

Synthèse

INTRODUCTION

Le rapport « *physiologie animale et humaine* » est le second d'une série comprenant un ensemble d'études spécifiques menées par l'Académie des Sciences, dans le cadre d'une réflexion générale sur la Science et la Technologie en France. Rappelons que cette réflexion doit conduire, en juillet 2000, à remettre un rapport biennal au Ministre de l'Éducation nationale, de la Recherche et de la Technologie, suite à la mission qui, sur sa proposition, nous a été confiée par le Comité interministériel de la Recherche scientifique et technique (CIRST).

La physiologie étant une branche très ancienne des Sciences du Vivant, l'on pourrait s'étonner qu'elle nécessite une analyse et un regard nouveaux à l'approche du prochain millénaire... Plusieurs constatations émanant, tant de notre Académie que des Universités et, d'une manière générale, des pouvoirs publics, ont conduit à ce choix. Il s'agit, en effet, de redonner vigueur à une discipline dont la démarche et l'abord intégratif méritent d'être puissamment confortés au niveau de l'Enseignement et de la Recherche, et qui est, de fait, en plein renouvellement et a de nombreuses retombées humaines et sociales au plan contemporain. Cette nécessité est perçue par l'ensemble de la communauté scientifique et médicale comme impérative pour le plein épanouissement des connaissances et des applications se rapportant aux fonctions intégrées chez des organismes vivants ou concernant l'étude de leur développement et de leur adaptation à l'environnement ; à quoi il faut ajouter l'analyse et la compréhension des dysfonctionnements liés aux diverses pathologies, au stress et au vieillissement, sans oublier les bases physiologiques du comportement et de la cognition... Ce renouveau de la physiologie s'impose, tout particulièrement aujourd'hui, à une phase de l'histoire des sciences biologiques caractérisée, comme l'on sait, par

une véritable révolution épistémologique et technique, celle qu'illustre, après la Biologie moléculaire et la génétique moderne, l'essor prodigieux de la génomique (cf. Rapport précédent de l'Académie des Sciences : « *Développement et applications de la génomique — l'après génome* », juillet 1999).

On assiste en effet à la convergence de deux courants d'études, l'un qui est porté par l'approche analytique globale des organismes vivants ainsi que des parties qui le constituent et qui en assurent l'homéostasie fonctionnelle, l'autre qui est inspiré par la disponibilité, aujourd'hui considérable, des données concernant les génomes de multiples espèces, celle de l'homme comprise.

Si ces deux courants n'ont pas encore pleinement opéré leur jonction, celle-ci apparaît de plus en plus souhaitable et souhaitée par leurs protagonistes respectifs pour des raisons qui relèvent de la complémentarité de ces deux modes d'approches. Encore convient-il de réfléchir aux voies et aux moyens les plus propices à ces « rapprochements ». C'est ce que le présent rapport, fruit du travail de nombreux scientifiques, se propose de faire.

Nous nous sommes limités ici à l'étude de *la physiologie animale et humaine*, celle qui se rapporte à l'état normal ou pathologique. Non que la plupart des grands mécanismes propres à la physiologie cellulaire ne soient communs aux règnes animal et végétal, mais parce qu'il nous a semblé que le monde végétal, sa riche diversité et les énormes applications qui peuvent découler de son étude physiologique propre, justifiaient un rapport indépendant, lequel est d'ailleurs en cours d'élaboration.

I – QUELQUES CONSIDÉRATIONS HISTORIQUES

Au début de notre ère, physiologie, médecine et même chirurgie se confondent. L'art supplante le concept comme c'est bien souvent le cas aux étapes préscientifiques de la pensée humaine, quand il n'est pas lui-même transcendé par diverses formes de spiritualité ou de mythes. L'ouvrage de Jean Fernel, qui date de 1554, « *Universa medicina* », est généralement considéré comme la première prise de conscience d'une physiologie (de l'homme sain) indépendante de la médecine. Mais, si la physiologie a ainsi acquis son bulletin de naissance et commencera à être enseignée au XVIII^e siècle selon une conception généralement

« mécaniciste » inspirée des anatomistes, mais aussi de Descartes, il lui faudra attendre le XIX^e siècle pour trouver son véritable « formalisme » et s'affirmer comme une discipline expérimentale. Müller, Du Bois-Reymond, Van Helmholtz et Ludwig en Allemagne, apportent des contributions capitales à la physiologie nerveuse des invertébrés marins, à l'étude de l'électricité animale, ou à celle des sécrétions. Mais c'est principalement Claude Bernard, élève de François Magendie, qui dégage le premier principe novateur de la discipline, en insistant sur la capacité qu'ont les êtres vivants d'assurer la constance de leur « milieu intérieur » et en montrant que les grandes fonctions physiologiques répondent à un déterminisme purement physicochimique, s'opposant ainsi aux visions vitalistes encore défendues par Müller.

Cette constance physiologique présuppose à l'évidence un ensemble de régulations complexes et repose sur des mécanismes qui, pour la plupart d'entre eux, ne seront mis à jour qu'au cours du XX^e siècle, grâce aux progrès réalisés en endocrinologie, en neurobiologie et en immunologie, plus tard relayés d'ailleurs par la génétique moléculaire. Comme l'a bien souligné I. Assenmacher (ce rapport, pages 11 à 13), des concepts aussi cosubstantiels à la physiologie, tels ceux d'*homéostasie* (équilibres dynamiques contrôlés), de *biocybernétique* (analogisme avec les contrôles et automatismes des machines mais aussi avec les processus d'émission-réception en électricité...), de *chronobiologie* (rythmes liés à l'environnement qui se surajoutent aux variations individuelles du milieu intérieur), de *stress* (régulations intégrées d'ordre cognitif, comportemental mais aussi neuroendocrines), sont venus peu à peu enrichir, tout en les développant, les idées et définitions de Claude Bernard.

Il n'en demeure pas moins que tous ces éclairages nouveaux ne font que traduire — sortes de variations sur un thème — ce que Jean-Didier Vincent nous rappelle comme étant le principe unificateur de la physiologie, celui de régulation. C'est bien ce système complexe de « régulations » qui permet le respect des constances externes gouvernant le monde et, en imposant à l'organisme ou, pour Bernard, des *constances internes* (souligné par nous) qui représentent les conditions nécessaires à la vie de l'organisme en lui permettant d'affronter les aléas de l'environnement grâce à un mécanisme de compensation des écarts (J.D. Vincent, ce rapport, page 7).

Si l'on perçoit à travers ce cheminement conceptuel comment la physiologie générale s'est peu à peu individualisée grâce à ces deux notions clés que, dans une sémantique contemporaine, nous dénommerions « régulation et intégration », il n'en demeure pas moins vrai, qu'à côté de ces mêmes concepts rassembleurs, des formes très diversifiées de physiologies, des « sous-disciplines », voire des technologies spécifiques, propres à certains modèles d'études ou à certaines problé-

matiques, se sont elles-mêmes imposées au cours de l'histoire, débouchant le plus souvent sur des enseignements correspondant à des classifications distinctes.

Ces classifications qui, pour la plupart, ont été introduites dès le second Empire, ont recouvert six grands domaines :

- physiologie médicale,
- physiologie (à finalité) vétérinaire,
- physiologie comparée,
- physiologie des grandes fonctions (ex. : neurophysiologie, physiologie de la nutrition, physiologie respiratoire, physiologie de la reproduction, etc.),
- physiologie « par tranche d'âges » (développement, vieillissement, etc.),
- écophysiologie.

Avant de clore ces quelques considérations générales sur la physiologie, perçue dans son cheminement historique, deux remarques nous semblent s'imposer.

La première est d'ordre technologique ; il est clair qu'entre l'usage du scalpel, l'observation directe, les premiers enregistrements sur organes isolés ou perfusés, et le développement contemporain des techniques dites « non invasives », la physiologie a non seulement gagné en précision mais son pouvoir d'appréhender à la fois les ensembles fonctionnels, ainsi que les éléments anatomiques ou cellulaires les plus fins, s'est considérablement accru.

La seconde remarque relève des multiples rapprochements qui se sont établis entre divers domaines de la physiologie et ceux d'autres disciplines connues. Il ne s'agit plus seulement ici d'appuis techniques, tels ceux que fournissent la physique, la robotique ou l'informatique à l'étude du vivant complexe, mais de véritables *congruences d'objectifs*, avec des disciplines ayant des finalités voisines ou complémentaires. Citons, à titre d'exemple, l'association entre : neurophysiologie, neuromorphologie, imagerie cérébrale, neuropharmacologie, immunoneuroendocrinologie, psychologie expérimentale ou, dans un autre ordre d'idée, les interactions étroites entre physiologie du développement, embryologie et génétique.

Ainsi, la physiologie, même si ses principes épistémologiques nous semblent inchangés, n'en est pas moins une science « moderne » en ce sens qu'elle connaît un renouvellement profond, tant sur le versant technologique que par les liens nouveaux qu'elle tisse désormais avec les autres sciences, biologiques ou non, y compris celles qui reposent sur les démarches les plus réductrices, telles que la génomique ou l'informatique. Cette situation apparaîtra plus clairement à l'occasion de notre

discussion sur les orientations actuelles de la physiologie. Auparavant, il convient de dresser, en quelque sorte, un « état des lieux » en ce qui concerne la place qu'occupe, au sein de notre pays, cette discipline cardinale des Sciences du Vivant, en matière d'enseignement et de recherche.

II – CONSTAT D'ENSEMBLE SUR LA PLACE DE LA PHYSIOLOGIE

Science plurielle du « vivant organisé », dont nous venons de voir qu'elle s'enrichit désormais des stratégies et techniques que lui apportent les autres disciplines, biologiques ou non, Science destinée à répondre à de grandes interrogations de notre temps telles que : l'émergence de grandes fonctions du vivant au cours de l'évolution mais aussi les liens entre génétique et pathologie, entre fonctionnement cérébral et cognition, ou encore telle que l'adaptation de l'homme aux environnements les plus variés, propres aux diverses sociétés humaines et à leurs facteurs d'agression, Science enfin nourrissant la médecine (et aussi l'agriculture de demain), la physiologie n'en risque pas moins de disparaître derrière ses multiples objectifs et de se fondre peu à peu dans une multitude de disciplines charnières qui viennent comme s'abreuver à sa source...

Car le constat est bien là ! *L'Enseignement et la Recherche en physiologie connaissent de nos jours une désaffection.* Une enquête conduite par la Communauté européenne en 1997 (au sein d'un groupe de travail de l'Assemblée européenne des Sciences et des Techniques), enquête appuyée par la DG XII, révélait qu'il s'agit d'un phénomène assez général, toutefois plus marqué en Europe qu'aux États-Unis et sans doute plus prononcé en France qu'en Grande Bretagne. Cela, en dépit du fait que la physiologie moderne est née dans notre pays et que les Sciences du Vivant y sont, dans l'ensemble, d'excellente qualité en de nombreux domaines. Cette désaffection partielle concerne moins, il est vrai, la physiologie cellulaire qui est au programme de diverses maîtrises de sciences, ou la neurophysiologie, qui jouit en France d'une très solide tradition et qui continue de susciter une grande attirance chez les étudiants et les chercheurs. Elle revêt au contraire une certaine gravité si l'on considère le tarissement en spécialistes dans d'autres domaines pourtant essentiels de la discipline, à commencer par la physiologie générale et comparée et, sans doute plus encore, en physiologie des grandes fonctions (ou des systèmes). Certains secteurs semblent plus

particulièrement en déshérence tels que : l'écophysiologie, la physiologie adaptative et la chronophysiologie, la physiologie endocrinienne, la physiologie de l'addiction, la physiologie du vieillissement, l'immunophysiologie (par exemple : l'étude de maladies auto-immunes) ou encore la physiologie de la reproduction et du développement (domaine pourtant essentiel aux nombreuses avancées « biomédicales » de la procréation médicalement assistée) ; sans parler de la physiologie de la nutrition paradoxalement faible dans un pays où la tradition alimentaire et l'économie y afférente revêtent l'importance que l'on sait !

Les raisons de cette désaffection, même si elle est partielle, sont certes multiples. On s'accorde généralement à penser qu'elles sont, pour une large part, *de nature épistémologique*. En d'autres termes, l'essor considérable de la Biologie moléculaire et cellulaire, celui de la génétique moléculaire et, plus récemment, celui de la génomique, ont focalisé l'attention sur les structures de support et mécanismes princeps de la vie cellulaire en privilégiant les modèles simplifiés (bactéries, levures, drosophiles, nématodes, etc.). Le modèle de la souris, également très étudié en génomique et en transgénèse, l'a peu été, jusqu'à un passé récent, sous l'angle proprement physiologique. Cela a conduit à délaissier pour un temps l'étude de la diversité physiologique et de ses différents niveaux d'intégration (tissus, organes, individus, groupes, populations) sinon à nouveau, dans le cadre d'une biologie et génétique du développement (signaux de transduction, différenciation somatique cellulaire) ou d'une génétique des populations. Aussi a-t-on assisté à une sorte de « transfert » *méthodologique et conceptuel*, de la physiologie, science des mécanismes intégratifs, vers des disciplines où chaque système était considéré, avec grande efficacité il est vrai, *mais à une échelle plus réduite*, grâce à des analyses au niveau cellulaire et moléculaire. Le problème est donc bien de savoir si on a surtout eu affaire à une transition de « paradigme » au sens ou l'entendait H. Kühn ! « Il en est résulté une évolution que l'on ne pouvait prévoir *a priori* mais qui, à la réflexion, est la contrepartie des succès obtenus : l'analyse réductionniste devint d'autant plus séduisante qu'elle amassait à une cadence à peine imaginable un corpus de connaissance d'une fabuleuse richesse dans l'analyse moléculaire, dans celle des communications intercellulaires et, last but not least, dans l'analyse du génome » (« Quelques propos sur la physiologie », P. Buser, F. Morel, Y. Laporte ; ce rapport page 22).

L'attrait pour les approches moléculaires s'est traduit, notamment en France après l'action concertée sur la Biologie moléculaire de la DGRST au milieu des années 50, par un afflux d'étudiants, de chercheurs et d'enseignants, qui ont eu tendance à abandonner des disciplines considérées alors comme plus « traditionnelles » des Sciences de la Vie. Et si la physiologie figure toujours dans les programmes

d'enseignement, de fait, dans les réalités du « terrain », les enseignants de physiologie sont devenus rares comme se sont également raréfiés les étudiants réellement intéressés. On a observé une diminution du nombre des maîtrises et des DEA de physiologie en Universités scientifiques, situation qu'aurait pu sans doute redresser un recrutement plus important en recherche de doctorants issus d'Universités de médecine ou d'Écoles vétérinaires. Par ailleurs, dans les sections de recrutement des Organismes publics de recherche, la physiologie intégrative n'est plus perçue comme prioritaire !

Ces déficits se font moins ressentir, il est vrai, dans les domaines de la physiologie qui sont liés aux *neurosciences*. Les vertus unificatrices du concept même de « neurosciences » (introduit peu après la dernière guerre), l'attire toujours considérable pour les phénomènes qui relèvent du fonctionnement du cerveau n'y sont bien sûr pas étrangers. Le champ des neurosciences s'est considérablement étendu depuis ces trois dernières décennies. Il recouvre en effet tout le spectre des approches scientifiques à l'étude du système nerveux, depuis la neurobiologie cellulaire et moléculaire (y compris sa composante génomique), jusqu'aux sciences cognitives, en passant par les études anatomiques, pharmacologiques, et précisément physiologiques, de ce système.

Il est certain que si la désaffection pour la physiologie, qu'entretient par une sorte de cercle vicieux la raréfaction des spécialistes de la discipline, devait perdurer, dans les faits, mais aussi d'une certaine manière dans les esprits, les conséquences en seraient lourdes, tant par définition pour la connaissance intégrée des êtres vivants que pour celle de leur développement, de leur adaptation à l'environnement ou encore de leur biodiversité et du maintien des équilibres écosystémiques. Et c'est presque un truisme que de prophétiser les mêmes conséquences pour la physiopathologie, la recherche clinique, la recherche vétérinaire, la découverte de nouveaux médicaments et les études toxicologiques (en ne considérant d'ailleurs ici que le monde animal et l'homme).

Redresser cette situation demande une analyse et une réflexion sur les nouveaux courants des Sciences de la Vie, et sur l'évolution des techniques qui se rattachent à ces mêmes sciences.

III – LES ORIENTATIONS ACTUELLES DE LA BIOLOGIE ET LES FACTEURS D'UN RENOUVEAU DE LA PHYSIOLOGIE

Parmi les facteurs qui apparaissent comme favorisant un renouveau, voire un épanouissement profond de la Physiologie, on peut citer :

- l'émergence de la génomique et les multiples questions qui s'attachent au développement de l'ère postgénomique ;
- les technologies d'analyse génomique globale, en tant que nouveaux outils d'exploration en physiologie de systèmes ou en écophysiologie ;
- les nouveaux modèles animaux ;
- l'étude des maladies mono et polygéniques ;
- les progrès considérables des techniques d'exploration non agressives et l'utilisation des organes artificiels ;
- les progrès en matière de modélisation des phénomènes biologiques complexes ;
- la continuité de fait entre biologie du développement, embryologie et physiologie ;
- le renouveau dans la physiologie de l'homme sain.

Nous examinerons certains de ces points.

III-a Émergence de la génomique et Physiologie

Dans le rapport que l'Académie des Sciences a consacré au « *développement de la génomique, à ses applications et à l'après-génome* », la question a été maintes fois posée quant aux stratégies à adopter face à l'obtention et à l'accumulation des données de séquences génomiques et de génotypage, tant en ce qui concerne l'homme que les nombreuses espèces qui servent de modèles à ces nouvelles disciplines. Un accord quasi unanime semble se dessiner au sein de la communauté scientifique internationale pour percevoir, tant au niveau fondamental qu'appliqué, la nécessité de passer à une véritable génomique *fonctionnelle*. Celle-ci devrait déboucher par des approches plus ou moins directes, non seulement sur l'identification des protéines — codées par les gènes identifiés — mais également, à un niveau supérieur de complexité, sur la mise en évidence de leurs fonctions, de leurs interactions avec des ligands spécifiques ou avec les autres protéines et sur celle de leur régulation (la bio-informatique devant jouer un rôle essentiel pour une classification rationnelle des données mais également pour prévoir les conformations tridimensionnelles des protéines à

partir de motifs clés que l'on peut y déceler). Le problème, qui se pose ici, est celui du passage de la génomique fonctionnelle à la physiologie conçue à différents niveaux d'intégration : cellules, organes, voire organismes entiers. Il apparaît que peuvent intervenir ici plusieurs « voies d'entrée » dans le domaine de la physiologie. Nous les envisagerons plus en détail ultérieurement, mais anticipant quelque peu, on peut citer :

– *l'utilisation d'animaux transgéniques* permettant d'examiner dans quel contexte tissulaire s'exprime le gène nouvellement identifié et quels en sont les éléments de régulation, ou, en ayant recours à la recombinaison homologe, permettant d'apprécier les conséquences développementales mais également physiologiques consécutives à l'effacement, définitif ou conditionnel, du gène dont on recherche la fonction ;

– *l'établissement d'une relation entre l'altération mutationnelle d'un gène (et par voie de conséquence celle de son produit) et l'expression d'une pathologie définie*. Le plus souvent, cette démarche emprunte plutôt une voie de causalité inverse puisque l'on prend appui sur la connaissance de la maladie monogénique et on caractérise le gène altéré, souvent qualifié par un abus de langage de « morbide ». La caractérisation de la protéine en cause peut mettre alors sur la voie de sa fonction en conditions physiologiques normales.

Pour prendre un exemple, notre connaissance physiologique des mécanismes de la contraction au niveau de la fibre musculaire et de sa membrane s'est considérablement enrichie à la faveur d'une démarche à deux sens : connaissance de la « Myopathie de Duchenne », caractérisation du gène et de la protéine-cible, la dystrophine ; établissement du rôle de la dystrophine et des protéines associées dans la physiologie du muscle squelettique.

– Une autre voie favorisant le passage de la génétique — et plus spécialement de la génomique — à la physiologie passe par *l'étude de l'évolution moléculaire* (cf. Christine Petit ; ce rapport page 44). Les comparaisons de séquences génomiques entre plusieurs espèces permettent en effet de poser la question « de l'émergence de tel ou tel système, de ses variations anatomiques et physiologiques dans tel taxon ou phylum, de son adaptation à telle ou telle condition environnementale (ce qui permet au généticien d'entrer de plain pied dans la physiologie) ».

Ces voies, ou cheminements, que nous avons pris comme exemples, ne sont pas limitatifs. Ainsi, l'étude du polymorphisme génétique des individus révèle qu'une même mutation allélique peut entraîner des conséquences très différentes dans la sévérité d'une pathologie liée à cette mutation. Ces observations relatives à la grande variabilité du spectre de susceptibilité des individus aux effets d'une mutation mono-

génique définie illustrent, elles aussi, l'importance considérable du « terrain » et incitent à préciser le rôle des facteurs physiologiques en jeu.

Mais la démarche « post génomique » n'ouvre pas seulement, par les questions qu'elle soulève, des voies nouvelles d'accès à la physiologie ; il apparaît également que les nouvelles techniques d'analyse globale des génomes se présentent désormais comme autant *d'outils nouveaux* permettant des approches originales de la physiologie sous ses divers aspects.

Depuis quelque temps, en effet, un ensemble de techniques, dont la mise au point a répondu dans une première étape à une analyse globale du fonctionnement des gènes dans un tissu ou une population cellulaire donnée, s'offre du même coup comme un nouveau mode d'exploration, d'une très grande précision, à partir duquel pourraient être inférées les propriétés physiologiques du tissu, de l'organisme, ou de la population ainsi analysés.

Plusieurs technologies adaptées à cette analyse globale sont en cours de développement, les unes s'appuyant sur le séquençage des banques d'ADNc (ADN complémentaire des transcrits : technique baptisée SAGE), les autres mettant à profit les fameuses « puces » à ADN fixées sur support solide et dont deux types existent aujourd'hui : les miniréseaux d'ADNc immobilisés sur support solide (cDNA microarrays) ou les oligonucléotides fixés (DNA chips). On sait, en effet, que tirant parti de procédés photolithographiques, on est parvenu à immobiliser sur des plaques de silicium une multitude (jusqu'à quelques milliers par cm^2) de sondes nucléiques « simple brin ». Ce système miniaturisé permet d'hybrider *l'ensemble* des ARN messagers d'un tissu donné avec les séquences d'ADN correspondant à l'ensemble des gènes connus d'un organisme et d'étudier ainsi les composantes d'un tel ensemble, dénommé *transcriptome*. Les « signaux » obtenus au cours de chaque hybridation individuelle sont enregistrés automatiquement grâce à un système de balayage fondé sur une détection spectrophotométrique de la fluorescence émise et l'analyse de ces centaines, milliers voire dizaines de milliers de signaux est traitée par des procédés informatiques. On conçoit que les applications des données fournies par ces puces à ADN, à des fins d'exploration physiologique, pharmacologique ou toxicologique soient très vastes.

Comme le signale Jacques Mallet (ce rapport, page 192), on peut citer :

- l'étude de la modification de l'expression génique au cours du développement embryonnaire, en comparant les profils d'expression de multiples gènes (ce qui revient à analyser les transcriptomes) ;
- l'étude de l'empreinte de chaque type cellulaire définie par le répertoire des gènes exprimés dans un tissu. Cette analyse devrait affiner l'approche histologique ;

- la comparaison des profils d'expression génique entre différents tissus d'un même organisme ;
- l'analyse des processus moléculaires mis en jeu lors des adaptations cellulaires en réponse à diverses situations : processus d'apprentissage, prise de médicaments, effets d'agents génotoxiques, extinction de l'expression d'un gène (knock out) dans les souris transgéniques ;
- la comparaison des profils d'expression génique dans différents tissus normaux et pathologiques ;
- une analyse fine du profil toxicologique des médicaments et donc des mécanismes sous-jacents.

Chez l'homme, une autre application importante de l'utilisation de ces techniques d'hybridation *in silico* est l'identification des gènes responsables de la progression tumorale et le diagnostic des infections bactériennes ou virales.

En résumé, il est clair que ces approches globales, sortes de cartographies générales des ARN messagers (mais aussi des protéines, grâce à l'emploi des nouveaux modes d'électrophorèse bidimensionnelle), vont trouver de multiples applications en physiologie cellulaire, physiologie comparée, physiologie du développement, physiologie des grandes fonctions, écophysiologie et, bien entendu, dans divers domaines de la physiopathologie. Leur miniaturisation, leur lecture automatisée et surtout la très grande finesse des réponses fournies, font qu'elles renouvelleront à n'en pas douter le type même de l'exploration physiologique en lui conférant une dimension neuve dans son rôle de science intégrative.

Mais on ne saurait quitter le chapitre dévolu au rôle de la génétique moderne en tant qu'outil d'exploration physiologique sans revenir un instant sur l'importance déjà évoquée ci-dessus du recours aux souris transgéniques, considérées non pas tant comme modèle animal au sens strict, mais comme approche systématique à l'étude physiofonctionnelle du rôle des gènes.

On sait, en effet, que les techniques de transgénèse permettent d'introduire des modifications bien contrôlées à l'intérieur du génome d'un animal et l'analyse de l'impact de cette modification n'a pas pour seul intérêt d'éclairer sur le rôle du produit de ce gène dans un système physiologique intégré ; elle conduit souvent le généticien à se rapprocher d'autres experts pour éclairer précisément cette intégration, qu'il s'agisse d'anatomomorphologistes, de physiologistes spécialisés dans la fonction considérée, d'embryologistes, d'ingénieurs en imagerie fonctionnelle ou de comportementalistes. Ces remarques s'appliquent également à l'étude d'impact biologique des recombinaisons homologues. Toutefois, si les animaux transgéniques constituent un outil puissant pour la découverte de la fonction des gènes et si cette démarche devrait

à n'en pas douter bénéficier à la physiologie, y compris à la physiologie humaine ainsi qu'à la physiopathologie, on ne saurait trop insister sur la nécessité de rapprocher les cliniciens de diverses compétences pour stimuler le développement de modèles animaux des pathologies humaines et pour être également à une meilleure écoute des « physiologistes de systèmes » et évaluer les rôles joués par tel ou tel gène dans les systèmes considérés.

En conclusion, les physiologistes et biologistes moléculaires réalisent que définir et comprendre la fonction d'un gène humain en situation normale et pathologique requerra bien plus d'efforts que le « simple déchiffrage du génome. Il y a une convergence obligatoire entre les biologistes moléculaires qui ont besoin des physiologistes pour élucider la fonction d'un gène et les physiologistes qui ont besoin de techniques moléculaires pour analyser les bases du fonctionnement d'une cellule ou d'un organe cellulaire dans un contexte précis » (P. Corvol, ce rapport page 31).

III-b Pathologie et physiologie de l'homme sain

Dire que la pathologie et la physiologie entretiennent des relations réciproques étroites peut s'apparenter à un truisme. Il est clair que c'est souvent par le biais des observations d'états pathologiques définis qu'ont été révélés, soit le rôle de telle structure anatomique, soit celui de telle fonction physiologique dans l'économie d'un tissu ou d'un organisme. Ainsi l'étude de l'hémophilie devait conduire à l'élucidation des facteurs de coagulation et à des études très approfondies dans les mécanismes sous-jacents, par exemple la détermination des gènes correspondants et l'identification des zones fonctionnelles de ces protéines. À leur tour et pour résoudre ce problème, on fit appel aux techniques les plus modernes de la génomique comme la mutagenèse dirigée qui, en permettant d'obtenir des facteurs modifiés en telle ou telle partie de la molécule, renseignèrent sur ses zones fonctionnelles, constituant une véritable recherche de physiologie moléculaire expérimentale. Mais les exemples illustrant la trajectoire pathologie → physiologie → génomique avec progression inverse (!) pullulent. Le présent rapport en décrit maintes situations, de sorte qu'on doit aux pathologistes moléculaires un foisonnement de découvertes intéressant la physiologie normale et que l'intégration est si étroite qu'il devient difficile de distinguer ce qui relève de la pathologie stricte, de la physiologie intégrative et de la génomique.

Ceci est manifeste depuis l'essor considérable qui caractérise l'étude des pathologies consécutives à une altération monogénique. Cette situation, tout à fait marquante dans le cas des pathologies neuromus-

culaires, a non seulement permis le plus souvent d'identifier le gène (par le procédé dit de « génétique inverse ») mais aussi de révéler la cible protéique incriminée et d'ouvrir ainsi la voie à une nouvelle analyse de la fonction physiologique correspondante. Le cas des myopathies (notamment la Maladie de Duchenne) est à cet égard quasi emblématique (cf. M. Fardeau, ce rapport pages 100-101). Mais rappelons que des centaines de maladies monogéniques affectant les tissus et organes les plus variés ont fait l'objet d'analyses génétiques approfondies au cours de la décennie écoulée, ce qui trace des perspectives entièrement neuves à l'étude des mécanismes physiologiques sous-jacents.

Mais faut-il toujours emprunter le parcours complexe à multiples va-et-vient de la pathologie pour atteindre à la physiologie de fonctions, en s'appuyant chemin faisant sur la génétique inverse, la génomique et souvent aussi sur l'immunologie ? L'époque contemporaine nous révèle que l'analyse expérimentale, l'observation minutieuse et certes une hypothèse de travail appropriée permettent, encore aujourd'hui, la découverte de grands mécanismes physiologiques *chez l'homme sain*. Ces découvertes sont souvent le fruit d'une simple investigation clinique, d'études sur cellules circulantes ou organes perfusés ou de la mise en œuvre d'un instrumentation moderne. On peut citer comme exemples récents (P. Corvol, ce rapport page 55) :

- l'identification de l'action vasorelaxante de l'endothélium en 1980 par R. Furchgott qui a abouti à la mise en évidence du NO (monoxyde d'azote) en tant que médiateur essentiel de nombreuses fonctions physiologiques de l'organisme (Prix Nobel 1998) ;
- celle de l'activité endocrine natriurétique du cœur par De Bold en 1981, qui a débouché sur l'identification de plusieurs peptides natriurétiques auriculaires et ventriculaires ;
- la découverte de l'endothéline par Yanagisawa en 1988 qui a mené à la synthèse et aux premiers essais d'agents pharmacologiques anti-endothélium en clinique humaine.

Ces recherches ont débouché, à leur tour, sur d'autres investigations de physiologie générale (exemple : régulation du métabolisme hydrosodé et des flux sanguins), sur de nouvelles approches thérapeutiques ou encore sur l'étude du mode d'action d'agents thérapeutiques nouveaux. Mais nombre de succès récents enregistrés en physiologie humaine résultent des avancées considérables qui, depuis deux décennies, caractérisent les méthodes d'exploration globale dues aux progrès de l'instrumentation physique et qui sont, partiellement ou totalement, non agressives, ce dont il nous faut discuter à présent.

III-c Instrumentation et physiologie humaine

Comme on vient de le voir, la physiologie humaine conserve à travers toutes les évolutions, depuis le Moyen Age et jusqu'à l'ère contemporaine, sa mission d'origine. Elle est la science intégrative des observations directes chez l'homme (standard) au moyen de méthodes de moins en moins invasives. Cette physiologie de l'organisme humain fournit la référence à la « normalité » de la santé clinique, biochimique ou biophysique.

La physiologie bénéficie en effet grandement des progrès de l'imagerie et des techniques d'exploration non invasives (imagerie par résonance magnétique, ou IRM, caméra à positon, échographie, doppler, etc.). L'exemple des neurosciences, dans leur approche des fonctions cognitives (cf. Le Bihan, ce rapport page 181 et sq.), est particulièrement illustratif du bénéfice que peut tirer une discipline émergente des Sciences de la Vie, située à la frontière des Sciences humaines, et des progrès spectaculaires d'une technologie dont l'objet d'études, ici le cerveau, et son fonctionnement, paraissait réfractaire à toute étude physiologique directe.

La neuroimagerie a ici une place unique car elle permet de mettre directement en évidence les structures cérébrales impliquées dans la réalisation de tâches sensorimotrices ou cognitives. On sait qu'elle s'apparente à une sorte de cartographie permettant d'examiner la ségrégation fonctionnelle des différentes régions cérébrales activées par un processus cognitif défini. Cette cartographie tire parti des vertus exploratoires de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et de la Tomographie par émission de positons (TEP), techniques produisant des images corrélées, quantitativement et qualitativement, à l'augmentation du débit sanguin dans les régions neuronales activées, images ou signaux dont l'analyse fine nous informe sur les changements locaux d'activité cérébrale.

L'IRM fonctionnelle peut notamment détecter les aires corticales impliquées dans les processus cognitifs supérieurs propres à l'homme, comme le langage, l'idéation ou l'imagerie mentale... Cette technique est en passe d'examiner l'origine des différences de réponses cérébrales (stratégies individuelles) et non plus seulement des effets de moyenne sur des groupes de sujets (Le Bihan, id). Elle présente un grand potentiel clinique en neurologie, neurochirurgie et psychiatrie. Ces technologies remarquables sous-tendent des recherches aux objectifs ambitieux, tels que d'appréhender ce qu'est *la nature même*, physiologiquement et psychologiquement parlant, de la fonction cérébrale, et fournissent une illustration saisissante de l'apport des technologies non invasives à la physiologie *directe* de l'homme. Une telle

approche constitue en effet, au même titre que celle du génome humain, un objectif à long terme, mais sans doute réalisable pour une nouvelle forme de physiologie intégrative.

Mais nombreux sont les autres exemples décrits dans le présent rapport — qu'il s'agisse de la physiologie respiratoire, rénale, ou musculaire, ou encore de l'écophysiologie — qui attirent notre attention sur les immenses perspectives offertes à la physiologie moderne par les nouvelles techniques instrumentales (par exemple l'utilisation des micro-capteurs et des transmissions de signaux par satellites) ainsi que par les progrès dus à l'informatisation des données, à la modélisation et à la métrologie.

III-d Organes artificiels et biomatériaux

Comme le souligne A. Carpentier (ce rapport page 203), « l'intérêt des organes artificiels n'est pas seulement thérapeutique, il est aussi scientifique. L'accouplement homme-machine crée de nouvelles conditions d'un très grand intérêt pour le physiologiste et le biologiste ». Exemple : le rein artificiel permet d'étudier les conséquences physiologiques du passage rapide d'un état physiopathologique à un état d'homéostasie. Le cœur artificiel permet de dissocier les effets vasculaires d'une stimulation sympathique de ses effets cardiaques.

L'avenir semble d'ailleurs être marqué par une miniaturisation accrue et le passage des organes artificiels extracorporels à des organes artificiels intracorporels permanents. Le perfectionnement de ces organes artificiels, de ces prothèses, passe par une amélioration des biomatériaux qui les constituent, biomatériaux dont la compatibilité (immunologique) et les propriétés physiques seront déterminantes, ce qui demande pour leur mise point l'association étroite d'ingénieurs, de chirurgiens et de physiologistes.

Cet apport physiologique demeure en effet essentiel pour améliorer le temps de fonctionnement de l'organe artificiel. C'est ainsi que si le bilan est très clairement positif pour la santé, voire la survie, de dizaines de milliers de personnes, des complications risquent souvent de survenir après des périodes prolongées dues à la faible compatibilité du sang et des matériaux de contact. Avec les organes artificiels intracorporels, on doit viser non seulement une durabilité électronique ou mécanique, mais plus encore une parfaite tolérance physiologique, les deux organes généralement considérés étant le *pancréas* et le *cœur*.

Il ne faut pas non plus perdre de vue qu'une physiologie particulière devra s'adresser aux greffes d'organes, et dans le futur, à la *thérapie génique et cellulaire*. Là aussi, s'agissant de cellules, tissus, organes

implantés, des recherches nouvelles seront nécessaires, non seulement pour vérifier à termes réguliers l'efficacité de la « greffe », mais également pour suivre ses effets sur la physiologie générale du patient.

III-e Les modèles animaux

L'importance du choix des modèles animaux est prédominante pour le physiologiste, même si l'utilisation de méthodes alternatives ou substitutives ira sans doute en croissant. Nous ne saurions trop conseiller au lecteur de se reporter à l'analyse très complète de ce problème qui figure dans le présent rapport (P. Buser, page 209 et sq.), le résumé que nous en faisons ci-après ne pouvant certes dépeindre pleinement une situation parfois délicate, sensible, et d'ailleurs toujours en pleine évolution.

On peut, à titre liminaire, se demander dans quelle mesure le recours à l'expérimentation animale, dans des conditions échappant autrefois à des réglementations internationales, avant les prises de position de plus en plus affirmées au sein du public et par bon nombre d'Associations, n'a pas contribué pour une part importante à un certain désengagement de la communauté scientifique elle-même vis-à-vis de la physiologie *in toto*, au profit d'une physiologie cellulaire !

Comme cela est rappelé dans le présent rapport, l'impact des mouvements s'opposant à l'expérimentation animale (autrefois appelés anti-vivisectionnistes) s'est réactivé dans le début des années 1960 et s'est traduit par le développement de nombreuses Associations, tant en France qu'à l'étranger, débouchant sur le « Guide pour le traitement et l'utilisation des animaux de laboratoire » (Guide for the care and use of laboratory animals), revu en 1985, et qui s'est imposé en quelques années comme la référence internationale, régulièrement mise à jour (exemple : arrêté du 19 avril 1988).

Il en est résulté un certain nombre de règles, voire de décrets ou de lois, qui concernent tant les conditions d'expérimentation elles-mêmes (exemple : anesthésie générale, conditions opératoires rigoureuses) que les problèmes de transport et surtout de contrôle et la nécessité de certifications strictes dans l'utilisation des animaux de laboratoires.

Le recours à l'expérimentation animale continue en effet de s'imposer dans un certain nombre de situations : c'est le cas par exemple en neurophysiologie (pathologie du cerveau, vieillissement, localisations fonctionnelles, mais également sur l'animal vigile : études comportementales et pathologiques, mécanismes du sommeil, de l'apprentissage et effets du stress). La chirurgie cardiaque, l'étude des greffes, le développement de la génomique fonctionnelle (animaux transgéniques) font également

appel à l'animal, et il en va de même pour diverses étapes de la physiopharmacologie ou en toxicologie, d'autant que la Déclaration d'Helsinki, renforcée par les amendements de Tokyo (1985), les Directives du Conseil des organisations internationales des Sciences médicales, et l'OMS « *interdisent qu'une substance soit utilisée chez l'homme avant d'avoir été éprouvée chez l'animal* ». En ce qui concerne le rapprochement méthodologique signalé précédemment entre génomique et physiologie des grandes fonctions, on sait — et nous l'avons abondamment illustré — l'importance croissante que va être appelé à revêtir le modèle de la souris, en particulier parce qu'il se prête (par le biais d'utilisation des cellules ES) aux techniques de recombinaisons homologues. Toutefois, une telle approche connaît des limites, la souris n'étant pas un bon modèle en neurophysiologie comportementale par rapport au rat ou à de gros animaux ! Il en résulte que l'on sera sans doute conduit à *miniaturiser* de nombreuses techniques d'exploration, d'intervention et de mesures (microcapteurs), si l'on veut remédier à cet état de choses (voir A. Berthoz, ce rapport page 93 et sq.). À moins d'envisager un développement de la transgénèse chez de plus gros animaux ce qui, pour l'heure, se heurte à maintes difficultés techniques.

Pour résumer, au laxisme plus ou moins grand qui a prévalu avant 1960, a succédé une prise de conscience des chercheurs et techniciens, changement d'attitude auquel de multiples Associations pour la protection animale ont contribué très utilement :

- « l'expérimentation sur l'animal in toto considérée jadis comme évidente et naturelle, parfois jusqu'à négliger la douleur de l'animal, apparaît maintenant comme une pratique grave qu'ils (les chercheurs et techniciens) acceptent en toute responsabilité lorsque les approches in vitro sont insuffisantes ou heuristiquement inadéquates » ;
- « les animaux qui contribuent à la connaissance et au progrès méritent respect et protection, il convient d'assurer leur bien-être selon des règles strictes que l'éthique peut naturellement inspirer ou à défaut imposer » (P. Buser, ce rapport page 214).

D'ailleurs, un animal en stress ou en souffrance ne peut se prêter, notamment en neurophysiologie, à des études d'apprentissage ou comportementales objectives.

Il paraît vraisemblable toutefois que les choses continueront à évoluer dans cette démarche particulièrement sensible de la physiologie. On peut entrevoir à cela deux grandes raisons : d'une part le développement sans cesse croissant de méthodes complémentaires (parfois dénommées alternatives ou substitutives) ; d'autre part, et surtout, les énormes progrès qui sont désormais observables dans les possibilités en investigations non invasives, remplaçant le problème de l'utilisation de l'expérimentation humaine dans un nouveau contexte.

Pour l'heure, il est certain qu'un mouvement se dessine parmi les physiologistes pour éviter, autant que faire se peut, des redondances expérimentales toujours possibles (mais hélas parfois nécessaires) et *pour faire appel* : à des espèces qui sont situées plus bas phylogénétiquement parlant dans l'échelle animale (exemples : vertébrés inférieurs ou invertébrés), à des préparations simplifiées (organe isolé, tranche d'organe, culture de cellules, cellules isolées) et finalement, dans certains cas, à des simulations sur ordinateurs !

L'utilisation des grands primates (type gibbons, chimpanzés, etc.) semble devoir être réduite au maximum, les neurophysiologistes et immunologistes s'adressant plutôt aux singes inférieurs (type macaque ou Aotus). Un rapport sur cette question est d'ailleurs en cours d'élaboration à l'Académie.

IV – LES GRANDS COURANTS EN PHYSIOLOGIE CONTEMPORAINE

En dehors des considérations générales que nous venons de rappeler, le présent rapport a consacré un développement important à la physiologie ou à la physiopathologie de systèmes, ainsi qu'à certains aspects de la physiologie comparée et de l'écophysiologie, à la physiologie du développement et du vieillissement. Il est certes hors de question, dans cette synthèse générale, d'en reprendre l'analyse point par point.

Nous tenterons plutôt, avant d'aborder la partie consacrée aux « recommandations », de dégager ce qui nous paraît refléter aujourd'hui *les grands courants émergents* d'une physiologie qui, étant une science foisonnante et plurielle, quoique se voulant, selon la définition de Claude Bernard, être « l'étude de la coordination des parties au tout », ne se prête pas toujours à un regard unificateur.

C'est ainsi que nous distinguerons, non sans arbitraire :

- la physiologie du système nerveux et la neuroscience intégrative,
- la physiologie endocrinienne et celle du vieillissement,
- la physiologie de la nutrition,
- la physiologie comparée et l'écophysiologie.

IV-a Physiologie du système nerveux — neuroscience intégrative — approche de l'étude des fonctions cognitives

Les neurosciences ont connu dans leur version neurobiologique, cellulaire et moléculaire, de spectaculaires progrès en ce qui concerne notamment : l'étude des synapses (zones de contacts entre les neurones ou entre les neurones et les muscles) et, plus particulièrement, les mécanismes neurochimiques de la transmission synaptique, dont le récepteur à l'acétylcholine a été l'un des exemples les plus significatifs. Comme l'ont montré les écoles française, anglaise, japonaise et américaine, ces réseaux synaptiques, sont plastiques, sièges de grands remaniements au cours du développement ou de l'apprentissage. Il est clair que, génomique, physicochimie, pharmacologie et cytologie aidant, la recherche gagnera encore beaucoup en précision dans l'étude de ces mécanismes élémentaires du fonctionnement neuronal. On a là un des versants de la neurobiologie où l'approche réductionniste a incontestablement excellé et où de nouveaux progrès sont en attente, grâce au raffinement des techniques et des modèles, ainsi qu'aux traitements mathématiques.

Mais d'autres versants de l'investigation fondamentale, relevant davantage d'une neurophysiologie intégrative, devraient être incitateurs d'importants travaux et vont en tout cas devoir être défrichés. Comme le relatent les deux textes du rapport consacrés aux neurosciences (pages 85 à 99), il s'agit par exemple de la programmation des mouvements automatiques (locomotion, réflexes vestibulocochléaires), de leur capacité d'adaptation et de la relation entre la perception et l'action.

À un niveau sans doute plus complexe encore se situent la perception proprement dite, l'attention, la préparation à l'action, phénomènes dont l'importance aux plans éducatif, émotionnel, professionnel... et pour le développement de l'individuation chez le jeune, n'est plus à souligner. Les méthodes nécessaires à ces recherches doivent pouvoir être réalisées chez des primates, tel que le macaque, dont l'étude a permis de faire des progrès considérables dans le domaine des structures visuelles. Comme on l'a vu, cependant, l'étude du fonctionnement du cerveau humain normal s'est considérablement développée (exemple : étude des mécanismes réflexes de la moelle épinière au cours du mouvement) grâce aux techniques d'exploration non invasives décrites précédemment.

Enfin, et sans entrer dans le détail, les efforts pour comprendre les mécanismes des pathologies du système nerveux, initiés au XIX^e siècle, ne devraient pas seulement conduire à des thérapeutiques adaptées — ce qui doit être leur but premier — mais aussi à mieux cerner les fonc-

tions intégratives de la *cognition*, (agnosies, aphasies) et ouvrir ainsi des voies nouvelles à l'étude des mécanismes du langage et ceux de l'acquisition de la lecture et de l'écriture... Quant aux pathologies lourdes (épilepsies, Parkinson), et plus particulièrement dans le cas des affections psychiatriques (schizophrénie, psychose maniacodépressive) où les modèles animaux sont peu nombreux, la connaissance de leurs mécanismes de survenue devrait progresser grâce aux recherches en génétique positionnelle, particulièrement intenses de par le monde. Celles-ci ont eu pour mérite d'en démontrer souvent le caractère polygénique (avec certains gènes dont les mutations sont dites « à risques »). Il a été possible d'établir pour certaines de ces maladies qu'elles résultaient d'une *expansion anormale de triplets* (succession de trois « lettres » du code) qui, en se répandant à chaque génération au sein de certaines régions du chromosome, finissait par occulter le fonctionnement normal de certains gènes clés. Ici encore la thérapie génique devrait pouvoir apporter la solution au traitement de ces maladies fort lourdes.

Il n'est bien sûr pas jusqu'aux très nombreuses maladies neuromusculaires (type myopathie de Duchenne, amyotrophie spinale) ou aux affections cardiaques, qui ne relèvent de démarches similaires, c'est-à-dire dont la compréhension, la prévention et le traitement éventuel ne soient amenés à bénéficier des avancées considérables de la génomique. S'il fallait dessiner ici certaines perspectives méthodologiques, on pourrait, avec A. Berthoz (*cf.* ce rapport, page 94 et sq.) :

- rappeler la nécessité d'une véritable « physiologie du génome » se traduisant par une miniaturisation des techniques exploratoires applicables à la souris ;

- appeler de ses vœux un rapprochement entre les mathématiciens, les physiciens et les communautés qui s'intéressent au traitement de l'information dans le système nerveux central (neurosciences computationnelles). La France comporte ici quelques rares équipes de renommée internationale (à noter que ce domaine est en pleine expansion au Japon) ;

- créer une nouvelle « interface » entre neurophysiologistes et roboticiens (théories des systèmes dynamiques, théories non linéaires, etc.) associés dans l'étude du contrôle adaptatif de la représentation de l'espace, la planification des trajectoires, la biomécanique ;

- une même interface est souhaitée entre neurophysiologistes de la motricité et les neurologues ;

- à un niveau vraiment transdisciplinaire, il apparaît aussi que la compréhension des facultés supérieures du cerveau humain demandera une coopération intense entre spécialistes de la psychologie cognitive et neurophysiologistes. Semblablement, pour une meilleure prise en compte des maladies mentales (schizophrénie, autisme) ou des

troubles tels que l'agoraphobie, la dépression, les attaques de panique, etc., les neurosciences et la psychiatrie devront renforcer le rapprochement déjà amorcé par le GIS (groupement d'intérêt scientifique) consacré aux « sciences de la cognition ».

Les neurosciences ne seront pas en peine, on le voit, pour alimenter, au même titre que les sciences du génome, la physiologie de demain.

IV-b Physiologie de la reproduction et du développement

Comprendre la gamétogenèse et les mécanismes de la fécondation, décrire les tout premiers stades du développement de l'embryon aux plans génétiques et morphogéniques, s'intéresser au passage de l'embryon à celui du fœtus puis à celui du jeune enfant et enfin de l'adulte relèvent d'une véritable science du développement biologique et physiologique. À première vue, les objectifs premiers se rattachant aux travaux de ces divers spécialistes sont souvent différents. Il en est ainsi, par exemple, lorsque l'on compare les travaux des généticiens du développement (gènes de segmentation, gènes homéotiques, etc.) aux recherches de ceux qui s'intéressent à la différenciation somatique cellulaire, ou à la formation de l'embryon à partir des différents territoires primaires (*cf.* les expériences classiques de traçage pour suivre leur devenir morphogénique chez l'oiseau), ou encore à la lutte contre l'infertilité des couples par les techniques sans cesse évolutives de la procréation médicalement assistée. Pourtant, il y a dans toutes ces démarches un commun dénominateur et un but similaire, ceux de comprendre les diverses manifestations du développement et d'en traiter les pathologies. Personne ne peut nier cependant que, si certaines de ces recherches sont d'inspiration purement scientifique et d'autres purement médicale ou vétérinaire, le paradigme de la reproduction, de l'embryogénèse et du développement commence à se dessiner à l'intérieur d'une physiologie du développement prise ici dans son sens le plus large.

Sans insister dans ce chapitre sur la génétique du développement qui a gagné ses lettres de noblesse grâce à l'étude de modèles aussi variés que la drosophile, mais aussi l'amphibien, le poulet, la souris et même... l'homme (grâce aux études comparées des séquences génomiques), il faut bien reconnaître qu'il existe aujourd'hui, et paradoxalement, une certaine carence en spécialistes s'intéressant à *l'ontogenèse des fonctions physiologiques* (*cf.* J. Samarut, ce rapport pages 142 et 143). Il s'agit là, par exemple chez les mammifères, d'étudier les changements physiologiques liés à la transition entre la vie intra-utérine du fœtus et la vie autonome du nouveau-né, si l'on veut être à même d'en comprendre

les fondements moléculaires et les déterminants génétiques ; dans le même esprit, la transition pubertaire mériterait une attention du même ordre. Dans certaines limites, la physiologie du vieillissement peut y être rattachée mais elle tend à avoir sa problématique propre (voir ci-après).

La physiologie de la reproduction chez les mammifères et chez l'homme est, on le sait, au centre de très nombreux débats (*cf.* ce rapport pages 133 à 141) liés aux progrès croissants de la procréation médicalement assistée, depuis le développement de la fécondation *in vitro* chez l'animal (C. Thibault, 1954) étendue par la suite à d'autres mammifères puis à l'homme (naissance de Louise Brown en 1978 puis, après les travaux de Testard et de Frydman, naissance d'Amandine en 1982). Si plus de 22 000 fécondations *in vivo* (FIV) ont été réalisées en France, en 1997, d'autres techniques, telle l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) viennent récemment de la concurrencer encore qu'il soit trop tôt pour en évaluer toutes les conséquences chez l'adulte. De même, la technique de congélation des embryons lesquels, dans le cas de la reproduction humaine, ne sont transférés qu'après une journée de culture, pourrait être appelée à évoluer. Là encore, une évaluation concrète du risque à partir des observations animales serait indispensable.

Enfin, il est clair que les techniques de *clonage* sont entrées dans une nouvelle phase depuis que sa réalisation a pu être obtenue chez un grand mammifère (la brebis Dolly). On manque encore de recul pour juger des conséquences de ce mode de reproduction animale, les pourcentages de mortalité périnatale s'avérant élevés. Pour l'heure, ce mode de reproduction étendu à l'espèce humaine rencontre de très fortes oppositions éthiques qui seront probablement soulignées dans la nouvelle version de la loi de Bioéthique française en cours de révision. Pour en revenir au modèle animal, il est certain que l'on sait encore peu de choses sur l'état physiologique du noyau somatique qui le rend apte à recouvrer son caractère de totipotence et sur l'influence particulière du cytoplasme ovocytaire dans cette « récapitulation ontogénique », par exemple sur le rôle des facteurs dits maternels présents dans le cytoplasme de l'ovocyte, ou sur celui des mitochondries.

Enfin le problème du clonage, non plus à visée reproductive cette fois mais avec intention de propagation tissulaire humaine à grande échelle, ou clonage « thérapeutique », vient, comme l'on sait, de se poser, depuis que des chercheurs américains sont parvenus à cultiver des cellules souches embryonnaires humaines lesquelles, à l'image des cellules ES de souris, ont une capacité de différenciation en une grande variété de tissus potentiellement greffables. Il est certain qu'avec la reproduction et le développement, nous touchons à une thématique qui, grâce à l'expérimentation animale et aux progrès des techniques

d'exploration non invasives, devrait connaître un essor considérable au plan physiologique et médical lors du prochain millénaire mais qui, par sa résonance éthique profonde, demandera un dialogue soutenu entre le public et le monde scientificomédical en y incluant bien entendu le regard et la participation des sciences humaines et sociales, des économistes et des démographes.

IV-c Physiologie endocrinienne

Si la physiologie endocrinienne est envisagée à ce stade de notre étude synthétique sur les grands courants actuels de la physiologie, c'est parce qu'elle permet, du moins sous certains de ses aspects, d'établir un lien concret entre la physiologie de la reproduction et la physiologie du vieillissement qui constitue le chapitre suivant. Après les premières découvertes des hormones et la vogue considérable qu'ont connue, dans un premier temps, tant leur chimie que leur physiologie, voire leur utilisation pharmacologique, la physiologie endocrinienne n'a cessé de se développer au point de devenir une composante stable et quasi classique de la physiologie générale et de la biomédecine contemporaine. En dehors des progrès spectaculaires liés à la chimie des stéroïdes, elle s'est affirmée par la découverte de récepteurs devenus des cibles privilégiées pour toute la recherche pharmacologique, pour l'étude des voies de signalisation et des mécanismes de transduction ou la mise en œuvre de thérapeutiques de première importance médicale (exemple : action anti-inflammatoire de la cortisone et de ses dérivés). Une centaine de composés naturels hormonaux est aujourd'hui connue et agit dans la médiation à distance d'un nombre considérable d'effets physiologiques liés aux fonctions les plus diverses (cérébrales, rénales, digestives, locomotrices, cardiaques, vasculaires, respiratoires, etc.). Plusieurs orientations nouvelles s'offrent aujourd'hui à la physiologie endocrinienne (E. Baulieu, ce rapport page 113 et sq.).

– **L'endocrinologie de la reproduction**, tout d'abord, dont les aspects tant physiologiques que pathologiques, demeurent mal connus : on pense ici notamment aux mécanismes de la puberté, aux traitements de la ménopause, aux effets des méthodes contraceptives, aux pathologies liées à la grossesse, aux très nombreux dysfonctionnements mentaux influencés par les hormones, aux problèmes hormonaux liés à plusieurs types de cancers.

– **L'endocrinologie liée au vieillissement**, lequel entraîne souvent toute une série de conséquences pathologiques en relation avec l'état hormonal. Ainsi, en dehors des traitements de compensation par les hormones sexuelles, et qui demeurent souvent objets de controverses médicales (administration d'androgènes, de corticoïdes), il faut men-

tionner l'altération des fonctions immunitaires et celles provoquées par le diabète des gens âgés entraînant des complications métaboliques, cardiovasculaires, ou oculaires, sans parler des troubles thyroïdiens. Ces considérations devraient encourager des *études physiologiques sur les animaux âgés* dont l'élevage est délicat et demande des animaleries spécialisées.

— **La neuro-endocrinologie** est un domaine en pleine expansion, qui s'intéresse notamment à la physiologie et au traitement des syndromes dépressifs, aux conséquences des stress de la vie sociale, à l'étude et au traitement des maladies neurodégénératives de toutes sortes, lesquelles sont dépendantes d'effets endocriniens proprement dits aussi bien que de la production des neuropeptides et des neurostéroïdes. Le champ de la physiologie endocrinienne est donc particulièrement large, allant du développement foetal à la croissance et à la différenciation jusqu'à la reproduction humaine et au vieillissement.

IV-d Physiologie du vieillissement

L'explosion démographique planétaire et l'allongement moyen de l'espérance de vie dans de nombreux pays vont considérablement modifier, non seulement les équilibres géopolitiques et économiques, mais les styles de vie et les relations sociales. Ainsi au cours du siècle qui se termine, la longévité moyenne des hommes et des femmes des pays industrialisés a augmenté de plus de 25 ans. Cette progression pourrait être plus spectaculaire dans les pays en développement si l'hygiène et le niveau de vie s'y amélioraient. Cette situation conduit à *une véritable biologie de la longévité humaine* tout autant qu'à l'émergence d'une branche, au fond relativement récente de la physiologie, dite « physiologie du vieillissement ». Les notions de limites naturelles à la longévité humaine sont à ré-évaluer, toutes propositions gardées s'entend ; ainsi observe-t-on que depuis 1978, en France, l'espérance de vie s'est encore accrue de presque une année tous les quatre ans, et que l'augmentation de la mortalité avec l'âge, facilement et logiquement perceptible jusqu'à présent au cours des 7^e et 8^e décennies de la vie, tend à se ralentir après 80 ans dans l'espèce humaine — phénomène d'ailleurs observable chez certaines espèces animales étudiées en laboratoire, telle la mouche drosophile, au changement d'échelle près — (cf. E. Baulieu, ce rapport page 148). La structure de la société va certes s'en trouver profondément changée mais, ce qui est clair, c'est qu'une véritable physiologie du vieillissement « revisitée » va devoir s'affirmer.

On constate par exemple que le vieillissement ne répond pas à un mécanisme général, spécifique de la dernière partie de la vie, mais prend place dans une suite programmée de mécanismes biologiques

continus qui se succèdent à des *rythmes différents* au niveau de nos différents organes et de leur fonctionnement.

On sait que les biologistes du développement, notamment depuis les recherches de Hayflick, se sont beaucoup intéressés au vieillissement cellulaire, démontrant, à l'encontre d'idées reçues sur le caractère quasi immortel de cellules cultivables, que celles-ci ne disposaient en réalité que d'une capacité divisionnelle finie, même en conditions de culture optimales. Ces observations ont conduit à rechercher quels pourraient être les mécanismes de cette limitation (ticket hypothesis). Parmi les hypothèses les plus en vogue aujourd'hui, figure celle de la non réparation des télomères, séquences d'ADN répétées situées aux extrémités des chromosomes et dont la réduction au-dessous d'un certain nombre empêcherait la duplication des chromosomes ayant subi plusieurs cycles de division. D'autres hypothèses ont connu, ou connaissent encore, une certaine vogue (accumulation des erreurs génétiques dues aux mutations spontanées ; effets des superoxydes, etc.). Mais ces études du vieillissement à l'échelle cellulaire, pour intéressantes que soient les informations fournies sur la mécanique divisionnelle proprement dite, n'éclairent pas vraiment, ou pas encore, les phénomènes du vieillissement au niveau physiologique intégré, celui de l'individu pris dans son ensemble.

À cet égard, et en matière de mécanismes intrinsèques, la longévité paraît « héritable » dans une large mesure, mais la recherche de gènes qui en assureraient le contrôle, demeure encore sans succès, même si l'on a récemment identifié chez le ver nématode, *Caenorhabditis*, une mutation qui en accroît la longévité, ou même si l'étude du syndrome de Werner a permis l'identification du gène impliqué. Il est possible que la piste des télomérases s'avère plus fructueuse.

Parmi les *mécanismes extrinsèques* (effets de l'environnement, de l'alimentation), on s'oriente vers l'étude des phénomènes délétères de superoxydation impliquant l'alimentation et celle des modifications neurohormonales. Par exemple, il est établi que la production du sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA) serait responsable d'une diminution de la force et du volume musculaires, de la fragilisation des os, de l'amincissement de la peau, de l'abaissement des fonctions de défense immunitaire, des tendances dépressives et de certains déficits mnésiques (E. Baulieu, ce rapport page 152).

Parmi les recommandations préconisées en faveur de la physiologie du vieillissement figurent :

- – l'encouragement des recherches sur les mécanismes fondamentaux du vieillissement, par exemple sur les altérations télomériques des chromosomes, sur la mémoire, sur l'ostéoporose, la physiopathologie

musculaire, le système immunitaire, le vieillissement de la peau et des organes des sens, etc. sans oublier la physiopathologie digestive ;

– la prévention des maladies liées au vieillissement, dans la foulée des actions préconisées au plan mondial par l'OMS. Une attention particulière sera apportée aux affections cérébrales dont la maladie d'Alzheimer est le prototype, ainsi qu'à l'étude des mécanismes de survenue, à la prévention et aux traitements des cancers dont l'incidence s'accroît avec l'âge (sein, prostate, tube digestif, système lymphatique).

Ici encore s'imposeront, dans les années à venir, un rapprochement et des collaborations étroites entre fundamentalistes, cliniciens, pharmacologues et spécialistes des sciences humaines et sociales.

IV-e Physiologie de la nutrition

« La nutrition peut être définie par l'ensemble des comportements, mécanismes et régulations dont le but est d'apporter à l'organisme l'énergie et les molécules particulières dont il a besoin pour vivre et se développer » (D. Ricquier, ce rapport page 127). L'aspect générique de cette définition, comme le remarque son auteur, ne donne qu'une faible idée de l'extrême complexité et de la diversité des mécanismes physiologiques autant que biochimiques que recouvre la fonction de nutrition.

Cette complexité et cette diversité transparaissent à travers la liste, d'ailleurs non exhaustive, des étapes impliquées dans la nutrition : « recherche des aliments, régulation de l'appétit, prise d'aliments, absorption intestinale, métabolisme des aliments ou des molécules dérivées et toutes les régulations associées qui vont des aspects cognitifs aux aspects sensoriels, digestifs et biochimiques » (id.). Elles transparaissent également à travers l'éventail fort large des pathologies humaines rattachées à cette fonction.

Elles expliquent peut-être également pourquoi la nutrition a une image dévalorisée. Les limites en sont floues. Les angles d'études peuvent être très différents, allant de la biologie moléculaire à l'éthologie ou à l'agronomie en passant par la physiologie d'organes. Pourtant notre société, comme d'ailleurs toutes celles qui l'ont précédée, est confrontée à des problèmes, des modes, des cultures, mais aussi des pathologies qui doivent inciter à renforcer la physiologie de la nutrition.

Ainsi, sans parler des problèmes très actuels liés aux chaînes alimentaires et qui sont devenus prégnants en cette fin de siècle, la fréquence accrue des cancers digestifs (et la connaissance du rôle protecteur de certains aliments...) et plus encore celle de l'obésité (1/3 de la population américaine), ou les problèmes de dénutrition des personnes

âgées ou hospitalisées, sont autant d'éléments qui justifieraient un renouveau de cette physiologie. Cela d'autant plus que, là comme ailleurs, la génétique devrait permettre ce nouveau souffle. Cette opinion s'appuie sur les très belles recherches (décrites dans le présent rapport page 129) qui ont conduit à la découverte de la « leptine » dont la sécrétion dépend de la taille des adipocytes et qui, en se fixant sur certains récepteurs de l'hypothalamus, inhibe la prise alimentaire ; un autre exemple étant la démonstration selon laquelle les acides gras libres, en se fixant sur des facteurs de transcription, stimulent l'activité de gènes impliqués dans la lipogénèse et l'adipogénèse.

Plus que jamais, il apparaît nécessaire que soit mis sur pied un véritable enseignement pluridisciplinaire de la nutrition.

IV-f Physiologie comparée

Comme nous serons amenés à le développer ci-après, l'étude de l'adaptation animale aux conditions qu'imposent leur vie au sein d'écosystèmes très différents apporte des éclairages saisissants sur leur plasticité physiologique. On sait que les contraintes imposées par les facteurs externes : nourriture, température, hydrologie, nature des écosystèmes, sont intervenues au cours de l'évolution pour accélérer, freiner, voire effacer l'apparition des espèces par le jeu de la sélection naturelle ; mais elles nous révèlent aujourd'hui, à côté des solutions choisies par les êtres vivants pour maintenir l'équilibre des espèces, les limites de leur plasticité physiologique face aux conditions extrêmes que peut imposer l'environnement naturel, ce qui constitue l'un des fondements de l'*écophysiologie*.

Mais la justification de la *physiologie comparée* pas plus d'ailleurs que celle de l'*écophysiologie* n'a pour seule origine la description de fonctions limitées aux animaux « étranges » ! En particulier, « la force de la physiologie comparée (une des sous-disciplines parmi les plus anciennes de la physiologie) réside *dans ses choix de modèles* (souligné par nous), pas nécessairement ou uniquement pour leurs adaptations à des environnements extrêmes mais aussi pour leur capacité à éclairer des aspects clefs des processus et fonctions communs » (Barbara Demeinex, ce rapport page 161).

Dégager, pour une fonction physiologique donnée, ce qui s'est maintenu pratiquement inchangé, en dépit de la très longue évolution phylogénétique, nous montre en effet par quels mécanismes physiologiques ou géniques le vivant a su concilier stabilité et évolution.

De telles comparaisons portant sur une fonction physiologique particulière, à travers des phylums différents, mettent par exemple en lumière l'importance qu'ont revêtue, à cet égard, des phénomènes tels

que la *compartimentalisation* et/ou la *redondance génique*, en tant que « stratégies » permettant ces changements.

Par exemple, les données de la biologie du développement, de la génétique, combinées à l'anatomie et à la physiologie comparées ont permis d'expliquer comment, dans les divers phylums, les plans généraux d'organisation corporelle ont pu être conservés et sélectionnés pour leur capacité à permettre des changements dans les structures morphologiques mais aussi dans les fonctions physiologiques correspondantes. On sait notamment toute l'importance du principe de « segmentation » anatomophysiologique qui s'échelonne aujourd'hui le long de l'axe antéropostérieur des êtres en début de formation, depuis les larves d'insectes jusqu'au fœtus humains, processus qui est sous le contrôle de gènes du développement ; et on connaît le rôle des gènes *homéotiques* qui impartissent à ces « segments » des fonctions qui peuvent être très différentes d'une espèce à l'autre.

Au niveau génétique, la redondance (existence de plusieurs copies d'un même gène) qui s'accroît le plus souvent au fur et à mesure de l'évolution permet la modification et la *réutilisation* d'un gène dans un deuxième compartiment soumis à des contraintes différentes. C'est là l'un des aspects du phénomène général que François Jacob a désigné du nom, particulièrement imagé de « bricolage » (faire du neuf avec du vieux).

Ainsi « la physiologie comparée donne-t-elle accès à une pléthore de modèles expérimentaux pour disséquer ces processus de base et leurs modifications lors de l'évolution. Notre choix doit cibler ceux qui sont les plus aptes à permettre une combinaison fructueuse de l'expérimentation physiologique et génique » (idem, page 162).

Le présent rapport illustre, à ce propos, l'importance — en tant que « modèles expérimentaux » — qui s'attache à l'étude physiologique de processus tels que la *métamorphose* et la *puberté* tant chez les vertébrés que chez les amphibiens (tels que certains xénopes), ou les poissons téléostéens.

En ce qui concerne le phénomène de puberté (terme d'abord défini chez l'homme puis élargi aux autres mammifères, aux autres vertébrés, voire même parfois à certains invertébrés), la physiologie comparée devrait être à même d'apporter de nouveaux éclairages aux mécanismes de son contrôle en mettant en évidence les constances et les variations évolutives des régulations.

S'il est bien un domaine où la physiologie semble devoir progresser de pair avec la génomique, c'est donc celui de la physiologie comparée. La comparaison au sein de diverses espèces des séquences de gènes impliqués dans des fonctions identiques ou apparentées, les techniques de transgénèse germinales ou somatiques permettront de mieux com-

prendre comment la génétique et la physiologie ont procédé de pair au cours de l'évolution pour assurer le maintien des fonctions essentielles à la vie.

IV-g Écophysiologie

Si l'on mesure l'importance mondiale qui s'attache désormais aux phénomènes qui concernent l'environnement sous ses divers aspects, qu'ils soient politiques, juridiques ou scientifiques (effets climatiques, pollutions d'origine anthropogénique, préservation des ressources naturelles de toute sorte, maintien de la biodiversité, etc.), il est clair que la physiologie comparée et l'écophysiologie vont être appelées à jouer un rôle majeur au cours des prochaines années : « déterminer l'impact des changements climatiques et des activités humaines sur l'évolution de la biodiversité sera en effet impossible sans un grand développement de nos connaissances sur le fonctionnement (donc sur la physiologie) des êtres vivants dans leur milieu naturel et notamment sur les limites de leurs possibilités adaptatives aux changements de l'environnement » (cf. Y. Le Maho, ce rapport page 170).

Pourtant, en dépit d'un renouveau considérable d'intérêt, même au sein du grand public, pour tout ce qui touche à la préservation des écosystèmes animaux (et végétaux) et à leur biodiversité, force est de reconnaître que la physiologie comparée et l'écophysiologie sont encore très peu développées, sans doute du fait de leur insuffisante reconnaissance officielle. Malgré un rapide développement des approches phylogénétiques que stimulent la génétique moléculaire et la génomique, l'analyse de la diversité fonctionnelle est restée dans l'enfance et l'étude des mécanismes adaptatifs des animaux et des végétaux à l'extraordinaire variété des conditions d'environnement de la planète constitue une source de connaissances encore largement explorée. Pourtant, cette situation est sans doute en passe de changer et pourrait connaître une très profonde amélioration dans les prochaines années, depuis que de nouvelles technologies permettent de lever les obstacles qui empêchaient ou limitaient l'observation des êtres vivants *dans leur milieu naturel* (même s'il est vrai que l'étude en laboratoire des souches, lignées ou races animales a déjà permis d'intéressants travaux en éthologie).

« On peut dire qu'une révolution technologique (le mot n'est pas trop fort) caractérise actuellement l'évolution de l'écophysiologie animale. Cela tient aux progrès de la microélectronique et de la micromécanique qui rendent possible le suivi des animaux vivant dans les endroits les plus inaccessibles de la planète (système de localisation par satellite Argos applicable aux reptiles, oiseaux et mammifères marins). Des systèmes

de données « embarqués » par les animaux permettent d'acquérir des informations sur leur comportement (par exemple leurs plongées alimentaires) ou sur leur environnement (salinité, température) ou encore leur adaptation physiologique » (Y. Le Maho, ce rapport page 172).

On peut en conclure que, du fait de ces révolutions techniques, des champs entiers de connaissance se sont ouverts grâce au suivi des animaux dans leur milieu naturel. Mais si les capacités de suivi des animaux ou d'enregistrements de leurs comportements globaux existent, il reste que l'interprétation approfondie des données concernant les adaptations des animaux aux facteurs physiques et trophiques de l'environnement est limitée de façon très sérieuse par *le développement insuffisant de ces disciplines physiologiques clés que sont l'énergétique et la nutrition (cf. supra)*. D'ailleurs, le rapport fait remarquer qu'il n'existe pas encore en France d'enseignement sur cette nouvelle approche que constitue l'étude de l'animal dans son milieu naturel à l'aide des nouvelles technologies et que l'on doit notamment déplorer l'absence de DEA d'écophysiologie animale, et celle de PME s'intéressant à l'instrumentation et au développement des techniques correspondantes.

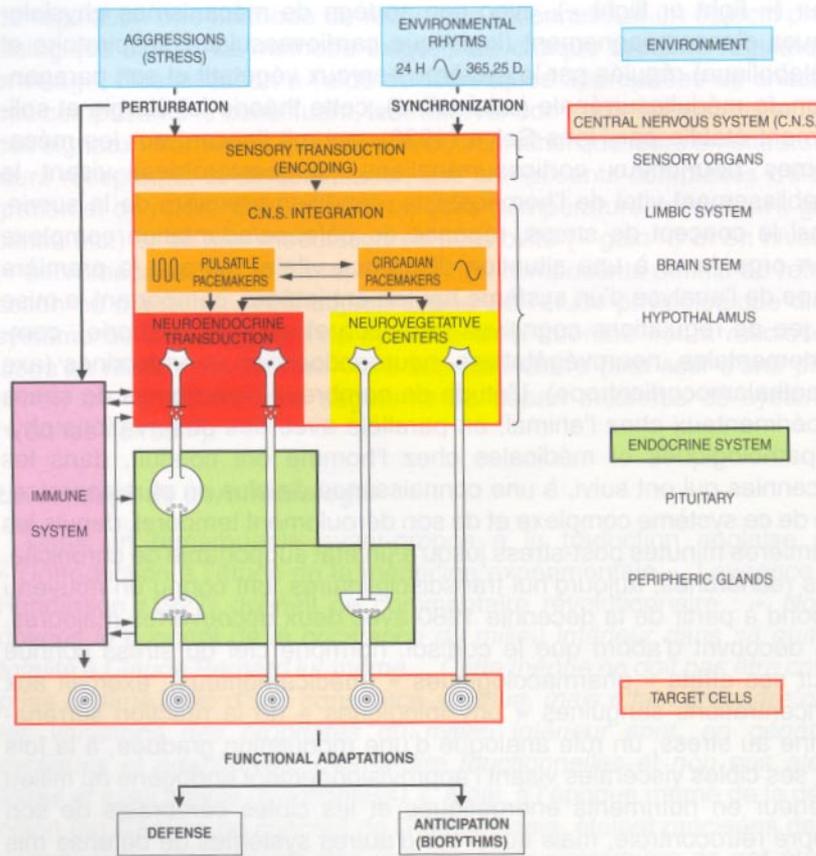
Cette constatation doit néanmoins être tempérée quelque peu du fait de l'existence de quelques équipes françaises d'excellence qui s'intéressent par exemple à l'étude des animaux soumis à des conditions extrêmes. Nous retiendrons qu'un vaste champ d'action est donc ouvert pour une physiologie comparée et une écophysiologie adaptative animales (et d'ailleurs végétales) si des efforts peuvent désormais leur être consacrés, tant au plan de l'enseignement, qu'à la faveur du développement des plateaux techniques appropriés. Mieux connaître notre biosphère ne se limite pas à recenser et à classer (un prochain rapport de l'Académie des Sciences sera consacré à la « Systématique ») mais demande que soient comprises les admirables facultés d'adaptation physiologiques, donc fonctionnelles, des éléments de cette biosphère, lesquels sont encore insuffisamment connus.

Nombre de chemins scientifiques qui concernent le monde animal et végétal mènent de nouveau à la physiologie. Si féconde en connaissances accumulées, si nourricière en réponses de toutes sortes, surtout médicales et pharmacologiques, autant qu'agricoles (encore que la physiologie végétale ne soit pas traitée ici et doive faire l'objet d'un rapport indépendant), si centrale dans l'enseignement dédié au vivant, cette discipline a été dans l'histoire, comme une source, mais une source qui, après avoir irrigué tant et tant, a pu donner l'impression de se tarir...

Or aujourd'hui, les choses se passent comme si la physiologie manquait cruellement à l'ordonnement optimal des champs scientifiques qu'elle a contribué à faire émerger. Pourtant, l'analyse du groupe de travail réuni par l'Académie des Sciences pour répondre à une question qui lui fut posée par le Ministre de l'Éducation nationale, de la Recherche et de la Technologie, conduit à une réponse sans ambiguïté : il ne s'agit pas de protéger une discipline des sciences en voie de disparition, comme on protégerait une espèce menacée dont on voudrait conserver les échantillons et la mémoire pour les générations futures, ou pour maintenir un vivier minimum de spécialistes. *La réponse est toute autre : la physiologie est en pleine évolution. Même si ses objectifs princeps n'ont pas varié, les problèmes, les situations auxquelles elle est désormais confrontée sont d'une actualité brûlante, et leur solution s'impose et s'impose vite, tant pour la médecine et l'agriculture que pour les biotechnologies nouvelles ou l'étude systématique et la protection de l'environnement.* Les démarches à caractère fondamental qui vont permettre ce « nouveau souffle » indispensable sont à notre portée ; elles s'appellent génomique fonctionnelle, biologie du développement, neurosciences, mais elles comprennent aussi toute la physiopathologie moderne. Enfin et surtout, comment ne pas entrevoir qu'avec l'essor des nouvelles technologies telles que : l'analyse génomique globale par les méthodes de criblage rapide, les techniques d'imagerie et d'explorations fonctionnelles non invasives, avec l'endoscopie virtuelle, la télé-médecine, les systèmes de surveillance satellitaire, les *grandes orientations de la physiologie* : physiologie des grandes fonctions, physiologie comparée, physiologie de la reproduction, du développement, de la sénescence, écophysiologie, etc. *vont bénéficier d'un pouvoir d'exploration jamais égalé tant à l'échelle cellulaire qu'à celle des populations et des écosystèmes.*

Il convient donc de prendre conscience qu'il existe désormais, avec la physiologie intégrative, une discipline *en pleine émergence* qui doit apporter une dimension nouvelle à la connaissance du vivant complexe et dont les retombées éthiques autant que sociales et économiques devraient s'avérer majeures pour le siècle à venir.

5 - Son rôle va être d'autant plus appelé à s'affirmer que la génomique et les techniques d'exploration physique non invasive connaissent un essor très important. En effet, d'un côté la génomique, discipline en plein essor, va livrer aux scientifiques un nombre considérable de données relatives à des gènes nouveaux dont il s'avérera indispensable de connaître la fonction, les régulations, ainsi que l'importance dans l'économie et l'évolution des êtres vivants. Par ailleurs, et d'autre part, diverses techniques physiques, électroniques, mécaniques et virtuelles sont en train de renouveler complètement l'exploration non invasive des



Représentation schématique du système neuro-immunoendocrinien contrôlant la physiologie du stress (d'après I. Assenmacher, G. Barbanel, S. Gaillet, L. Givalois, G. Ixart, F. Malaval, M. Mekaouche, P. Siaud, A. Szafarzyk, « Central regulation of ACTH release in stress », in « Stress. Basic mechanisms and clinical implications », G.P. Chrousos *et al.*, ed. Ann. New York Acad. Sci., 171, 41-54 (1994)).