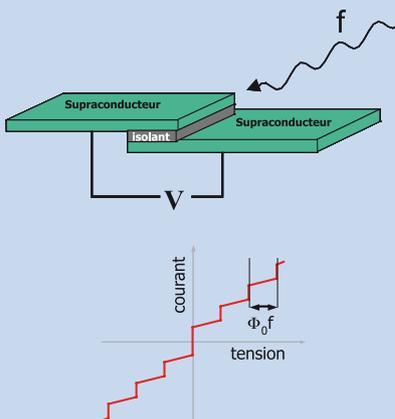
• l'effet Josephson

L'effet Josephson (prix Nobel 1973) utilise la jonction constituée par une très mince couche isolante prise en sandwich entre deux plaques supraconductrices. Lorsque cette jonction est irradiée par une onde électromagnétique de fréquence f , sa caractéristique courant-tension présente des paliers de tension liés à la fréquence f par une simple relation de proportionnalité dans laquelle n est un entier caractérisant chaque palier :

$$V = nK_J^{-1} f$$

La constante de Josephson K_J est donnée avec une excellente approximation par $2e/h$.

La charge $2e$ est celle des paires de Cooper (électrons appariés) qui peuvent franchir la jonction par effet tunnel. L'effet est de nature topologique ($\phi_0 = h/2e$ est un quantum de flux) d'où son caractère universel, indépendant des détails de réalisation de la jonction et vérifié à 10^{-10} .



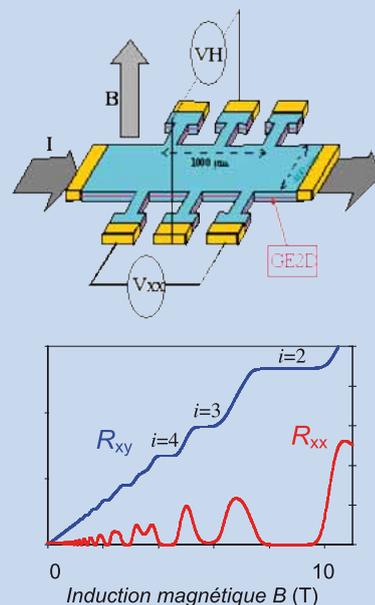
La métrologie électrique quantique

• l'effet Hall quantique

Lorsqu'un gaz bidimensionnel d'électrons dans un matériau semi-conducteur est soumis à un fort champ magnétique, on observe que la résistance transverse (résistance de Hall) de l'échantillon présente des paliers quantifiés par l'entier i et la résistance de von Klitzing (prix Nobel 1985) R_K , alors que la résistance longitudinale s'annule :

$$R_H = \frac{R_K}{i}$$

Ici encore l'effet a une nature topologique universelle et il est protégé par l'anomalie chirale introduite par Schwinger, ce qui laisse supposer que R_K est donné par h/e^2 avec une excellente approximation.



Dans le cas de l'effet Hall quantique, une telle vérification est possible car le rapport de l'impédance du vide Z_0 à h/e^2 expression supposée de R_K n'est autre que le double de la constante de structure fine α sans dimension. L'impédance du vide peut être réalisée au moyen d'un condensateur calculable (Thompson-Lampard) et la comparaison de Z_0/R_K avec la valeur de 2α obtenue par interférométrie atomique se situe actuellement au niveau de quelques 10^{-8} , incertitude susceptible d'être améliorée prochainement au-delà de 10^{-8} . Dans le cas de l'effet Josephson, la limitation provient de la connaissance insuffisante du rapport gyromagnétique du proton. Heureusement deux autres vérifications seront possibles avec le triangle métrologique et la balance du watt. De fait, la métrologie électrique quantique est en train de connaître une troisième révolution avec l'effet tunnel à un électron (Single Electron Tunnelling, SET) permettant de compter les électrons un par un. La loi d'Ohm devient alors une égalité entre fréquences : une différence de potentiel est exprimée comme une fréquence Josephson, un courant comme un nombre d'électrons par seconde et les résistances électriques rapportées à la résistance de von Klitzing sont sans dimension (voir l'encadré).

La fermeture du triangle métrologique permettra de vérifier la cohérence des réalisations quantiques et des théories qui relient K_J et R_K aux constantes fondamentales de

la physique. Elle est réalisée actuellement au niveau de quelques 10^{-7} mais on espère bien pousser cette limite dans l'avenir au niveau de 10^{-8} . La métrologie électrique est donc en pleine évolution. Dans l'avenir, elle occupera une position clé pour tout le reste de la métrologie en particulier grâce au kilogramme « électrique ».

Le kilogramme électrique et la balance du watt

Dans l'hypothèse où les formules donnant K_J et R_K sont considérées comme valides, la combinaison des effets Josephson et Hall quantique permet de produire une puissance électrique proportionnelle à la constante de Planck (voir l'encadré) :

$$UI = (h/2e)^2 / (h/e^2) f_1 f_2 = \frac{h}{4} f_1 f_2$$

Ceci a ouvert la voie à une autre méthode de mesure de la fréquence de de Broglie-Compton du kilogramme, celle du kilogramme « électrique ». Ce kilogramme « électrique » est né avec la balance du watt (voir l'encadré), suggérée par Kibble en 1975, qui, en une étape (version cryogénique du BIPM) ou deux étapes, effectue la comparaison directe entre un watt mécanique, réalisé par le déplacement d'une masse dans le champ gravitationnel de la Terre et le watt électrique, réalisé par la combinaison des effets Josephson et Hall quantique. Cette méthode, mise en œuvre il y a plus de 20 ans aux États-Unis et en Angleterre, a démontré qu'elle était capable d'atteindre un niveau d'incertitude relative compatible avec celui du kilogramme actuel à savoir quelques 10^{-8} . Deux nouvelles réalisations sont en cours de montage et d'évaluation, l'une en Suisse, l'autre encore plus récente en France. D'autres programmes suivront très probablement. Selon toute vraisemblance, cet effort débouchera dans peu d'années sur la possibilité de suivre l'évolution du kilogramme actuel et, dans un deuxième temps, sur la redéfinition de ce kilogramme en fixant sa fréquence de de Broglie-Compton. Malheureusement, aujourd'hui, la fréquence ainsi mesurée diffère de celle donnée par le produit du nombre d'Avogadro par la fréquence de de Broglie-Compton de l'unité de masse atomique déterminée par interférométrie atomique

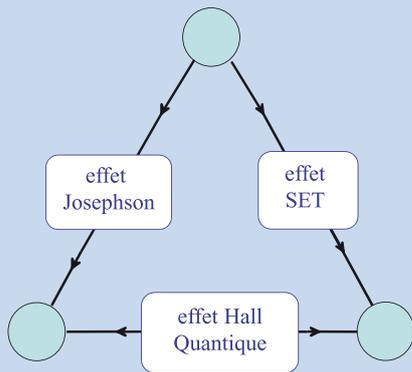
$$1000 \mathcal{N}_A \left(\frac{m_u e^2}{h} \right)$$

par une quantité très supérieure aux incertitudes affichées par les deux méthodes : 1.3×10^{-6} . Les soupçons portent sur la composition isotopique du silicium utilisé pour la détermination du nombre d'Avogadro. Une nouvelle détermination avec du silicium très enrichi est en cours et rien ne pourra bouger tant que l'origine de ce désaccord ne sera pas identifiée.

La métrologie électrique quantique

• le triangle métrologique :

Celui-ci est la réalisation quantique de la loi d'Ohm

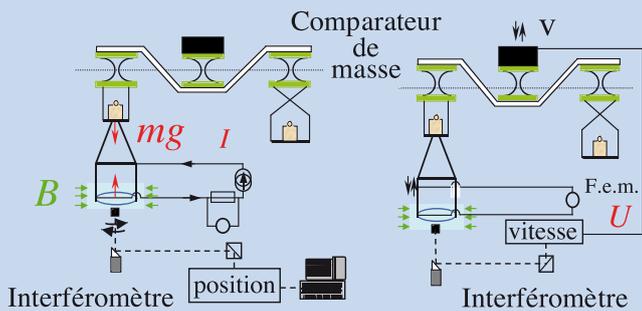


Si les trois effets font effectivement intervenir les mêmes constantes e et h , dans les trois formules

$$U = \frac{h}{2e} f \quad I = ef' \quad \frac{R}{R_K} = \frac{e^2}{h} R$$

on doit vérifier que $U = RI$ conduit bien à une égalité entre fréquences $f = 2(R/R_K)f'$.

La balance du watt



Dans sa version classique la balance du watt fait intervenir deux étapes. Dans la première, le poids du kilogramme dans le champ de pesanteur g est équilibré par la force de Laplace que subit une bobine parcourue par un courant et placée dans un champ magnétique. Le courant I est mesuré par la combinaison des effets Josephson et Hall quantique. Dans un deuxième temps la même bobine est déplacée à vitesse constante v dans le même champ magnétique et la force électromotrice induite U est mesurée grâce à l'effet Josephson. Dans ces conditions, les propriétés de la bobine et du champ sont communes aux deux modes et la formule finale exprimant une égalité entre puissances électrique et mécanique

$$mgv = U I$$

ne fait plus intervenir que des temps et des fréquences pour l'expression de la fréquence de de Broglie-Compton du kilogramme

$$\nu_{\text{DBC}} = \frac{M_{\text{kg}} c^2}{h} = \frac{1}{4} \frac{f_1 f_2 \omega T^2}{\varphi(v/c)}$$

Les fréquences Josephson sont f_1 et f_2 . La vitesse v est mesurée par interférométrie optique et l'accélération de la pesanteur g par un interféromètre atomique (déphasage φ) utilisant des impulsions laser de pulsation ω , séparées par un intervalle temporel T .

La constante de Boltzmann et l'unité de température

La mécanique statistique nous permet de passer des probabilités à l'entropie grâce à une autre constante fondamentale dimensionnée, la constante de Boltzmann k_B . Actuellement, l'échelle des températures est arbitrairement définie par le point triple de l'eau, phénomène certes naturel mais néanmoins très éloigné des constantes fondamentales.

Par analogie avec le cas de la constante de Planck, il paraît naturel de proposer de fixer la constante de Boltzmann k_B . En effet, il y a une analogie profonde entre les deux « S » de la physique, que sont l'action et l'entropie.

Les variables conjuguées de l'énergie correspondantes sont le temps et l'inverse de la température avec les deux constantes fondamentales associées que sont le quantum d'action h et le quantum d'information k_B . Celles-ci interviennent toutes deux en mécanique quantique statistique par leur rapport k_B/h . Plusieurs méthodes de mesure de la constante de Boltzmann k_B , en particulier acoustique (propagation du son dans un gaz) et optique (mesure de largeur Doppler), sont actuellement à l'étude. Elles permettent d'espérer une incertitude suffisamment faible (de l'ordre de 10^{-6}) pour envisager à terme une nouvelle définition du kelvin à partir de la constante de Boltzmann. Sur le principe, cette redéfinition ne semble pas rencontrer d'opposition et pourrait se faire dès que l'exactitude requise sera au rendez-vous.

Et l'unité de temps ? Vers un système totalement unifié ?

La mesure du temps est à la pointe de la métrologie : l'exactitude des horloges atomiques gagne un facteur 10 tous les dix ans. Leur incertitude est meilleure que 10^{-15} aujourd'hui. Grâce à ce très haut niveau d'exactitude, elle tire vers le haut les autres mesures, qui se ramènent le plus souvent à une mesure de temps ou de fréquence. Elle s'enracine dans la physique atomique la plus avancée (atomes froids) et a aussi des applications au quotidien, en particulier pour les systèmes satellitaires globaux de navigation tels que le GPS. Les équipes du SYRTE, à l'Observatoire de Paris, et du Laboratoire Kastler-Brossel ont fait œuvre de pionnier dans l'utilisation des atomes froids pour la réalisation d'horloges sous forme de fontaines atomiques. Parmi les révolutions récentes, citons les horloges optiques qui, associées aux peignes de fréquence fournis par les lasers femtosecondes (J.L. Hall et T. Haensch, prix Nobel 2005), permettront de compter mieux et plus vite et ont de bonnes chances de supplanter les horloges micro-ondes à l'avenir. La compétition reste acharnée entre les atomes neutres (en vol libre ou confinés dans un réseau de lumière pour bénéficier de l'effet Lamb-Dicke) et les ions piégés. Finalement quel sera le rôle du spatial pour comparer les horloges et distribuer le temps ? L'utilisation des horloges sur Terre sera forcément limitée au niveau de 10^{-17} dans l'avenir par la méconnaissance du potentiel de gravitation terrestre. Il faudra alors disposer d'une horloge de référence en orbite. Qui seront les maîtres du temps dans l'avenir ?

Les futures redéfinitions possibles de la seconde constituent un débat ouvert. Y aura-t-il pour la seconde comme pour le mètre une définition universelle assortie d'une mise en pratique et de réalisations secondaires ? Ceci pose, comme pour le mètre, le problème de la variation possible des constantes fondamentales qui affecterait différemment les différentes transitions retenues. Le rubidium a des avantages sur le césium, liés à ses propriétés

collisionnelles et la transition hyperfine du rubidium vient d'ailleurs d'être recommandée par le CCTF (*Comité consultatif pour le temps et les fréquences*) comme représentation secondaire de l'unité de temps. De son côté, l'hydrogène séduit beaucoup de physiciens métrologues qui aimeraient bien fonder la définition de l'unité de temps sur sa transition 1s-2s. Cette transition a fait l'objet d'intercomparaisons spectaculaires (à 10^{-14}) avec la fontaine à césium froid. On pourrait aussi utiliser une combinaison appropriée de fréquences optiques permettant d'isoler au mieux la constante de Rydberg des corrections variées (ce qui se fait aujourd'hui à presque 10^{-12} , grâce aux travaux des groupes de F. Biraben à Paris et de T. Haensch à Garching). Il faudrait donc pousser les calculs du spectre de l'hydrogène le plus loin possible, tout en ayant conscience de l'écart (plusieurs ordres de grandeur) qui sépare pour longtemps la théorie de l'expérience. Enfin, entre la constante de Rydberg et la masse m_e de l'électron, nous retrouvons la constante de structure fine, qui n'est pour l'heure connue qu'à $0,7 \times 10^{-9}$ près (par mesure du moment magnétique anormal de l'électron). On voit que la route est encore longue pour rattacher formellement l'unité de temps à une constante fondamentale, mais il faut prendre conscience du lien implicite qui existe déjà entre la définition de l'unité de temps et ces constantes fondamentales.

Conclusions

Ceci complète notre tour d'horizon rapide sur les unités de base et sur leur relation aux constantes fondamentales. On assiste à l'émergence d'une nouvelle métrologie où la mécanique quantique joue un rôle de plus en plus important. On a clairement une compétition entre deux schémas pour la définition de l'unité de masse : dans le premier de ces schémas, la constante de Planck est fixée et la balance du watt permet la mesure commode des masses ; dans le deuxième, le nombre d'Avogadro est déterminé et fixé et l'unité de masse est définie à partir d'une masse élémentaire telle que celle de l'électron. Dans ce cas, cependant, la réalisation pratique d'une masse macroscopique passe toujours par la réalisation d'un objet macroscopique dont on connaît le nombre d'entités microscopiques. Le premier point de vue est le plus souhaitable sur les plans conceptuel, théorique et même pratique, même si la formulation de la définition de l'unité de masse est plus difficilement accessible pour le grand public. Il faudra de toute façon que les deux voies vers la constante de Planck soient réconciliées.

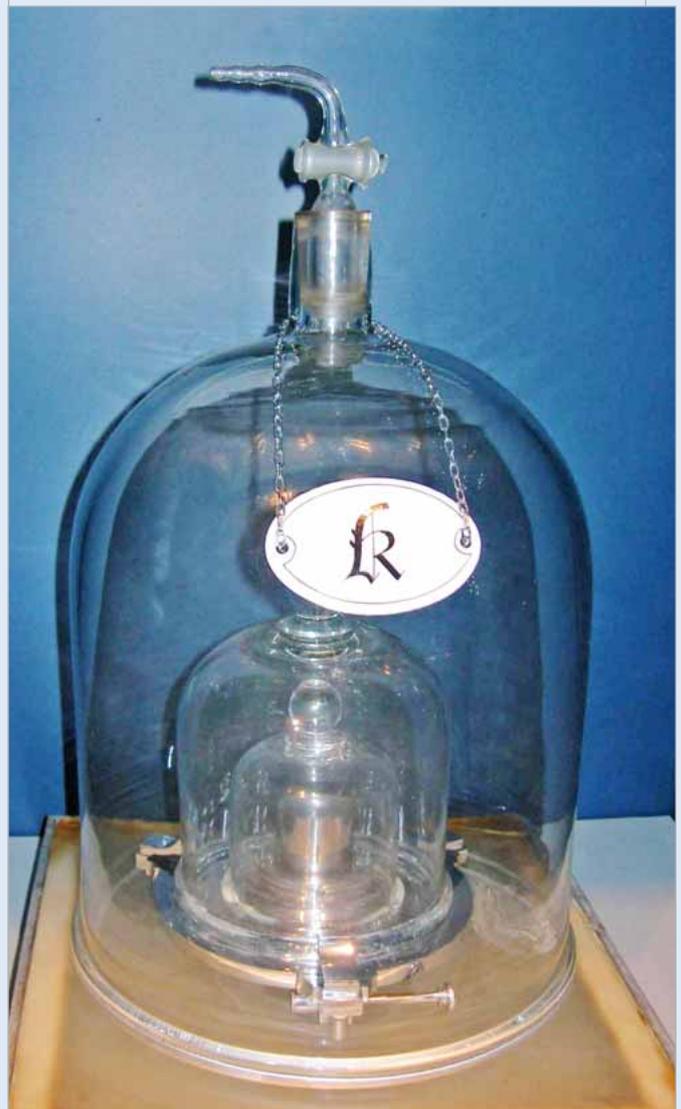
En ce qui concerne les unités électriques, faut-il fixer la charge du positron e ou bien la charge de Planck q_p ? Le rapport de ces deux charges étant la racine carrée de la constante de structure fine, l'incertitude correspondante se trouvera reportée sur la charge qui n'aura pas été fixée. Des arguments inspirés par les théories récentes des cordes et une formulation plus simple de l'invariance

de jauge poussent vers le premier choix. La prudence vis-à-vis des formules donnant K_J et R_K plaide pour le second choix, qui revient à conserver l'impédance du vide fixée comme c'est le cas actuellement.

Enfin, dans l'hypothèse où l'unité de masse serait redéfinie en fixant la constante de Planck, la mole pourrait être redéfinie indépendamment du kilogramme en fixant le nombre d'Avogadro. Mais ne devrait-on pas plutôt conserver une masse molaire exacte pour le carbone 12 ? Toute la communauté scientifique est actuellement sollicitée pour éclairer ces différents choix avec l'objectif de préparer cette réforme pour la CGPM de 2011 ■

Références

- Métrologie fondamentale, C.R. Physique **5**, 789-931 (2004).
- The fundamental constants of physics, precision measurements and the base units of the SI, Phil. Trans. Roy. Soc. **363**, 2097-2327 (2005).
- CPEM 2006 round table discussion "Proposed changes to the SI", Metrologia **43**, 583-587 (2006).



L'épidémiologie humaine

Conditions de son développement en France et rôle des mathématiques

Rapport RST
n°23

Sous la direction de Alain-Jacques Valleron

Éditions EDP Sciences

Si la France peut se targuer d'avoir été un berceau de l'épidémiologie, l'analyse objective des effectifs des chercheurs et des laboratoires montre qu'elle est actuellement sous-dimensionnée par rapport aux pays comparables. Pourtant, la demande en épidémiologie, aussi bien scientifique que sociale, grandit sans cesse. Comment faire face, qualitativement et quantitativement, à cette demande ? C'est pour répondre à cette question que l'Académie des sciences a suscité ce rapport sur l'épidémiologie humaine, dans lequel les conditions matérielles et institutionnelles de son développement sont examinées,

Après une vue d'ensemble sur la définition, l'historique et l'état actuel de cette discipline, cet ouvrage s'attache à en décrire les méthodes. Il montre que l'épidémiologie moderne s'appuie depuis longtemps sur la statistique, mais aussi que, récemment, on assiste à une forte implication de nouveaux champs des mathématiques, notamment calcul des probabilités, analyse numérique, théorie des systèmes complexes, et modélisation en général, qui ouvrent de nouvelles possibilités d'applications. L'explosion actuelle des systèmes d'information touchant à la santé, construits dans d'autres buts que la recherche, notamment la gestion, et la possibilité de construire de nouveaux systèmes d'observation épidémiologique puissants sont analysés en tant que nouvelles opportunités pour la recherche.

Le rapport décrit le lien de l'épidémiologie avec la biologie, mais aussi l'importance des sciences humaines et sociales, indispensables pour découvrir les facteurs de risques sociaux ou comportementaux.

Il examine le rôle de l'épidémiologie en tant que science support de la décision médicale et de la santé publique.

Enfin, le rapport énonce les progrès nécessaires à accomplir dans l'enseignement, le besoin d'ouverture de l'épidémiologie aux étudiants, enseignants et chercheurs des disciplines non médicales et il suggère des recommandations organisationnelles ■

Les eaux continentales

Rapport RST
n°25

Sous la direction de Ghislain de Marsily

Éditions EDP Sciences

Ce rapport apporte un éclairage sur les difficultés que nos sociétés sont susceptibles de rencontrer dans le domaine de l'eau, à court, moyen et long terme, en France et dans le reste du monde.

Les difficultés envisagées concernent les insécurités ou crises liées au manque d'eau, aux excès d'eau et à la détérioration de la qualité de l'eau et des écosystèmes aquatiques. L'analyse de ces difficultés potentielles, dont tout le monde pressent que les conséquences pourraient être dramatiques, l'analyse de leur probabilité d'occurrence et de leur échelonnement dans le temps, ont pour objet de tenter, par l'action, de les prévenir, ou, si elles survenaient, d'en amoindrir les effets.

Deux causes principales de ces difficultés sont mises en avant :

- l'effet des changements démographiques, qui vont vraisemblablement faire croître la population de 6 à 9 milliards d'être humains d'ici 2050 et faire passer le taux d'urbanisation de 50 % à 80 %. La question de l'eau - production alimentaire, adduction d'eau potable et assainissement - y est centrale ;
- l'effet des changements climatiques liés aux émissions de gaz à effet de serre, qui auront une incidence progressive sur les situations moyennes, mais agiront aussi sur les événements extrêmes (crues, sécheresse) dont les fréquences sont susceptibles de varier notablement.

Le rapport aborde les problèmes de ressources en eau, de production alimentaire, d'écosystèmes, de qualité de l'eau et de risques d'inondation. Ces questions sont examinées selon six grands thèmes : bilan besoins-ressources à l'échelle mondiale et alimentation ; gestion des eaux à l'échelle régionale des bassins versants ; l'eau à l'échelle locale des grandes mégapoles ; écosystèmes aquatiques ; eau et santé ; eau et climat.

Le rapport formule enfin des recommandations, tant sur les actions publiques préventives à mener, à caractère réglementaire ou économique, que sur les actions de recherche ou acquisitions de connaissances nouvelles à programmer ■

La fusion nucléaire

de la recherche fondamentale à la production d'énergie ?

Rapport RST
n°26

Sous la direction de Guy Laval

Éditions EDP Sciences

La production d'énergie est au cœur des préoccupations de tous les États. Depuis quelques dizaines d'années, les énergies fossiles, qui sont les plus consommées, affectent le climat en émettant des gaz à effet de serre, et les variations anthropiques qui en résultent paraissent insupportables.

Le monde scientifique se trouve face à un énorme défi : soit permettre à tous d'accéder à l'énergie selon les modalités existantes, soit inventer un nouveau mode de production énergétique indispensable au développement.

Si l'énergie issue de la fission d'éléments lourds est maîtrisée depuis un demi-siècle tant au plan militaire que civil, il en va très différemment de l'énergie issue de la fusion des éléments légers (hydrogène, deutérium et tritium). En effet, cette fusion ne peut intervenir qu'à des températures très élevées, ce qui pose des problèmes inédits. Les recherches ont permis de réaliser la fusion pendant quelques secondes, établissant que la méthode est possible. L'isolement des volumes où se produit la fusion se fait selon deux voies : la voie du confinement magnétique, dont les réacteurs Tokamaks existants ont montré la faisabilité, et la voie du confinement inertiel, dont le principe a été vérifié, mais toutes ces expériences consomment jusqu'à présent plus d'énergie qu'elles n'en produisent.

Même si la faisabilité de la fusion est chose établie, son exploitation routinière reste encore très éloignée. L'importance des travaux dans chacune de ces voies implique une coopération internationale qui s'est orga-

nisée autour du confinement magnétique : Iter et IFMIF associent la Communauté européenne, le Japon, les États-Unis, la Chine, la Russie, la Corée et l'Inde.

Il n'est pas du rôle de l'Académie des sciences de dégager le poids relatif que les États doivent consacrer aux énergies renouvelables, aux économies d'énergie et aux travaux scientifiques prospectifs, mais il est raisonnable d'aborder cette question de la fusion en tant que telle. C'est pourquoi ce rapport en présente les caractéristiques essentielles en faisant le point sur les connaissances scientifiques et techniques acquises et sur les pistes des recherches à entreprendre avant de pouvoir construire des usines productrices d'énergie.

Cet ouvrage a regroupé des spécialistes engagés dans les travaux les plus théoriques et dans les expériences, tant de confinement magnétique que de confinement inertiel. L'Académie a souhaité en outre présenter les conséquences immédiates, pour la France, de son association avec les partenaires d'Iter ■



Jean Bernard, né le 26 mai 1907 à Paris, élu Membre de l'Académie le 20 mars 1972 dans la section de médecine et chirurgie (devenue en 1976 section de biologie humaine et sciences médicales), Membre de l'Académie française, est décédé à Paris le 17 avril 2006.

Illustre médecin hématologiste, sans cesse préoccupé des plus grandes misères humaines, Jean Bernard a marqué la communauté scientifique par son rayonnement exceptionnel.

Très tôt attiré par la recherche, Jean Bernard réalise dès son internat des études sur la toxicité médullaire de divers agents. Après la guerre, qui le vit s'engager activement dans la Résistance, il sera l'un des tout premiers à promouvoir la recherche médicale française, hautement tributaire des difficultés économiques de cette époque. Ainsi naîtra la fameuse école hématologique de Jean Bernard, qui va s'entourer de chercheurs de grand talent, médecins ou fondamentalistes, et saura leur offrir les moyens de travail appropriés au sein de l'Institut qu'il a créé à l'hôpital Saint-Louis. Et c'est pour déve-

lopper la part des crédits privés dans la recherche qu'il sera l'un des créateurs de la Fondation pour la Recherche médicale.

Grâce à la diversité de ses collaborateurs, il pourra inspirer et animer un grand nombre de travaux majeurs touchant plusieurs domaines de l'hématologie. Les leucémies aiguës, alors constamment mortelles, ont représenté l'un de ses principaux sujets d'étude. C'est d'abord l'étonnante rémission, temporaire mais encourageante, après exsanguino-transfusion. C'est surtout la mise au point progressive de combinaisons chimiothérapeutiques qui va, pas à pas, transformer le pronostic de cette redoutable maladie en permettant actuellement la guérison de près de 90 % des leucémies aiguës lymphoblastiques, forme la plus commune. Autre hémopathie maligne, la maladie de Hodgkin verra son pronostic révolutionné par la modification des modalités de son traitement radiothérapeutique, les timides irradiations faisant place à des doses plus fortes de rayonnement. Le nom de Jean Bernard demeure aussi attaché à la découverte d'une maladie hémorragique congénitale, la dystrophie thrombocytaire hémorragipare, connue dans le monde entier comme « syndrome de Bernard-Soulier » et d'un grand intérêt pour la compréhension de la physiopathologie de l'hémostase. C'est avec Jacques Ruffié l'avènement d'une discipline originale, l'hématologie géographique, qui examine les caractéristiques de populations en tant que telles et les conditions de leur environnement ; elle est donc à la fois « ethnique et péristasique » ainsi que l'a écrit Jean Bernard. C'est également au sein de son Institut que Jean Dausset mènera les magnifiques travaux d'immunologie qui lui vaudront le prix Nobel.

Mais Jean Bernard n'était pas que ce grand hématologiste. Pédagogue prodigieusement doué, il enseignait avec une telle clarté que les étudiants n'auraient manqué ses cours à aucun prix. Au près des malades, son enseignement clinique était accompagné d'une exceptionnelle humanité : par son écoute, par sa bienveillance, il savait mieux que tout autre rassurer et encourager ; il représentait ainsi un exemple inoubliable pour les jeunes médecins. Hanté par l'ignorance et servi par un style remarquablement concis, Jean Bernard s'était efforcé par ses ouvrages d'apporter au grand public des éclaircissements sur la pensée médicale, les progrès à attendre, les illusions à perdre. Enfin, l'expérience et la sagesse de Jean Bernard l'ont tout naturellement conduit à présider le premier Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, où il sut admirablement, par ses dons d'arbitre, concilier des points de vue initialement très divergents.

On ne saurait mieux définir l'œuvre de Jean Bernard qu'en rappelant l'épithète célèbre qu'il aimait citer : « toute la médecine est amour ».

Dominique Meyer



Guy Ourisson, né le 26 mars 1926 à Boulogne-Billancourt, élu Membre de l'Académie le 23 novembre 1981 dans la section de Chimie, président honoraire de l'université Louis Pasteur, est décédé à Strasbourg, le 3 novembre 2006. Chimiste de renommée mondiale, il a profondément marqué la chimie française. Homme aux multiples initiatives, il a lancé des recherches sur des thèmes très variés tels que chimie des substances naturelles, allergologie, géochimie organique, chimie membranaire et prébiotique. Il a contribué de façon déterminante au développement de la recherche chimique en France, en particulier comme fondateur du Groupe d'études de chimie organique et de la Fondation nationale Alfred Kastler, ainsi que par son activité au sein d'organismes nationaux et ses relations avec l'industrie. Avec Guy Ourisson disparaît un chimiste de premier plan par son œuvre personnelle, un mentor pour ses nombreux collaborateurs de tous horizons et un homme d'action au service de tous.

L'œuvre de Guy Ourisson

Après des études à l'École normale supérieure et la préparation de l'agrégation de sciences physiques (1946-1950), Guy Ourisson soutient deux thèses déjà dans le domaine des terpènes, cette classe de substances naturelles qui l'accompagnera tout au long de sa carrière : un Ph. D. en 1952 à l'université de Harvard et un doctorat ès sciences physiques en 1954 à la Sorbonne. En 1955, il est nommé Professeur à l'âge de 29 ans à l'université de Strasbourg, ville à laquelle il est resté fidèle. En 1995, il est devenu professeur émérite tout en conti-

nuant à partager son savoir et son expérience jusqu'à son décès.

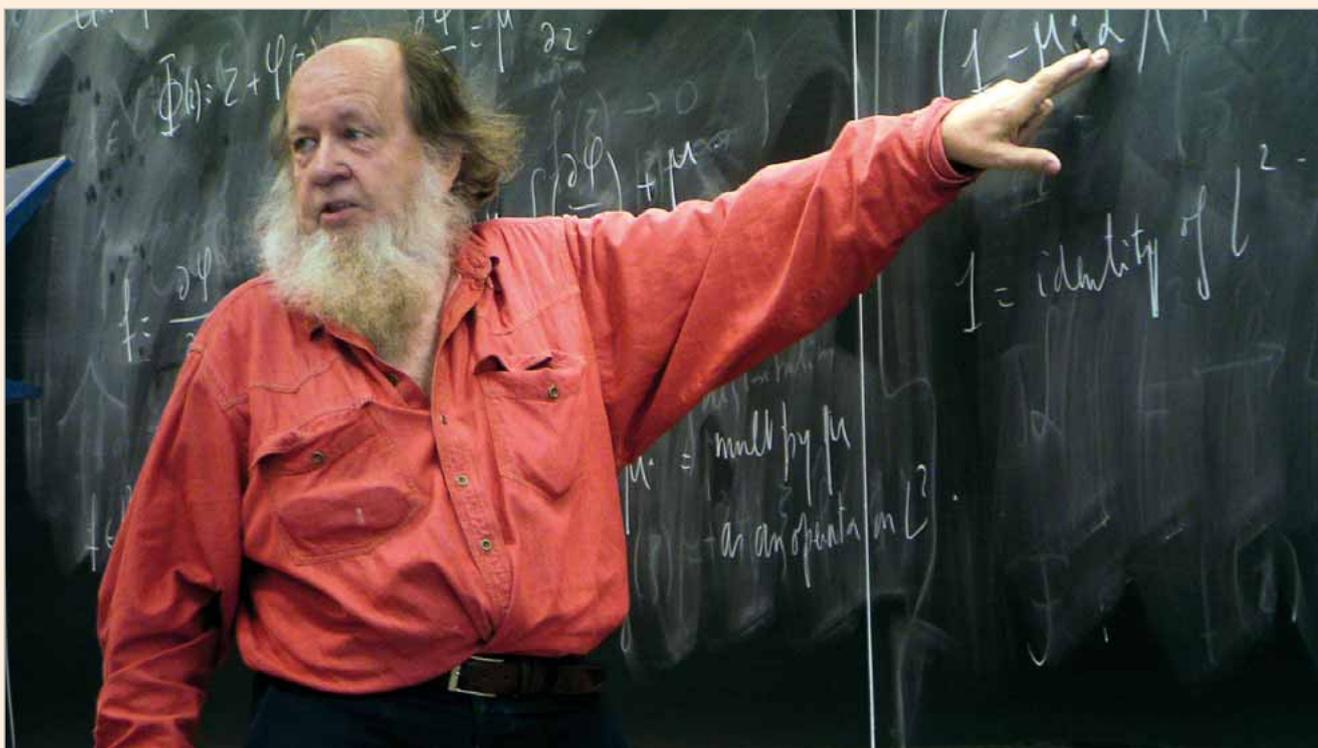
Parmi les chimistes organiciens, il a occupé une place exceptionnelle. Dès le début de sa carrière, son activité ne s'est pas limitée à un seul domaine. À partir de la chimie des substances naturelles, il a forgé un outil destiné à résoudre des problèmes biologiques et des processus en géochimie organique. Il était convaincu que la solution de nombreux problèmes ne pouvait être trouvée que dans la conjonction de plusieurs disciplines scientifiques. Il en est résulté une riche production et quelques joyaux : le cycloarténol comme précurseur des stéroïdes chez les végétaux, les triterpénoïdes de série hopane comme fossiles moléculaires d'une classe négligée de lipides bactériens, l'évolution moléculaire des biomembranes et de la chimie prébiotique des isoprénoïdes. En presque cinquante ans d'activité, il a formé plus d'une centaine de doctorants, accueilli dans son laboratoire environ 180 collaborateurs d'une quarantaine de nationalités qui ont porté le rayonnement de son école à travers le monde.

Il n'est donc pas étonnant que ses activités scientifiques aient été reconnues par de hautes distinctions et vingt-cinq prix scientifiques d'organismes français et étrangers. Il était Docteur Honoris Causa de l'École polytechnique fédérale de Zurich et membre de douze académies nationales, membre d'honneur des sociétés chimiques de Belgique et de Suisse et membre de la Royal Society.

Guy Ourisson a fait preuve d'une activité infatigable. La liste des responsabilités qu'il a assurées est trop longue pour être citée de façon exhaustive. Il a fondé le Groupe d'études de chimie organique (GECO, 1959) sur le modèle des "Gordon Conferences". Toujours en accord avec une science sans frontières, il a fondé la Fondation nationale Alfred Kastler pour améliorer l'accueil des chercheurs étrangers en France et en a été le président. Il a été éditeur régional pour *Tetrahedron Letters* pendant de longues années (1967-2003) avec plus de dix mille manuscrits édités. À partir de 1955 et jusqu'à sa disparition, il a été consultant pour de nombreuses entreprises françaises et étrangères. En 1971, il a été l'un des fondateurs de l'université Louis Pasteur de Strasbourg, dont il a été le premier président (1971-1976). Il a assuré en 1981-1982 les fonctions de directeur général des enseignements supérieurs au ministère de l'Éducation nationale et de 1985 à 1989 celles de directeur de l'Institut de chimie des substances naturelles (CNRS, Gif sur Yvette). Et finalement, en 1998-1999 il a été vice-président, puis en 2000-2001 président de l'Académie des sciences.

Pouvoir être utile aux autres a été un leitmotiv tout au long de sa vie. C'est ce qui lui a valu le respect, l'admiration et l'affection de tous ceux qui l'ont approché.

Michel Rohmer



Adrien Douady, né le 25 septembre 1935, élu correspondant de l'Académie le 3 mars 1997, section de mathématique, professeur émérite à l'université Paris-Sud Orsay, est décédé le 2 novembre 2006. Personnalité de premier plan en mathématique et semeur d'idées, il a consacré l'essentiel de ses travaux à la dynamique holomorphe, vaste domaine de recherche dans lequel les principaux résultats lui sont dus.

L'œuvre d'Adrien Douady

Adrien Douady était une personnalité mathématique de premier plan. Après l'École normale supérieure, où il fut successivement élève (1954-1957) puis agrégé préparateur (1958-1965), en même temps que chercheur au CNRS (1962-1965), il entama sa carrière universitaire à Nice (1965-1970) et la poursuivit à Orsay, où il était professeur émérite depuis 2001, tout en maintenant un lien étroit avec l'École normale. Il était élève d'Henri Cartan et ses premiers travaux concernaient les espaces analytiques et leurs sous-espaces ; ils lui ont valu d'être invité comme conférencier, à 31 ans, au congrès international des mathématiciens de 1966, et il les a complétés en 1974 par un article majeur. À partir de 1980, en liaison souvent avec son élève John Hubbard, il s'est tourné vers l'itération dans le champ complexe, les ensembles de Julia et l'ensemble de Mandelbrot, le vaste domaine qu'on appelle la dynamique holomorphe. Les principaux résultats dans ce domaine sont dus à Douady et à ses élèves, par exemple la connexité de l'ensemble de Mandelbrot (Douady et Hubbard) ou l'existence d'ensembles de Julia d'aire positive (Buff et Ché-

ritat). Il était sans doute le meilleur connaisseur dans le monde de l'ensemble de Mandelbrot, qu'il avait baptisé et largement contribué à populariser, et qui reste une mine de problèmes difficiles. Il apparaît comme l'un des continuateurs les plus importants des œuvres pionnières de Pierre Fatou et de Gaston Julia sur l'itération dans le domaine complexe, et il insistait volontiers sur l'importance quelquefois méconnue des idées de Fatou. Il contribue à l'audience internationale de la France dans les domaines des systèmes dynamiques et des applications conformes.

Douady était à la fois un tombeur de problèmes ("problemkiller") et un semeur d'idées. Une conversation mathématique avec lui était toujours un régal, et il savait vulgariser les mathématiques à tous les niveaux et par tous les moyens, dont les films. *La dynamique du lapin*, film réalisé avec F. Tisseyre et D. Sorensen, est pour tous les publics une façon plaisante et efficace de s'initier à la dynamique holomorphe. *Un monde fractal*, exposition réalisée avec F. Tisseyre, a fait le tour du monde. C'était un animateur, à l'École normale, à Orsay, et récemment à l'Institut Henri Poincaré où il avait organisé en 2003 le trimestre d'automne sur les systèmes dynamiques. Il prêtait une grande attention à l'enseignement, et plus généralement à la transmission des savoirs. Il avait impulsé une bonne partie des études faites en France et dans le monde sur la didactique des mathématiques. Il était très aimé des étudiants qui appréciaient toutes les faces de son originalité et il les aimait en retour. Sa mort a causé une profonde émotion dans le milieu mathématique où il n'avait que des amis. Il était lauréat du prix Ampère (1989).

Jean-Pierre Kahane