

la lettre *n° 4 / été 2002*
de l'Académie des sciences



Cellules
Souches
& thérapie
cellulaire

Sommaire

Éditorial

L'Académie des sciences au service de la société

Nicole Le Douarin

page 2

Dossier

Cellules souches et thérapie cellulaire

Nicole Le Douarin

page 3

Entretien avec Ian Wilmut

Lucy Kukstas

page 9

Les applications médicales des cellules souches et des cellules embryonnaires dans les différents pays. Aspects scientifiques et réglementaires

Marianne Minkowsky

page 10

Aspect médicaux et éthiques de l'utilisation des cellules souches

Maurice Tubiana

page 11

Questions d'actualité

Les menaces biologiques

Henri Korn

page 14

Pluridisciplinarité et synergies : un nouvel élan pour la recherche française

Alain Pompidou

page 16

La vie de l'Académie

Le Comité de la recherche spatiale

Jean-Yves Chapron

page 17

La main à la pâte et la Chine

Yves Quéré

page 18

Une Académie en Côte d'Ivoire

Yves Quéré

page 18

Le Comité pour les pays en voie de développement (COPED) Cellule de concertation inter-organismes (CDCI)

François Gros

page 18

La vie des séances

Hommage à Jacques-Louis Lions

Philippe Ciarlet

page 19

Élections d'associés étrangers à l'Académie des sciences

page 20

Éditorial

La société se méfie des scientifiques. L'émergence des notions d'éthique et de précaution s'est traduite à juste titre par de nouvelles contraintes réglementaires et législatives. Le bénéfice tiré de la science est cependant évident. Face à cette situation où les sciences connaissent une expansion et une fécondité jamais atteintes et où une sorte de défiance (sinon de rejet) s'est installée de la part de ceux là mêmes qui en bénéficient, que fait l'Académie des sciences ?

notre pays va se trouver devant la nécessité de recruter un grand nombre de cadres scientifiques : enseignants, chercheurs, ingénieurs et techniciens non seulement pour des besoins liés à l'innovation technologique mais surtout à cause des départs à la retraite qui à eux seuls devraient représenter 80 % des recrutements pendant cette période. Cette bataille de l'intelligence et la chasse aux compétences sont déjà à l'œuvre. Notre pays est dans certains secteurs, comme celui de la recherche biomédicale, victime d'une " fuite de cerveaux " préoccupante vers les pays anglosaxons où la place de la recherche est mieux appréciée par la société. Comme les Académies de tous les pays

servation et l'expérimentation actives des enfants, une méthode d'éveil intellectuel et un modèle de raisonnement dès l'école primaire ? Cette méthode pédagogique a déjà produit des résultats intéressants contrastant avec le bilan plutôt négatif de l'enseignement traditionnel des sciences à l'école. Avec le Conseil National des Programmes, l'Académie souhaite que son application se généralise en France.

L'Académie des sciences n'est pas isolée. Avec l'Académie nationale de médecine, et à la demande du ministre de l'Éducation nationale, elle a produit récemment deux livrets destinés particulièrement aux enseignants du premier degré et aux étudiants des IUFM (Instituts Universitaires de Formation des Maîtres) : l'un traite de la santé en France, l'autre de l'environnement. Faciles à lire, basés sur une information précise, ils apportent une juste évaluation de la situation dans ces deux domaines-clés des relations entre science et société. Ils fournissent de surcroît des recommandations simples et pertinentes et représentent un modèle de l'apport qu'on peut attendre de l'Académie, corps social dont l'autorité en la matière est reconnue par tous.

Enfin, je signalerai une autre action, en collaboration avec d'autres Académies, françaises et européennes : les Colloques. Ceux-ci sont ouverts à un large public et rassemblent à l'Institut de France les meilleurs spécialistes mondiaux sur des problèmes scientifiques d'actualité qui préoccupent nos concitoyens. Ainsi, le dossier du présent numéro de "la Lettre de l'Académie" est consacré à l'un de ces colloques dont le thème était "Cellules souches et thérapie cellulaire" ■

L'Académie des sciences au service de la société

Elle a, en premier lieu, entrepris une réforme qui l'amènera en cinq ans à augmenter de cent le nombre de ses membres et à un rajeunissement très sensible ainsi qu'à accroître l'expertise, lui conférant un rôle privilégié dans l'appréciation et la conduite des relations de plus en plus complexes entre la science et la société.

La décennie sera cruciale. On perçoit à travers de nombreux rapports, en France comme à l'étranger, une désaffection des jeunes envers les sciences, alors que

occidentaux¹, l'Académie des sciences, poursuit une série de communications, d'actions, de réflexions, de conseils à diverses instances gouvernementales. Ainsi, les études menées dans le cadre des rapports sur la Science et la Technologie, commandées par le gouvernement, traitent des questions les plus actuelles. Les concepts et techniques en mutation font naître des collaborations entre des disciplines jusque-là séparées dans des domaines où sont attendues des avancées spectaculaires. Je citerai en exemple le rapport en cours de préparation sur les nanosciences et nanotechnologies et sur les mathématiques dans leurs interactions avec les autres disciplines scientifiques.

Un effort particulier de l'Académie des sciences porte sur l'éducation. L'opération " La main à la pâte " initiée par Georges Charpak et conduite avec un dévouement et un talent qu'il faut souligner, par nos confrères Pierre Léna et Yves Quéré, constitue la fierté de l'Académie des sciences. Son objectif est celui de l'ensemble de notre Compagnie : faire de l'enseignement des sciences par l'ob-



par Nicole Le Douarin

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

¹ A cet égard, la National Academy des États-Unis et la Royal Society en Grande-Bretagne sont très actives.

Les cellules souches, la thérapie cellulaire, l'espoir d'une nouvelle médecine régénérative basée sur le remplacement de cellules lésées par des cellules neuves provenant d'embryons, le clonage, voire le clonage dit thérapeutique : tout le monde en parle et les journaux font de leur mieux pour éclairer l'opinion. La révision de la loi de bioéthique de 1994 qui interdit en son état toute manipulation expérimentale sur l'embryon humain est en chantier et le travail à cet égard devra se poursuivre.

Cellules souches et thérapie cellulaire

Ces perspectives nouvelles offertes par la biologie suscitent à la fois l'espoir et la crainte et heurtent les consciences comme l'ont fait par le passé les technologies et découvertes qui ont changé notre regard sur le vivant.

L'Académie des sciences ne pouvait rester en marge d'un débat de société dans lequel les sciences biologiques et l'extraordinaire développement qu'elles connaissent jouent un rôle de premier plan. Comme elle l'avait fait en 2001 à propos d'un problème de santé publique pour lequel la science demeure le seul recours, les Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles² et à propos d'une question qui touche à la fois santé et société, la longévité et le vieillissement³, l'Académie des sciences a organisé cette année (du 25 au 27 mars 2002) une réunion ouverte au plus large public intitulée "Cellules souches et thérapie cellulaire" en collaboration avec l'Académie nationale de médecine et l'Academy of Medical Sciences de Grande-Bretagne.

Par **Nicole Le Douarin**¹

Des cellules souches, capables d'assurer l'homéostasie cellulaire des tissus, existent chez l'adulte. Leur rôle est d'assurer le renouvellement des cellules au cours de la vie. Celles qui sont à l'origine des cellules sanguines sont connues depuis plusieurs décennies et une thérapie cellulaire est pratiquée couramment pour traiter certaines leucémies par les greffes de moelle

¹ Secrétaire perpétuelle de l'Académie des sciences, professeur honoraire au Collège de France

² Ce colloque s'est tenu à l'Institut de France du 14 au 16 mars 2001

³ Le colloque "Longévité et Vieillessement" s'est tenu à l'Institut de France et à l'Académie de médecine du 25 au 27 mars 2002

osseuse. Au cours de l'organogenèse, la formation des tissus est assurée par des cellules embryonnaires dont le mode de fonctionnement est celui des cellules souches. Elles sont à l'origine des cellules présentes dans les organes de l'adulte et en assurent la pérennité.

Qu'entend-on par cellules souches ?

Il s'agit de cellules indifférenciées douées de la capacité de s'autorenouveler tout en produisant d'autres cellules qui s'engagent dans une ou plusieurs voies de différenciation. Les modalités de leur fonctionnement sont variables selon leur nature et le contexte dans lequel elles sont placées. Au cours de l'exposé qui suit les divers types de

cellules souches connus seront définis ainsi que le niveau où elles se situent dans le cycle de vie de l'individu.

C'est en étudiant certains tissus adultes tels que le sang ou la peau que le concept de cellules souches a été avancé dès les années 1950-1960 pour rendre compte du renouvellement nécessaire des cellules qui les constituent. Des cellules souches qui fonctionnent lors de la mise en place des différents tissus sont aussi à l'œuvre chez l'embryon, au stade de l'organogenèse.



Enfin, les “cellules souches embryonnaires” (cellules ES pour Embryonic Stem cells) dérivées d’embryons très précoces chez certains mammifères, sont une production artificielle des biotechnologies en ce qu’elles prolongent sous la forme de lignées permanentes et indéfiniment transplantables, un stade très éphémère du développement embryonnaire.

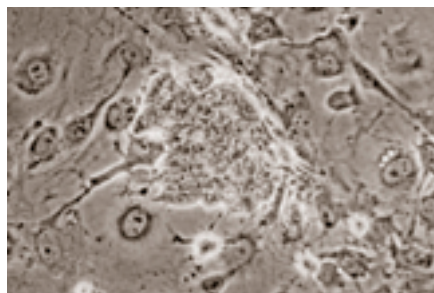
1. L'histoire des cellules souches embryonnaires commence avec l'étude de tumeurs particulières du testicule, les tératocarcinomes.

Le rappel historique a été le thème essentiel des communications de Martin Evans ⁴ et Gail Martin ⁵. Leurs articles en 1981, ont, pour la première fois, montré qu’il était possible de “dériver”, à partir de la masse cellulaire interne du blastocyste ⁶, des lignées de cellules qui, tout en demeurant pluripotentes, continuent à se multiplier. Contrairement aux cellules couramment cultivées, les cellules embryonnaires mises en culture dans des conditions bien définies, ne s’épuisent pas et peuvent apparemment être indéfiniment repiquées. Tel n’est pas le cas des cellules provenant d’embryons plus âgés, de fœtus ou d’adultes. Même celles qui se prêtent le mieux aux conditions de la culture *in vitro*, comme les fibroblastes (issues de tissus de type conjonctif), s’épuisent après un certain nombre de transferts. Seules les cellules ayant subi une transformation tumorale survivent indéfiniment en culture. Cette capacité s’accompagne d’une altération de leur génome qui se manifeste souvent par un caryotype anormal. Il n’en est rien des cellules souches embryonnaires qui demeurent euploïdes et conservent le pouvoir de se différencier en types cellulaires variés si elles sont placées dans des conditions de culture favorables.

Le fait que le développement embryonnaire et les cellules tumorales présentent certains caractères en commun a été souligné de longue date : les unes et les autres se multiplient activement et sont capables de migrer au sein des tissus de l’embryon ou de l’adulte. Dans les années 1960, l’intérêt de certains biologistes s’est porté sur des tumeurs du testicule rencontrées chez l’homme et, avec une incidence particulièrement élevée, chez certaines souches de souris, comme la souche 129. Ces tumeurs renferment des tissus divers, souvent bien différenciés, (mais organisés d’une manière anarchique) qui

coexistent avec des cellules de type embryonnaire ; ces tumeurs sont transplantables. En effet, des tératocarcinomes finement fragmentés et injectés dans la cavité péritonéale d’une souris saine de la même souche provoque le développement de tumeurs ascitiques. Ce phénomène peut même être obtenu dans certains cas par l’injection intrapéritonéale d’une seule cellule provenant d’un tératocarcinome démontrant ainsi l’existence de cellules souches tumorales. La frontière entre l’état embryonnaire normal et ce type de tumeurs est apparue encore plus floue à la suite de l’expérience décisive réalisée en 1970 par le biologiste américain Leroy Stevens. En greffant des blastocystes normaux dans des sites ectopiques de l’adulte (sous la capsule du rein ou dans la chambre antérieure de l’œil) il remarqua que les embryons, loin de poursuivre leur développement, forment des tumeurs semblables aux tératocarcinomes contenant à la fois des tissus différenciés et des cellules de type embryonnaire appelées cellules EC (pour Embryonal Carcinoma cells). Dans les années 1970 à 1975, plusieurs laboratoires ont transféré en culture *in vitro* les cellules EC des tératocarcinomes spontanés ou expérimentaux ⁷. Le but de ces cultures était d’obtenir des cellules embryonnaires en grande quantité et de tenter d’élucider, sur ce matériel, quels sont les mécanismes responsables de leur différenciation vers tel ou tel type cellulaire.

Au début des années 1980, Gail Martin



Des clones de cellules EC peuvent être dérivés de cellules individuelles (isolées dans une pipette) et cultivés *in vitro* dans un milieu de culture conditionné par une couche de cellules nourricières. Martin Evans 1975.

remarquait que les cellules EC cultivées *in vitro* dans un milieu de culture conditionné par une couche de cellules nourricières ⁸ demeuraient indifférenciées si elles étaient repiquées fréquemment (tous les trois jours) et formaient une couche monocellulaire. Au contraire, dans les cultures prolongées, les cellules formaient des agrégats qui se détachaient, flottaient dans le milieu, se recouvraient d’une couche de cellules épithéliales et devenaient des “corps

embryoïdes” au sein desquels apparaissaient divers tissus différenciés.

Ces capacités de différenciation des cellules EC peuvent aussi s’exprimer *in vivo*, comme l’a montré en 1974 Ralph Brinster (Philadelphie). Injectées dans un blastocyste normal de souris et reconnaissables des cellules de l’hôte par un marqueur génétique, les cellules EC (issues d’un tératocarcinome) se révélaient capables de participer à la différenciation de virtuellement tous les tissus de la souris. Tout comme dans la tumeur originelle (le tératocarcinome) ces cellules perdent leur caractère malin lorsqu’elles se différencient mais, contrairement à leur comportement anarchique dans la tumeur, elles s’intègrent parfaitement aux tissus normaux de l’embryon hôte. Ces cellules cependant ne paraissent pas pouvoir s’incorporer à la lignée germinale de la souris qui ne reste chimérique qu’au niveau de ses cellules somatiques. Bien que les cellules EC aient été utilisées par plusieurs laboratoires dans les années 1960, 70, pour étudier la différenciation cellulaire, elles ne constituaient pas un matériel expérimental vraiment satisfaisant. Leur tendance à acquérir des propriétés tumorales en culture les rendait peu fiables et l’idéal pour les chercheurs en biologie du développement aurait été de disposer de cellules semblables à celles d’embryons normaux mais qui auraient été douées des mêmes propriétés que les cellules EC c’est-à-dire celles de s’autorenouveler indéfiniment en tant que cellules souches tout en gardant la capacité de se différencier en types cellulaires variés.

Après l’expérience de Brinster, il aura fallu plus de 6 ans pour que soit mise au point la culture à long terme de cellules souches provenant d’embryons normaux.

Gail Martin a entrepris de cultiver la masse cellulaire interne d’embryons de souris au stade blastocyste après qu’elle ait été débarrassée du trophoctoderme en utilisant un anticorps anti-souris en présence de complément (procédé qui porte le nom d’immunochirurgie). Elle a eu l’idée d’utiliser un milieu conditionné par des cellules EC pour augmenter le nombre de cellules embryonnaires. Le taux de succès de ces expériences, (qui portaient sur des souris outbred swiss) était faible : environ un embryon sur 100 fournissait une lignée stable de cellules ES. A la même époque, Martin Evans en

Angleterre poursuit des travaux similaires et utilise une autre méthode pour augmenter le nombre de cellules embryonnaires mises initialement en culture, celle de l’implantation différée : si on pratique une ovariectomie peu après la fécondation, on empêche l’implantation de l’embryon dans la paroi utérine. L’embryon au stade blastocyste reste donc dans la cavité de l’utérus et sa taille s’accroît. M. Evans utilise les souris de la souche 129 et parvient à un taux de réussite bien plus élevé. Il s’est révélé ensuite que cette souche 129, qui se distingue aussi par une incidence élevée en tératocarcinomes, se prête particulièrement bien à l’établissement de lignées stables de cellules ES.

Comme pour les cellules EC, la condition essentielle qui permet à ces cellules de continuer à se diviser en restant indifférenciées et pluripotentes est de rester en monocouche. Si ces cellules deviennent abondantes, elles forment des agrégats et se différencient. Les cellules ES se distinguent des cellules EC provenant des tératocarcinomes par le fait qu’elles sont euploïdes alors que les cellules EC ont tendance à devenir aneuploïdes et à dériver ainsi vers la malignité.



Souris chimères

Des cellules ES injectées dans un blastocyste génèrent des souris chimères tout comme les cellules EC mais, à leur différence, elles s’incorporent à la lignée germinale de l’hôte. Les couches de cellules nourricières utilisées par ces pionniers ont été bientôt remplacées par un “facteur de croissance” le LIF (Leukemia Inhibitory Factor) qui s’est révélé un puissant inhibiteur de la différenciation pour les cellules ES de souris. D’autres substances peuvent aussi avoir cet effet comme l’oncostatine M ou le CNTF (facteur découvert pour son effet trophique sur certains neurones).

2. Les différences espèces de mammifères se prêtent-elles à l'établissement de lignées de cellules ES ?

Il n’en est rien. Comme nous venons de le voir, dès les travaux des pionniers des différences nettes sont apparues, à cet égard, entre les diverses races de souris, la souche 129 se prêtant particulièrement bien à ces expériences. Certaines espèces se sont montrées jusqu’à présent, réfractaires à l’établissement de lignées de cellules ES ; c’est le cas des bovins et du rat.

⁴ Cardiff School of Biosciences, Cardiff, UK

⁵ UCSF, San Francisco, USA

⁶ La masse cellulaire interne aussi appelée “bouton embryonnaire” est destinée à fournir l’embryon lui-même. Elle est entourée d’une couche de cellules formant le “trophoctoderme” qui est à l’origine du placenta.

⁷ Les références bibliographiques sont disponibles sur le site de l’Académie

⁸ Les cellules nourricières sont généralement des lignées de fibroblastes tumoraux (e.g. les cellules 3T3) qui sont soit irradiées soit traitées par des substances antimitotiques afin qu’elles soient empêchées d’envahir la culture. Les cellules survi-

vent quelques jours à ces traitements et émettent dans le milieu de culture des substances diverses qui favorisent le développement des cellules que l’on veut cultiver. Cet effet “nutritif” est souvent désigné comme un “conditionnement” du milieu de culture.

En 1995, des cellules ES ont été obtenues à partir de blastocystes d'un primate, le singe Rhésus, par des chercheurs du Wisconsin Primate Research Center aux États-Unis. En 1998, le même groupe publiait que des blastocystes humains se prêtaient aussi à cette évolution en culture mais dans des conditions différentes de celles qui sont favorables à la culture des cellules ES de souris. En effet la différenciation des cellules ES humaines n'est pas inhibée par le LIF, l'oncostatine M ou le CNTF comme c'est le cas chez la souris. Le milieu mis au point par J. Thomson permet un doublement de la population de la culture en 20 à 40 heures. Les cellules humaines qui conservent une activité élevée de l'enzyme télomérase sont, au total, plus difficiles à cultiver et à manipuler que celles de souris. Cependant leurs capacités de différenciation testées *in vitro* sont satisfaisantes. De nombreux types cellulaires ont jusqu'ici été obtenus en culture à partir des lignées de cellules ES humaines tels que des neurones, de la glie, des hépatocytes, du muscle et des épithélia variés.

Plusieurs stratégies ont été mises au point pour trier les cellules différenciées en vue de leur transplantation éventuelle pour la thérapie cellulaire. Il faut souligner que l'injection chez l'adulte de cellules souches pluripotentes provoque en général la survenue de tumeurs malignes, celles-ci doivent donc être soigneusement séparées des cellules différenciées et exclues de l'inoculum dont le but est le remplacement de cellules lésées ou mortes.

En conclusion, ces travaux encore préliminaires suscitent de grands espoirs quant à l'utilisation des cellules ES pour la thérapie cellulaire en médecine.

3. Une autre source de cellules souches : les cellules germinales des gonades de fœtus.

Très tôt au cours du développement embryonnaire certaines cellules échappent aux inductions qui pourraient orienter la différenciation vers un type cellulaire particulier. Elles demeurent dans un état indifférencié et sont, au cours de l'organogenèse, animées d'un comportement particulier : elles migrent vers les ébauches gonadiques, s'y logent et constituent une réserve de cellules destinées à perpétuer l'espèce. Ces cellules germinales sont destinées, le moment venu, à se différencier en gamètes mâles (spermatozoïdes) ou femelles (ovocytes) selon leur équipement génétique.

L'un des effets les plus marquants de la biologie moderne sur notre culture occidentale est la dévaluation du sacré dans le monde vivant. Pour la biologie moderne, tous les processus du vivant, y compris naturellement la reproduction, résultent d'un certain arrangement de la matière et de son évolution. C'est dire que le naturel et le sacré n'y ont plus guère de place. Aujourd'hui, c'est l'embryon qui constitue souvent l'un des derniers refuges du sacré dans la mesure où s'y prête le statut de cet embryon.

François Jacob

On a d'abord montré chez la souris que les cellules germinales extraites de la gonade et placées en culture dans des conditions adéquates peuvent proliférer et fournir des lignées de cellules tout à fait comparables aux cellules ES dérivées à partir des blastocystes (elles sont appelées cellules EG pour les distinguer des cellules ES et indiquer qu'elles proviennent de cellules germinales). En 1998, John Gearhart⁹ obtenait des cellules souches embryonnaires humaines à partir de cellules germinales extraites des gonades de fœtus résultant d'avortements.

4. Des cellules souches de l'embryon à celles de l'adulte.

Les tissus à renouvellement rapide

Le concept de cellule souche a émergé des recherches réalisées dans les années 1950-1960 sur le renouvellement des cellules sanguines. Celles-ci ont une durée de vie courte (un globule rouge humain vit 120 jours) et doivent donc être remplacées pendant toute la durée de la vie. Le renouvellement est assuré par des cellules résidentes de la moelle osseuse, capables de s'autorenouveler tout en produisant, par division asymétrique, des cohortes de cellules à prolifération rapide qui s'engagent dans les voies de différenciation les conduisant à produire toute la variété des cellules du sang circulant.

Ces mécanismes de renouvellement cellulaire existent pour tous les tissus. Chaque organe contient, à côté de cellules différenciées et fonctionnelles, un contingent de cellules indifférenciées

capables de remplacer les cellules mortes et de maintenir ainsi une homéostasie cellulaire.

Ces cellules souches prennent leur source au cours du développement embryonnaire où leur sont assignées une place déterminée dans l'organisme (une "niche") et une fonction, celle de renouveler le tissu auquel 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 capacité d'autorenouvellement, du pouvoir de produire des cellules "neuves" sans que leur propre population ne s'amenuise.

L'origine des cellules souches hématopoïétiques chez l'embryon a fait l'objet d'études approfondies. Ces travaux ont été rapportés par Françoise Dieterlen¹⁰ et Bruno Péault¹¹. L'un des résultats récents les plus marquants de ces études est l'origine commune des cellules endothéliales vasculaires et des cellules souches hématopoïétiques.

La démonstration de l'existence de ces cellules souches capables de fournir les lignées sanguines et endothéliales, appelées hémangioblastes a été apportée dans plusieurs espèces telles que l'embryon d'oiseau, de souris et d'homme. De telles cellules subsistent chez l'adulte et peuvent être mobilisées dans des processus de cicatrisation et de néovascularisation via la voie sanguine.

Un autre exemple de cellules à renouvellement rapide chez l'adulte est celui de la peau, organe important par son étendue et son volume (16 % du poids du corps) dont l'épiderme est le site d'un renouvellement cellulaire permanent à partir d'une couche basale dite génératrice constituée essentiellement de cellules souches. Outre l'épiderme, les cellules souches cutanées sont aussi à l'origine des phanères (poils, plumes, écailles) et de glandes cutanées telles que les glandes sébacées des mammifères. Yves Barrandon¹² en construisant des follicules pileux chimériques entre une souris normale et une souris porteuse d'un marqueur génétique, a pu montrer la dynamique du renouvellement des différents types cellulaires de la peau ainsi que la pluripotentialité très étendue des cellules souches cutanées.

Le tissu musculaire renferme à côté des myocytes (cellules géantes multinucléées et pourvues de myofibrilles contractiles) des cellules indifférenciées dites cellules satellites susceptibles de devenir elles-mêmes des cellules contractiles. Ces cellules souches ont été utilisées par un groupe français représenté au Colloque par Philippe Menasché¹³ pour traiter les lésions provoquées par un infarctus du myocarde. Il s'agit là d'une première en matière de thérapie cellulaire régénérative chez l'homme à partir de cellules souches adultes autres que les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse ou du cordon ombilical et de la peau.

¹⁰ Institut d'embryologie cellulaire et moléculaire du CNRS et du Collège de France, Nogent sur Marne
¹¹ Unité 506 INSERM, Villejuif

¹² École normale supérieure, Paris
¹³ CHU Bichat-Claude Bernard, Paris

⁹ John Hopkins University, Baltimore, USA

Cellules souches et tissu nerveux

Il a été longtemps tenu pour vrai que chez les vertébrés supérieurs le cerveau possède à la naissance un contingent de neurones dont le nombre ne peut que diminuer au cours de la vie. L'arrêt de la neurogenèse au cours de la vie embryonnaire constituait un dogme qui ne paraissait souffrir aucune exception. Un premier et timide accroc à cette certitude est venue de l'étude du cerveau d'oiseaux dont l'activité sexuelle saisonnière s'accompagne de vocalisations riches et variées qu'ils ne sont plus capables d'émettre quand la saison des amours est passée. Le centre nerveux de ces vocalisations disparaît en phase de repos sexuel et réapparaît l'année suivante pour la saison de la reproduction.

Nottebohm en marquant spécifiquement les cellules en division¹⁴, a montré que la réapparition du noyau du chant était le résultat d'une néoneurogenèse se produisant donc chez l'oiseau adulte. Il a fallu attendre les années 1990 pour qu'on admette que le cerveau adulte était bien le siège de la production de nouveaux neurones. Les études du bulbe olfactif du rat ont effectivement mis en évidence une mort continue affectant certains types de neurones qui devaient donc être le siège d'un renouvellement constant. On sait aujourd'hui que la neurogenèse adulte, bien que discrète, intéresse d'autres parties du système nerveux central telles que l'hippocampe et même le cortex cérébral.

Parallèlement à ces controverses, des recherches réalisées sur le développement du système nerveux ont montré que, chez l'embryon, les différents types de cellules qui se différencient en neurones et en cellules gliales dans le neuroépithélium, proviennent de la couche de cellules la plus interne du tube neural primitif (l'épithélium ventriculaire) dont certains éléments paraissent jouer le rôle de cellules souches pluripotentes.

La première démonstration que l'ébauche neurale contient des cellules souches a été apportée pour la crête neurale, par Nicole Le Douarin¹⁵. La crête neurale est une structure embryonnaire transitoire à l'origine du système des ganglions et nerfs périphériques ainsi que de nombreux autres types cellulaires (cellules pigmentaires, cellules endocrines, cartilage, os, tissu conjonctif). La culture clonale de cellule de la crête neurale d'embryon d'oiseau et plus tard de rat a montré l'existence de cellules pluripotentes à partir

desquelles se développent des colonies où tous les types cellulaires normalement dérivés de cette ébauche se trouvent représentés. Ainsi était définie une cellule souche de la crête neurale englobant le système nerveux périphérique et ses autres dérivés. L'étape suivante a consisté à découvrir la cellule souche du système nerveux central.

Des cellules indifférenciées exprimant le gène de "nestin" (un filament intermédiaire cytoplasmique) ont été identifiées dans l'épithélium ventriculaire par Ron McKay¹⁶ qui a émis l'hypothèse qu'elles pouvaient constituer les cellules souches putatives du système nerveux central. Cette hypothèse a été confirmée par de nombreux travaux et les méthodes d'isolement de ces cellules

on pensait que le destin était déterminé depuis le développement embryonnaire. Keiichi Fukuda²⁰ a isolé une lignée de cardiomyocytes à partir de cellules stromales de la moelle osseuse.

Le caractère sensationnel et inattendu de ces résultats leur a ouvert les colonnes de journaux réputés sélectifs dans leurs choix. Doivent-ils, pour ces raisons, bénéficier de notre adhésion inconditionnelle ?

Etendue et limites de la multipotentialité des cellules souches de l'adulte

Plusieurs communications de ce colloque ont recommandé une certaine prudence quant à la généralisation de la pluripotentialité des cellules souches spécialisées des tissus de l'adulte. Les

différents tissus, y compris l'épithélium endodermique de l'intestin et des bronches, peuvent contribuer, non seulement à la lignée sanguine mais aussi à l'épithélium intestinal et bronchique. Margaret Goodell²² montre que, même entre les mains de chercheurs compétents et prudents, des interprétations erronées peuvent être apportées à ces expériences complexes. Son article paru dans PNAS en 1999 montrait que des cellules issues du muscle pouvaient, si elles étaient injectées à une souris irradiée, participer à la reconstitution hématopoïétique de l'hôte. Ce rôle était attribué aux cellules satellites des



Cimetière de San Michele, Venise.

souches neurales à partir de cerveaux embryonnaires et adultes (chez de nombreuses espèces y compris l'homme) est désormais bien au point.

Stefan Momma¹⁷, Perry Bartlett¹⁸, et Angelo Vescevi¹⁹ ont traité de l'isolement des cellules souches du cerveau, de leur caractérisation, de leur culture sous la forme de neurosphères et de leur capacité à se différencier en types cellulaires très variés lorsqu'elles sont soumises à des conditions d'environnement appropriées.

Plusieurs articles ont été publiés au cours de ces dernières années montrant la plasticité des cellules souches dont

embryologistes qui suivent le devenir des cellules dans l'embryon au cours du développement savent qu'un des éléments importants dans la détermination des cellules vers un destin particulier est leur appartenance à l'un des trois feuilletts embryonnaires. Un des phénomènes les plus frappants résultant des expériences récentes sur les cellules souches de l'adulte est que l'étendue de leur plasticité dépasse les frontières virtuelles des feuilletts. Les expériences de Neil Theise²¹ sont à cet égard spectaculaires car elles tendent à montrer que des cellules souches hématopoïétiques (CSH) injectées chez une souris irradiée léthalement et par conséquent déplétée en cellules qui assurent le renouvellement rapide de

cellules musculaires dont le rôle dans la néogenèse musculaire tout au long de la vie est bien connu. En utilisant un système chimérique dans lequel les cellules injectées proviennent d'une souris porteuse d'un marqueur génétique permettant de les reconnaître des cellules de l'hôte, elle a conclu récemment que malgré les précautions prises lors de ses expériences, la composition des cellules injectées bien que provenant du muscle n'était pas homogène mais contenait à côté des cellules souches du muscle, des cellules souches hématopoïétiques résidentes dont elle a pu identifier les caractéristiques et qui sont en fait à l'origine des cellules sanguines apparues chez l'hôte irradié.

¹⁴ Opération qui consiste à injecter à l'animal un précurseur radioactif de l'ADN incorporé dans le noyau des cellules lorsqu'elles se divisent et dupliquent leurs chromosomes

¹⁵ Institut d'embryologie cellulaire et moléculaire du CNRS et du Collège de France

¹⁶ Laboratory of Molecular Biology, NIH, Bethesda, USA

¹⁷ Karolinska Institute, Stockholm, Suède

¹⁸ President, Australian Neuroscience Society, Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research Parkville Victoria, Australie

¹⁹ Institute for Stem Cell Research, Milan, Italie

²⁰ Institute for Advanced Cardiac Therapeutics, Tokyo, Japon

²¹ New York University Medical Center, New York, USA

²² Center for Cell & Gene Therapy, Houston, USA

Il faut saluer la poursuite des travaux accomplis par Margaret Goodell pour identifier avec un degré de certitude toujours plus grand la nature des cellules injectées. La difficulté principale de ces expériences résidait en effet dans la pureté de l'inoculat. Une contamination par une seule cellule d'un type non souhaité peut entraîner des erreurs d'interprétation majeures compte tenu du pouvoir important de prolifération de certaines cellules si elles sont placées dans un contexte qui leur est favorable. Irving Weissman²³ revient sur ces précautions. Ses travaux ont défini, par le passé, les caractéristiques moléculaires des cellules souches hématopoïétiques qui permettent de les identifier et en connaître les migrations, la

d'autant plus critiques au cours du colloque qu'il suit de peu la publication de deux articles dans Nature du 4 avril 2002 dans lesquels les auteurs montrent que si des cellules souches sont cultivées en présence d'autres cellules d'origine adulte (eg., moelle osseuse ou cellules du système nerveux central), elles ont une tendance jusque-là insoupçonnée à générer spontanément des hybrides somatiques par fusion cellulaire. Ces hybrides ont une formule chromosomique double du stock chromosomique de l'espèce et présentent les caractères cytoplasmiques des cellules différenciées avec lesquelles les cellules

en 1997 en ait démontré la faisabilité.

En effet, bien que la reprogrammation par le cytoplasme de l'ovocyte de noyaux provenant de cellules en cours de différenciation (et même différenciées) ait été démontrée chez les Amphibiens par les expériences de Robert Briggs et Thomas King puis de John Gurdon, les tentatives réalisées pour cloner les mammifères étaient restées longtemps sans succès. Certains chercheurs considéraient même que cette classe de vertébrés ne se prêtait pas à ces expériences.

En 1984 cependant, Willadsen réussissait un clonage chez le mouton par transplantation de noyaux provenant de cellules d'embryons précoces (stade 8-16 blastomères). Le taux de développe-

plus bas) a dressé un tableau des perspectives offertes par cette technologie. A ce jour, des clones ont été obtenus chez plusieurs espèces de mammifères (mouton, vache, souris, chèvre, porc, chat) tandis que les essais réalisés chez le chien et le singe rhésus sont restés sans succès.

Les types cellulaires utilisés pour prélever les noyaux sont divers. La survie des clones décroît au cours de l'expérience depuis la fécondation *in vitro* en passant par l'embryon, le fœtus puis l'adulte. De plus, les animaux qui atteignent le stade adulte souffrent de nombreuses anomalies. A la naissance, ils sont en général, d'un poids supérieur à la normale. Cet état se prolonge par une obésité (observée en particulier chez la souris). D'autres symptômes sont fréquemment observés tels que des difficultés respiratoires, des troubles du fonctionnement du système immunitaire aboutissant à une réduction de la longévité. Il semble que ces anomalies soient de nature épigénétique.

Jean-Paul Renard revient sur la pathologie des fœtus produits par clonage dans son laboratoire. La grande expérience que ce chercheur a acquise dans le clonage des bovins et des souris l'amène à la notion que la mortalité foetale augmente avec l'âge des individus sur lesquels les cellules donneuses de noyaux ont été prélevées. Dans les expériences de clonage, la mort des fœtus, fréquemment observée, s'accompagne d'anomalies telles que l'hypertrophie du placenta, celle de la langue et de la tête, etc... La reprogrammation nucléaire constitue la phase la plus critique du processus de clonage. Elle implique des modifications au niveau des histones, protéines étroitement associées à l'ADN et qui participent au contrôle de l'activité transcriptionnelle. Pour faciliter cette phase critique, l'auteur préconise l'utilisation de noyaux en métaphase prélevés sur des fibroblastes en culture.

6. Thérapie cellulaire et transfert de noyau somatique dans l'ovocyte.

Les embryons obtenus par transfert du noyau provenant de cellules adultes peuvent être utilisés, comme les embryons zygotiques pour produire des cellules ES.



Jardin des plantes, Paris.

localisation tissulaire et le nombre. Il démontre aujourd'hui que les cellules souches hématopoïétiques bien que résidant essentiellement dans la moelle osseuse sont mobilisées et deviennent circulantes dans une proportion plus grande qu'on ne le croyait. Chez la souris, environ 30 000 cellules souches transitent dans le sang circulant par jour. Ceci implique que de nombreuses cellules souches sont dispersées dans les tissus (rejoignant ainsi les observations de Margaret Goodell). Une grande prudence doit donc être apportée à l'interprétation de résultats récents suggérant que des cellules souches de tissus autres que la moelle osseuse (par exemple le muscle, le cerveau, etc...) sont capables de se convertir en cellules sanguines.

Le problème de la plasticité des cellules souches de l'adulte a été posé en termes

souches ont fusionné. Bien que ces expériences aient été réalisées *in vitro*, elles jettent un doute supplémentaire sur l'interprétation apportée aux résultats de certaines expériences précédentes qui concluait à la grande étendue de la plasticité des cellules souches de l'adulte.

5. Transfert des noyaux somatiques dans l'ovocyte

Les problèmes posés par le transfert du noyau de cellules somatiques dans l'ovocyte ont été envisagés par quatre chercheurs, Ian Wilmut, Keith Campbell, John Clark²⁴ ainsi que par Jean-Paul Renard²⁵.

Cette méthode de clonage reproductif est couramment appliquée aux Mammifères depuis que la naissance de la brebis Dolly

embryonnaires n'était cependant que de 2,5 %. Le clonage d'un mammifère à partir du noyau d'une cellule adulte ne devait survenir qu'en 1997. L'équipe du Roslin Institute en a été l'auteur. La revue Nature publiait en effet le 27 février 1997 un article rapportant qu'un clone d'une brebis morte depuis plusieurs mois avait été obtenu. 277 transplantations nucléaires avaient été nécessaires pour qu'un fœtus viable atteigne le terme de la gestation et survive après la naissance. L'origine des noyaux utilisés dans cette expérience était une culture de cellules de la glande mammaire prélevées chez la brebis originelle et maintenues vivantes par repiquages successifs.

Les techniques de clonage reproductif appliquées aux mammifères constituent une part importante de l'activité de l'Institut Roslin et Ian Wilmut (voir l'interview

²³ Stanford University School of Medicine, Stanford CA, USA

²⁴ Roslin Institute, Edinburgh, UK

²⁵ INRA, Jouy en Josas

Produites chez l'homme à partir des cellules somatiques d'un patient, elles pourraient constituer une source privilégiée de cellules différenciées utilisables en thérapie cellulaire. En effet, elles possèderaient le même génome que le malade à qui ces cellules sont destinées et ne seraient donc pas soumises au rejet immunologique que déclenchent les hétéogreffes.

La mise en œuvre de cette technique, appelée couramment clonage thérapeutique, se distingue nettement du clonage reproductif puisqu'elle aboutit à la production de lignées de cellules mais en aucun cas au développement d'un individu. Elle est cependant proscrite dans de nombreux pays bien qu'elle puisse être utile dans le traitement de certaines affections telles que la maladie de Parkinson et pour la production de cardiomyocytes.

Le fait que des îlots de cellules β productrices d'insuline aient été obtenus à partir de cellules ES de souris (Ron McKay) permet aussi d'envisager de les utiliser pour le traitement de certaines formes de diabète.

Intérêt des cellules ES obtenues par transfert noyau somatique pour la thérapie cellulaire chez l'homme

John Clark a résumé l'état de la question et a présenté, d'un point de vue critique, l'intérêt réel que pourrait avoir de telles cellules chez l'homme, ainsi que les difficultés de divers ordres qui accompagnent leur utilisation.

Selon cet auteur, dans l'état actuel de nos connaissances, le facteur limitant dans la production de cellules par transfert de noyau somatique dans l'ovocyte (en dehors des problèmes éthiques) est le nombre d'ovocytes humains requis pour obtenir les cellules différenciées nécessaires au patient. Ainsi, si l'on disposait de 400 ovocytes de "bonne qualité", on pourrait espérer obtenir, après fécondation in vitro, un taux de 10 % de développements atteignant le stade blastocyste, soit 40. A partir des blastocystes on estime à 20 % les chances d'obtention de lignées de cellules souches, soit 8 lignées seulement. A partir de ces lignées, une technologie complexe doit être mise en œuvre pour obtenir une culture homogène de cellules différenciées (ne contenant pas de cellules souches pluripotentes) susceptibles d'être injectées.

Il s'agit là d'une médecine personnalisée, qui s'oppose aux techniques thérapeutiques plus ou moins "universelles" utilisées jusqu'à présent et qui s'en distingue notamment par un coût très élevé. Selon John Clark, la transplantation de cellules provenant de lignées déjà établies paraît aujourd'hui plus réaliste. S'il est vrai que la transplanta-



Boulevard Beaumarchais, Paris.

tion de cellules hétérologues est susceptible d'entraîner des réactions de rejet immunologique, celles-ci peuvent être combattues par les traitements immunosuppresseurs qui ont largement fait leur preuve dans les greffes d'organes. De plus, l'obtention d'un certain degré de tolérance de l'hôte vis-à-vis des cellules ES de départ ne semble pas inenvisageable.

Utilité thérapeutique

D'une manière plus spécifique, dans le cas du diabète de type 1 pour lequel cette technique est envisagée, la destruction des îlots de Langerhans producteurs d'insuline (cellules β) du malade est le résultat d'un dérèglement de son système immunitaire. Les cellules des îlots β sont détruites par les lymphocytes T cytotoxiques somme le seraient des cellules greffées provenant d'un tiers (allogreffe) ou des cellules du soi infectées par un virus ("soi" modifié). La greffe d'îlots portant le CMH de l'hôte (autogreffe) risquerait donc d'être détruite comme l'a été le contingent normal de cellules β de l'individu. L'utilité de telles greffes risque donc d'être nulle.

Leur utilisation dans la maladie de Parkinson pourrait être bénéfique mais rien n'indique qu'elle le serait davantage que celle des neurones provenant d'une banque de cellules souches allogéniques. En effet, les hétéogreffes de cellules mésencéphaliques embryonnaires pratiquées chez l'homme depuis plusieurs années ne paraissent pas être l'objet de rejet immunologique. L'utilité majeure de cellules isogéniques concernerait les cardiomyocytes.

Existe-t-il aujourd'hui des raisons indiscutables de produire des cellules souches embryonnaires par transfert de noyau somatique sans l'ovocyte ?

Plusieurs orateurs ont plaidé en faveur du développement de cette technologie pour :

- l'étude des variations de la toxicité et du métabolisme des médicaments en fonction du terrain génétique. Celles-ci peuvent présenter une ampleur encore insoupçonnée

- Certaines maladies présentant une composante génétique pourraient être étudiées sur des lignées obtenues par cette méthode d'une manière approfondie totalement inenvisageable sur les individus atteints.

Selon John Clark, il est peu probable que la transplantation nucléaire dans l'ovocyte humain soit une technologie valable pour la thérapie cellulaire. Il est donc prématuré car non justifié dans l'état actuel de la technologie de susciter, chez les malades, des espoirs de guérison

basés sur la mise en œuvre du transfert nucléaire à visée thérapeutique. Cependant, cette méthode, si elle est convenablement encadrée du point de vue éthique, devrait se révéler importante pour la recherche.

Conclusion

Le tableau résume l'état des connaissances sur les différentes caractéristiques des cellules souches dont on peut en principe disposer dans l'état actuel de la science et leur intérêt respectif pour la thérapie cellulaire. Bien que des données très encourageantes émergent des expériences réalisées jusqu'à présent, on voit que beaucoup de recherches restent à faire en particulier pour améliorer la différenciation des cellules mises en culture ainsi que la sécurité des greffes qui doivent impérativement être dépourvues de cellules souches pluripotentes à cause du risque de transformation cancéreuse qu'elles présentent ■

Les propriétés des cellules souches obtenues par les différents procédés

Différents types de cellules souches	Lignées établies de cellules ES obtenues à partir d'embryons zygotiques	Cellules souches dérivées d'embryons obtenus par transfert nucléaire	Cellules souches adultes
Propriétés des cellules pour la transplantation			
Histocompatibilité		+++	+++
Nombre de cellules disponibles	+++	+++	?
Capacités de différenciation	++	++	?
Durée de vie des cellules	+++	+++	?
Sécurité	?	?	?
Disponibilité	+++	+	+

Hello Dolly



Entretien avec Ian Wilmut¹

Réalisé par **Lucy Kukstas**²

Ian Wilmut, le père de Dolly, est aujourd'hui à l'Académie des sciences de l'Institut de France où il participe au colloque "Cellules souches et thérapie cellulaire" organisé en collaboration avec l'Académie nationale de médecine et le Medical Sciences of the United Kingdom. Il a accepté de répondre à quelques questions concernant le clonage.

Question : Cette visite à Paris au colloque est l'occasion de vous interroger sur votre motivation au moment de tenter le clonage d'un grand mammifère ? Était-ce un défi technique ?

Ian Wilmut :

Notre recherche a commencé 5 ou 6 ans avant la naissance de Dolly, dans le but de produire des modifications génétiques chez des animaux de ferme à partir de cellules prélevées chez l'embryon. Au cours du projet, nous n'avons pu obtenir des cellules embryonnaires (souches). Le transfert d'embryons, en revanche, s'est révélé être une technique remarquablement puissante. Le but était atteint mais pas avec les moyens prévus.

Si vous n'aviez pas réussi cette technique, pensez-vous que d'autres chercheurs l'auraient fait à ce moment de l'histoire de la recherche ?

Certainement. Rien ne dit que d'autres équipes ne travaillaient pas sur le même sujet. Je reste convaincu que l'utilisation des cellules différenciées est une tentative à laquelle s'attachaient d'autres chercheurs.

Cela fait maintenant 5 ans et demi que Dolly est en vie. Ces années vous ont-elles appris davantage sur la technique du clonage ?

Le clonage reste une technique nouvelle mais insuffisamment efficace. Utilisée chez les animaux, cette méthode peut provoquer selon les espèces des avortements, des anomalies, ou la venue au monde d'individus morts-nés. C'est une

nouvelle voie de recherche et on doit s'attendre à une technique beaucoup plus efficace dans les années à venir. Peut-être l'impact le plus grand porte sur notre façon de penser. On croyait auparavant que les cellules de l'adulte étaient fixes, non transformables. Actuellement, on réfléchit sur les moyens de transformer des cellules pour traiter la maladie de Parkinson, le diabète ou l'endommagement de la moelle épinière, par exemple. Voilà comment Dolly aura le plus grand impact.

Cela a ouvert de nombreuses voies de réflexion sur la bio-éthique. Ne pouvait-on pas réfléchir aux répercussions de cette technique avant de la mettre en pratique ?

Cela a suscité de nombreux débats et engendré de l'anxiété. Une des difficultés de la recherche réside dans le fait d'aborder les questions d'éthique de ce genre avant la réussite de la démarche expérimentale. C'est peut-être regrettable, mais inévitable. La recherche se doit d'être ambitieuse. Nous devons réfléchir ensuite aux applications et aux jugements éthiques et sociaux.

Vous croyez donc qu'il est préférable de laisser faire la recherche et de réfléchir ensuite aux résultats.

Les chercheurs réfléchissent aux perspectives de leur recherche au fur et à mesure, mais en matière de recherche, on ne peut prédire les résultats, ni les applications de connaissances nouvelles. La société doit décider une fois la connaissance disponible. Historiquement, il existe de nombreux d'exemples de découvertes inattendues. C'est suite à une longue période que l'on peut discuter de leurs utilisations.

Aviez-vous prévu l'impact de Dolly sur le monde scientifique ?

La publication de l'article a suscité sans surprise intérêt et inquiétude sans que l'on puisse mesurer pour autant la durée de ces réactions. L'intérêt pour le sujet se maintient depuis 5 ans, date de sa naissance. Aussi vous et moi sommes nous aujourd'hui en train d'en parler, cela je ne l'avais pas prévu. Toute l'information sur le clonage animal ne nous parvient pas ; par exemple, aux États-Unis ont été publiées des informations sur la santé et la physiologie de vaches clonées, mais celles-ci n'avaient que quatre ans, alors que leur espérance de vie est théoriquement de quinze. Nous

devons réfléchir à l'utilisation des recherches sur le clonage. On a tort de penser que cette technique est maintenant éprouvée pour la reproduction d'animaux en agriculture. Certaines personnes se montrent trop optimistes. Personnellement je pencherais pour d'autres approches, comme la transplantation des organes de porc chez l'humain : dans ce cas, seule la première génération serait clonée et les générations suivantes proviendraient d'une reproduction classique. Dans un autre type d'expérience, un groupe de recherche aux États-Unis essaie actuellement d'insérer chez la vache des gènes codant pour des immunoglobulines humaines dans des perspectives thérapeutiques ou de diagnostic.

Le problème vient de la société : comment peut-on combattre le syndrome "Frankenstein" ?

La seule façon est d'expliquer patiemment et longuement les procédés et les répercussions. Pour moi, prélever les cellules d'un embryon humain est acceptable. Alors qu'il est infiniment petit, il lui faut encore plusieurs semaines de développement avant que l'on puisse constater la présence d'un système nerveux. Même s'il s'agit d'un être humain potentiel, il n'a ni conscience, ni sensation et dans ce sens là ce n'est pas encore un être humain.

S'agit-il de problèmes philosophiques ? Il y a une réticence à utiliser du matériel humain, " conscient " ou pas.

Les différences de points de vue ne me posent pas de problème, mais il y faut tenir compte de l'opinion de la société. Il n'est pas normal que des chercheurs, des patients ou des thérapeutes fassent la loi : une discussion parlementaire approfondie sur ces problèmes est nécessaire.

En France, l'Académie de médecine est réputée moins "progressiste" qu'à l'Académie des sciences. La première parle de l'embryon comme d'un " patient ".

Je suis partisan de la recherche pour comprendre les maladies génétiques et un jour éventuellement les corriger, ce qui est différent de l'utilisation des cellules embryonnaires pour traiter quelqu'un.

Travaillez-vous pour une compagnie à but lucratif ?

Je travaille pour le Roslin Institute qui est

une structure publique. Je suis donc payé par le gouvernement, mais je suis consultant pour une compagnie qui contribue à mes frais de recherche, donc j'ai un pied dans chaque type de structure.

Voyez-vous un intérêt financier à ce genre de recherche ?

Il y en a plusieurs, mais il reste important d'explorer de nouvelles recherches à visée thérapeutique. Peut-être serait-il possible d'étudier certaines maladies telles la sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot très pénible et mortelle dont est atteint Steven Hawkins, l'astronome anglais. On connaît un gène qui serait impliqué mais il y en a d'autres. A partir de cellules prélevées chez Steven Hawkins, on pourrait obtenir un embryon et des cellules souches capables de produire tous les types de tissus, tels les neurones, et étudier sur eux les causes de dysfonctionnement. On pourrait aussi observer les effets de médicaments sur ces cellules clonées. Une autre application serait la production de cellules pour traiter une crise cardiaque : prélever des cellules d'un patient en vue de produire un embryon, puis des cellules souches et des cardiomyocytes. Ces cellules étant immunologiquement compatibles avec le patient, celui-ci pourrait les recevoir pour une réparation du cœur. On fait actuellement des expériences chez la souris et un jour nous n'aurons plus besoin de transplantations d'organes, elles seront remplacées par des cellules immunologiquement compatibles se substituant à la zone endommagée.

Que pensez-vous des tentatives de clonages humains ?

L'idée d'utiliser cette technique en vue d'un clonage reproductif serait irresponsable, car comme je vous l'ai dit, le résultat est encore inefficace et donne des effets désastreux sur certains enfants et, bien sûr, leurs mères. Je suis content de vivre dans un pays où le clonage reproductif est illégal, idée à laquelle je suis opposé. Les espoirs placés dans un enfant cloné sont énormes et inacceptables, même si les techniques se révèlent sûres. Il faut du temps à la société pour se faire un jugement mais je sais que certains pensent différemment.

Et concernant le problème du vieillissement prématuré des animaux clonés ?

Aujourd'hui, la discussion est centrée sur le remaniement de la structure de la chromatine. Dans certains types cellulaires, il existe une partie de la chromatine que l'œuf ne peut reprogrammer. Nous ne savons pas s'il s'agit de la longueur des télomères, je ne le pense pas. Nous pouvons observer chez les animaux clonés la restauration de la longueur des télomères. Il peut s'agir d'un problème de méthylation de l'ADN ou quelque chose de ce genre ■

¹ Professeur au Roslin Institute, Edinburgh, UK

² Docteur en neurosciences, productrice de l'émission " In vivo " à France Culture

par Marianne Minkowski¹



Créée en 1974, la Fondation Européenne de la Science (ESF) est une organisation internationale non gouvernementale

à but non lucratif dont le siège est à Strasbourg. Elle regroupe actuellement 70 institutions nationales qui se consacrent à la promotion de la recherche scientifique dans 27 pays dont plusieurs hors de la Communauté européenne. Cette mission de promotion scientifique ne serait pas cohérente si elle ne s'accompagnaient pas d'une réflexion approfondie sur les conséquences morales et éthiques que peuvent avoir certaines avancées scientifiques, particulièrement dans le domaine des sciences du vivant.

communauté scientifique européenne, la Fondation soutient tout particulièrement la recommandation d'autoriser les travaux de recherche sur les cellules souches humaines, qu'elles proviennent d'embryons, de tissus fœtaux ou de tissus adultes, afin de pouvoir déterminer et comparer leur potentiel, à la condition que ces travaux soient correctement réglementés.

Elle approuve par ailleurs le principe de l'interdiction du clonage reproductif mais préconise l'autorisation du clonage par transfert nucléaire à des fins de recherche sous contrôle renforcé.

Les conclusions et recommandations du groupe d'experts se sont basées sur une enquête menée dans le cadre de ses travaux pour avoir une vue d'ensemble de la manière dont les différents pays européens traitaient, sur un plan réglementaire et éthique, le clonage reproductif d'une part et l'utilisation des cellules souches humaines adultes, fœtales ou embryonnaires pour la recherche d'autre part.

Avant de donner les résultats de cette enquête il est important de mentionner la dimension religieuse du débat actuel

humain et, si ce n'est pas le cas, à quel moment cet embryon le devient-il ? Une question subsidiaire revêt également toute son importance pour la recherche : l'embryon créé par fécondation *in vitro* et maintenu *in vitro* a-t-il ce statut ?

Brièvement, la Loi biblique et talmudique considère que le statut d'être humain est acquis progressivement pendant le développement embryonnaire et non lors de la fécondation. Un embryon créé par fécondation *in vitro* n'aura le potentiel de devenir un être humain qu'après implantation dans l'utérus maternel. Selon la tradition islamique, dans la Shari'a, l'embryon ne devient une personne morale qu'après le premier trimestre de grossesse, période à laquelle il acquiert une âme. Dans la tradition catholique romaine, au contraire, l'être humain commence son existence dès la fécondation. La vie d'un embryon créé *in vitro* conserve son caractère sacré.

Ces différents points de vue sont une composante importante dans les débats tant au niveau européen et international que national et influent nécessairement sur les législations mises en place.

Aux États-Unis, une décision de la Maison Blanche, en août 2001, autorise l'utilisation des lignées de cellules souches déjà existantes qui sont répertoriées au NIH mais interdit tout financement fédéral pour l'isolement de nouvelles lignées ou la création d'embryons pour la recherche.

Ces débats se retrouvent au niveau national associés aux débats entre scientifiques et politiques et conduisent à des décisions parfois antinomiques.

Selon l'enquête effectuée par l'ESF en 2000, le clonage reproductif est très généralement interdit légalement. Les pays qui n'ont pas encore légiféré ont néanmoins signé et pour certains ratifié la Convention sur les droits de l'Homme et de la biomédecine. Par contre, cette enquête, comme celle que la Commission européenne a publié en novembre 2001, a révélé des différences considérables dans la prise de conscience et le traitement des différentes approches scientifiques qui utilisent les cellules souches humaines.

En effet, parmi les 23 pays (sur les 27 pays européens membres de la Fondation) qui ont répondu à cette enquête, seuls 10 d'entre eux ont une législation qui interdit (Allemagne, Espagne, France, Italie, Norvège) ou autorise (Royaume-Uni, Finlande, Suède, République Slovaque et Slovénie) la recherche sur les cellules souches embryonnaires

Les applications médicales des cellules souches et des cellules embryonnaires dans les différents pays

Aspects scientifiques et réglementaires

La recherche sur et avec les cellules souches humaines, en particulier, fait naître de nouveaux espoirs pour le traitement de maladies jusqu'alors incurables mais soulève également des questions morales et éthiques et suscite d'importants et nombreux débats, voire une opposition croissante de la part du public et du monde politique dans certains pays.

Chargée par les Présidents des Organismes Nationaux de Recherche de l'Union Européenne (EUROHORCS) de prendre ce problème en considération, l'ESF a confié cette étude au groupe d'experts de haut niveau qu'elle avait mis en place dans le cadre d'une réflexion générale sur "la Biologie dans la Société". Les travaux de ce groupe ont abouti à la publication, en juin 2001, d'un communiqué intitulé "Human stem cell research: scientific uncertainties and ethical dilemmas"², qui résume les questions scientifiques et éthiques et présente la position de l'ESF.

Dans ce communiqué, qui s'adresse à ses Organismes Membres et à la

sur la recherche sur l'embryon humain et l'utilisation de cellules souches embryonnaires à des fins thérapeutiques.

En effet, les positions exprimées par certaines des principales religions ont influé et influent considérablement sur ce débat : les opinions sur la question du statut de l'embryon humain varient de manière significative selon les croyances religieuses et à l'intérieur d'une même croyance et sont à prendre en compte dans l'admission ou le refus de l'utilisation des embryons pour la recherche thérapeutique.

Selon le rapport du Comité international de bioéthique (Unesco) et celui du Comité de bioéthique de l'Académie des sciences israélienne, une question essentielle se pose : l'embryon, au moment de la fécondation, est-il un être

Au niveau européen, dans le protocole additionnel à la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine qui porte sur l'interdiction du clonage d'êtres humains, le Comité Directeur pour la Bioéthique (CDBI) du Conseil de l'Europe laisse "la définition de l'être humain à chaque législation nationale". Le Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies de la Commission européenne, dans son rapport sur les aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches, rappelle que, sur la base du pluralisme légal et éthique en Europe, la législation sur l'isolement de cellules souches à partir d'embryons humains revient à chaque État. A l'issue du rejet du Rapport Francesco Fiori par la Commission temporaire sur la génétique humaine et les autres technologies nouvelles en médecine moderne mise en place par le Parlement européen, son président, le député européen, Robert Goebbels, conclut que "le législateur doit se borner à prescrire l'inacceptable, notamment le clonage humain reproductif".

issues d'embryons surnuméraires créés par fécondation *in vitro*. Parmi ces derniers, seuls le Royaume-Uni et la Finlande ont franchi une étape supplémentaire et autorisent, pour la recherche, la création d'embryons par transfert nucléaire. A l'opposé, l'Allemagne est en voie d'interdire jusqu'à l'importation de lignées de cellules embryonnaires pour la recherche.

Sans aller jusqu'à cet extrême, le paysage législatif évolue très rapidement dans les différents pays européens au fur et à mesure que les gouvernements et les parlements relèvent ce nouveau défi.

Il paraît essentiel, comme le recommande l'ESF dans son communiqué, que tous les pays européens créent un cadre législatif et réglementaire pour superviser et contrôler les laboratoires et les scientifiques qui poursuivent des travaux sur et avec les cellules souches humaines ainsi que les travaux eux-mêmes. Mais il est tout aussi essentiel que ces pays, en développant ce cadre législatif, prennent en considération que les patients de tous les pays et du leur en particulier, voudront bénéficier des progrès thérapeutiques réalisés grâce à ces travaux ■

¹ Senior Scientific Secretary for Biomedical Sciences, European Science Foundation, Strasbourg
² Toutes ces références bibliographiques sont consultables sur le site de l'Académie

Aspects médicaux et éthiques de l'utilisation des Cellules Souches

Les travaux effectués sur les cellules souches depuis cinq ans sont à l'origine d'une véritable révolution biologique et médicale, les historiens des sciences parlent d'un changement de paradigme. Leurs résultats remettent en cause la conception que nous avons de l'embryogenèse et de la différenciation cellulaire selon laquelle le potentiel de différenciation cellulaire était irréversiblement amoindri au cours des divisions cellulaires et lié à une perte progressive du potentiel de prolifération. Dès lors, des perspectives exaltantes s'ouvrent non seulement pour la lutte contre un grand nombre de maladies mais aussi contre la sénescence des tissus due dans une très large mesure à la perte de leur capacité de prolifération et de régénération.



par Maurice Tubiana¹

La dernière demi-journée qui s'est tenue à l'Académie de médecine était consacrée aux aspects médicaux et éthiques. Les exposés² ont montré que les expérimentations animales permettent d'espérer, dans un avenir plus ou moins lointain, des progrès dans trois domaines :

● **Les maladies neurodégénératives** : maladie de Parkinson, sclérose en plaque, maladie d'Alzheimer, chorée de Huntington, paraplégie ou tétra-

plégie d'origine virale ou traumatique. A cette fin ont été utilisées des cellules souches neurales provenant de la souris adulte et des cellules embryonnaires humaines dont on a montré qu'elles pouvaient se différencier en cellules neurales. Des cellules souches hématopoïétiques peuvent régénérer chez l'enfant un cerveau atteint de certaines maladies neurodégénératives et arrêter la progression de la maladie, voire la guérir complètement³.

● **Les maladies caractérisées par un déficit cellulaire** : diabète, les cellules embryonnaires de la souris peuvent donner naissance à des lignées de cellules capables, chez la souris, de sécréter de l'insuline en réponse au glucose et de s'assembler en îlots in vivo et in vitro, infarctus du myocarde en utilisant des cellules souches musculaires (P. Menasché⁴) ; hépatite, des cellules souches hématopoïétiques, marquées génétiquement, injectées à des souris irradiées présentant une insuffisance hépatique peuvent non seulement régénérer le système immunologique et sanguin mais être à

l'origine d'hépatocytes normaux capables de guérir les troubles hépatiques, certaines maladies génétiques. La greffe de cellules souches hématopoïétiques a été utilisée pour traiter des troubles de l'ostéogenèse. Des maladies génétiques entraînant une déficience immunologique incompatible avec une vie normale ont été traitées avec les cellules souches du malade dans lesquelles, hors de l'organisme (*ex-vivo*) des gènes normaux avaient été introduits avant réinjection au malade. Ce type de traitement peut être effectué avec des cellules embryonnaires ou obtenues par transfert nucléaire.

¹ Président de l'Académie nationale de médecine, Membre de l'Académie des sciences

² Notamment ceux de M. Cavazzana-Calvo (Hôpital Necker Enfants Malades, Paris) et A. Mc Laren (CRC Institute, Cambridge, UK)

³ Voir sur site internet la bibliographie complète

⁴ CHU Bichat-Claude Bernard, Paris



● **Certains cancers**, en permettant la régénération du tissu sain dans lequel s'était développée la tumeur après que ce tissu ait été détruit par le traitement. Historiquement la guérison des leucémies grâce à une destruction dans l'ensemble des tissus hématopoïétiques, suivie d'une transplantation des cellules souches hématopoïétiques d'un sujet sain a été la première et la plus spectaculaire application de cette démarche ; mais celle-ci pourrait théoriquement s'appliquer à d'autres types de cancers.

Nous disposons de trois types de cellules souches et il convient d'en comparer les avantages et les inconvénients

● **Les cellules souches provenant de tissus adultes.** C'est l'application la plus ancienne puisqu'elle est effectuée depuis plus de quarante ans, ce qui permet d'en mesurer les avantages et les limites. Rappelons qu'en France, en 2001, 800 greffes de moelle ont été effectuées, dans 85 % des cas pour traiter des leucémies, dans 15 % pour traiter des affections hématologiques bénignes ou les maladies génétiques. Les principales difficultés sont liées à l'incompatibilité immunologique : il faut trouver des donneurs "compatibles" ce qui est souvent extrêmement difficile ; de plus même dans ces cas, il faut administrer, pour éviter les rejets, des médicaments immunodépresseurs souvent très mal tolérés, toujours sources de handicaps. De plus, les cellules souches sont dans de nombreux tissus très peu nombreuses, celles provenant de sujets âgés ont un potentiel de prolifération et de régénération diminué, elles se cultivent mal *in vitro*. Par contre, leur plasticité, c'est-à-dire leur capacité à régénérer d'autres tissus et à donner naissance à des lignées cellulaires ayant les caractéristiques des tissus dans lesquels elles se sont fixées, est beaucoup plus grande qu'on ne l'avait cru, notamment en ce qui concerne les cellules hématopoïétiques ; néanmoins, on se heurte à des limitations qui commencent à apparaître ; seule une très faible proportion de cellules souches adultes semble avoir cette propriété, ce qui pourrait limiter très considérablement les possibilités d'application clinique. Bien que les cellules souches adultes soient, de très loin, celles qui sont les mieux connues puisqu'elles sont étudiées depuis plus de 30 ans, les recherches doivent être poursuivies pour étudier les facteurs influençant leur plasticité et les conditions de transdifférenciation. Mais il apparaît déjà que les cellules souches adultes ne peuvent pas être utilisées dans toutes les situations cliniques.

● **Les cellules embryonnaires.** Chez l'homme, l'embryon vers 5 – 7 jours contient une centaine de cellules capables de proliférer *in vitro* et stables sur le plan chromosomique. Elles sont pluripotentiels mais cette pluripotentiaité diminue avec le nombre de divisions cellulaires. Les conditions de culture influencent la différenciation mais les facteurs spécifiques n'ont pas été identifiés. Un énorme travail reste donc nécessaire, d'autant qu'il apparaît possible de modifier les caractères génétiques par des transfections pendant la période de culture. Les deux difficultés majeures sont la possibilité de prolifération autonome, donc de cancérogenèse, après transplantation et la tolérance immunologique car après différenciation ces cellules peuvent ne plus être tolérées.

Les embryons qui ont été utilisés pour obtenir ces cellules embryonnaires sont des embryons issus de fécondation *in vitro*. Quand un couple recourt à ce mode de reproduction, on produit un grand nombre d'embryons dont seuls quelques-uns sont ensuite implantés dans l'utérus maternel. Les autres sont conservés à basse température, tout en restant à la disposition des parents au cas où ils souhaiteraient d'autres grossesses. La loi prévoit qu'au bout de cinq ans, les embryons non utilisés sont détruits. Au lieu d'être détruits, et avec le consentement des parents, ces embryons peuvent, dans certains pays (Royaume-Uni, Suède, Finlande), être utilisés pour des recherches spécifiques sous le contrôle d'une haute autorité.

● **Les cellules souches obtenues par transfert de noyau.** Le transfert de noyau d'une cellule somatique dans un ovocyte crée une cellule souche totipotentielle dont les caractéristiques génétiques et donc immunologiques sont celles du donneur du noyau. Le noyau a été reprogrammé par des facteurs contenus dans l'ovocyte et il redevient une cellule souche tout en conservant ses caractéristiques génétiques. Ces cellules en se divisant deviennent un embryon qui implanté dans l'utérus d'une femelle de la même espèce peut, dans certains cas, évoluer vers un fœtus puis un être vivant (la brebis Dolly). Si on arrête, *in vitro*, la prolifération au stade de blastocyte, on dispose de cellules embryonnaires qui ont l'avantage si elles sont utilisées chez le sujet de qui provient le noyau d'être parfaitement tolérées puisqu'elles sont génétiquement identiques. Un petit nombre d'études effectuées avec ces cellules souches confirment que c'est bien ce qui est observé mais ne permettent pas encore d'apprécier l'intérêt pratique de cette approche. Cette technique nécessite l'utilisation d'ovocytes féminins, ce qui a fait craindre un commerce des ovocytes. L'exposé du

Pr P. Jouannet montre, en réalité, la disponibilité d'un nombre d'ovocytes suffisant pour les recherches, grâce aux prélèvements sur les ovaires de pièces opératoires ou d'autopsie.

Avantages et inconvénients de ces différents types de cellules souches

L'obtention de cellules souches à partir de tissus adultes est celle qui pose le moins de problème. Mais il est vraisemblable que ces cellules ayant une plasticité et un potentiel de prolifération limité se prêteront mal à certaines utilisations cliniques.

Les cellules souches embryonnaires ont un potentiel de prolifération, de différenciation beaucoup plus grand. Mais il faut pour les utiliser à des fins thérapeutiques les faire, *in vitro*, se multiplier et se différencier jusqu'au stade correspondant à l'utilisation clinique envisagée, ce qui nécessitera beaucoup de recherches et de mises au point, d'autant qu'il faudra aussi se prémunir contre les risques de cancérisation et réduire le risque de rejet immunologique qui constituera un obstacle majeur en clinique humaine.

Les cellules souches embryonnaires obtenues par transfert nucléaire sont, pour l'instant, les seules qui échappent au risque de rejet immunologique. Elles ouvrent, par ailleurs la porte à la possibilité d'obtenir un grand nombre de cellules provenant d'une tumeur ou d'un sujet atteint d'une maladie génétique, ce qui permettra des recherches biochimiques et pharmacologiques et des corrections du trouble génétique irréalisables sans cette technique.

Cependant, il faut souligner que pour ces trois types de cellules, les connaissances ne sont que préliminaires et que de longues recherches seront nécessaires avant d'en arriver aux essais thérapeutiques. Il faut donc éviter de donner des espoirs prématurés aux malades. C'est là un aspect éthique essentiel.

Aspects éthiques

Ceux-ci ont fait l'objet d'innombrables débats dans plusieurs parlements et au Comité national d'éthique. Ils posent trois questions distinctes qui ont été analysées par les orateurs au cours de la séance consacrée à ce thème.

● **Réification et commercialisation de tissus humains.** On rejoint là les débats classiques concernant la transfusion sanguine et le don d'organe pour transplantation.

On pourrait d'abord rappeler que comme l'expérience tragique de la transplantation l'a montrée, que le don volontaire et gratuit n'évite pas les risques sanitaires. On ne réduit ceux-ci que par la mise en œuvre (et la compréhension par les médecins et le public) des règles de santé publique fondées sur l'analyse de données biologiques et épidémiologiques. Les risques de contamination n'ont été réduits que par l'accroissement des connaissances qui a permis la mise en œuvre de règles de sélection des donneurs.

Il n'en reste pas moins qu'il faut éviter les dérives commerciales et que l'on ne peut y parvenir que par la limitation et la surveillance des centres de recherches.

● **L'instrumentalisation des embryons humains** faisant de ceux-ci des moyens alors qu'ils devraient avoir la dignité de personnes potentielles. Il faut tout d'abord remarquer que le moment où l'embryon acquiert la dignité d'une personne varie selon les religions⁵. C'est ce que reconnaît de façon implicite la règle permettant la destruction au bout de cinq ans des embryons surnuméraires créés pour les besoins de la fécondation *in vitro*. Il est plus noble pour ces embryons, voués à la destruction, de contribuer à des recherches susceptibles de sauver la vie et la santé d'êtres humains. C'est ce qui a été reconnu par le Parlement anglais (Chambre des communes et Chambre des Lords) et, lors du vote en janvier 2002, à l'Assemblée nationale du projet de loi sur la bioéthique. Mais ceci, bien entendu, nécessite un consentement éclairé des parents et un encadrement étroit de ces recherches dans les quelques laboratoires où celles-ci seraient autorisées.

Il faut, d'ailleurs, noter qu'il serait paradoxal de s'opposer à l'utilisation de ces embryons surnuméraires pour la recherche, alors que l'on autorise l'interruption volontaire de grossesse jusqu'à la dixième semaine, soit longtemps après que soit apparu un système nerveux central.

⁵ Lady O'Neill (Newnham College, Cambridge, UK), D. Pellerin (Membre du Comité national d'éthique), A. Fagot-Largeault (Correspondant de l'Académie des sciences, professeur au Collège de France).

● **Le risque de dérive vers un clonage reproductif.**

Ce risque ne concerne que les transferts dans l'ovocyte du noyau d'une cellule souche somatique. Il faut reconnaître que les premières étapes du clonage reproductif et de ce transfert (parfois improprement appelé clonage thérapeutique) sont les mêmes. Mais comme l'ont sou-

jectif devient d'expliquer la loi et sa légitimité plutôt que d'y renoncer. On ne saurait bâtir l'avenir d'un pays sur la reconnaissance de la tyrannie de l'opinion sans rien faire pour s'y opposer. En réalité l'attitude négative est fondée sur l'idée que d'autres pays effectuent ces recherches sur le transfert nucléaire et que si celles-ci aboutissent il sera temps, pour notre pays, d'autoriser cette production, de même qu'on s'est opposé à la création de lignées de cellules embryonnaires mais qu'ayant pris conscience du handicap que cela représente pour nos chercheurs on autorise leur importation. Une telle attitude est peu compatible avec le statut de la recherche dans notre pays. Il révélerait

une incohérence entre les buts (faire de la France un des pays leaders dans le monde en biotechnologie) et les moyens (interdire certaines recherches parce que la France est un pays où on n'est pas sûr de faire respecter la loi). L'analyse des aspects législatifs et réglementaires dans les différents pays industrialisés montre que parmi les pays scientifiquement dynamiques, nombreux sont ceux qui autorisent ces recherches mais toujours en les encadrant très étroitement et en limitant le nombre de laboratoires où elles sont autorisées⁶.

Mandragore : créature née de la fécondation du sol par la semence d'un pendu.

ligné les débats au Comité national d'éthique, à l'European Science Foundation et au Parlement anglais, ainsi qu'au cours du colloque, il est relativement aisé d'encadrer ces recherches et d'empêcher une telle dérive. En effet, faire un clonage reproductif nécessite des infrastructures coûteuses. Pourquoi ceux disposant des capitaux et des compétences s'exposeraient-ils au risque de faire ces recherches dans des pays où elles sont interdites alors qu'il existe tant de pays au monde où aucun dispositif législatif ou policier ne s'y oppose ? A la limite même, il serait plus simple pour eux de les faire sur des bateaux naviguant sur les eaux internationales. De plus, exclure ces recherches en France, sous prétexte que les interdictions prévues par la loi y seraient inopérantes témoignerait d'un singulier manque de confiance envers l'efficacité des lois dans notre pays. Si nos législateurs pensent qu'une loi n'est respectée que quand le public y adhère, l'ob-

Depuis l'antiquité la peur de la transgression de la connaissance, a été illustrée par le mythe de Prométhée dans lequel l'innovation est d'abord perçue comme une transgression de l'ordre divin (Prométhée après avoir volé le feu sur l'Olympe est condamné pour l'éternité à avoir son foie dévoré par des vautours) puis gracié (Hercule le délivre et lui rend hommage) quand l'utilité de l'innovation est reconnue. Il ne faut pas laisser l'éthique être utilisée pour lutter contre l'innovation et il faut se rappeler que pour un médecin la règle éthique fondamentale est de soigner le mieux possible les malades.

Mais peut-être, dans ce débat moral et éthique, faut-il laisser le dernier mot à la Bible : " C'est avec le même airain que l'on forge la lame des glaives et le soc des charrues ". L'homme n'est grand que quand il n'enfoncé pas sa tête dans le sable et affronte son destin en étant prêt à faire triompher le bien sur le mal. Espérons que ces mots ont encore un sens dans la France de ce début du XXI^{ème} siècle ■

⁶ Marianne Minkowski (European Science Foundation, Strasbourg)



par Henri Korn¹

Jusqu'à une période récente, le danger que pouvait représenter l'arme biologique semblait, à nombre d'entre nous, relever du fantasme ou de la science-fiction. Tel n'est plus le cas. Plusieurs faits récents sont à l'origine de cette prise de conscience. Le premier est la menace, largement médiatisée, qu'a fait peser l'Irak sur la communauté internationale, après que ce pays eut employé l'arme chimique contre sa minorité kurde et lors de sa guerre avec l'Iran. Le second a été la découverte du terrifiant arsenal biologique accumulé par l'Union Soviétique et des risques que laisse encore planer sa dissémination. Le troisième a été la démonstration que non seulement certains États mais également des groupes terroristes appartenant à des nations industrialisées n'hésitent plus à employer ces

Un peu d'histoire

La militarisation du monde vivant remonte à l'Antiquité : Hannibal l'avait employée sous la forme de reptiles, les Grecs et les Romains souillaient les points d'eau ennemis à l'aide de cadavres en décomposition et il en fut de même lors des croisades et de la guerre de cent Ans. Plus célèbre est le cas des Tatars assiégeant la ville de Kaffa qui fut conquise après qu'ils eussent catapultés sur elle leurs morts de la peste, en 1346. Des marchands génois la ramenèrent un an plus tard en Europe où elle fut sans doute, à l'origine de la terrible épidémie de 1348 (la peste noire). Plus près de nous, en 1763, un capitaine anglais en guerre contre les Indiens dans l'Ohio réduisit ceux-ci après leur avoir fait parvenir des couvertures ayant servi à des malades atteints de la variole. Les Japonais ont mené une guerre biologique contre les forces chinoises entre 1939 et 1942, la guerre du Viêt-Nam enfin a vu l'emploi massif par les États-Unis de défoliants (agent orange) dont les séquelles (cancers, leucémies, malformations) demeurent². L'usage de gaz toxiques lors de la Première Guerre mondiale, suscita une indignation générale qui conduisit les États-Unis sous l'égide de la Société des Nations, à adopter le 4 Mai 1925 le Protocole de Genève qui bannissait

Ambiguïtés et aspect dual du problème

Les armes biologiques, qui sont appelées ABO (Agents of Biological Origin) sont issues du monde animal, végétal ou microbien. Autrement dit, un agent biologique est défini comme "un micro-organisme qui provoque une maladie chez l'homme, les plantes ou les animaux, ou qui produit une détérioration des matériaux". Cette définition a été étendue aux substances produites par des micro-organismes, par des animaux ou par des plantes (toxines). Elle englobe par conséquent les risques liés aux progrès des biotechnologies et à celles du génie génétique. Les toxines et peptides biologiquement actifs sont, au terme de la Convention de 1972 (voir plus loin) des agents biologiques "stricto sensu". Mais le fait que certains puissent être synthétisés et que leur concept d'emploi soit très proche de celui des agents chimiques, rend de plus en plus floue la frontière entre agents de "guerre chimique" (que nous n'envisageons pas ici) et de "guerre biologique". Avec l'inventaire de ces substances et de

Les principales menaces

Nombre d'agents biologiques sont susceptibles d'être militarisés; une liste nécessairement provisoire en a été établie (Arrêté du 18 juillet 1994, Journal Officiel ; Arrêt de l'Advisory Committee on Dangerous Pathogens, Health Department, UK; Directive européenne n° 90/679/CEE).

Les agents naturels vivants

Ils peuvent occasionner des épidémies mais l'aspect capricieux des facteurs de contagion font qu'ils sont difficiles à manier et qu'ils peuvent se retourner contre leur utilisateur. Les experts concentrent donc aujourd'hui leur attention sur les agents à transmission directe, par voie aérienne ou cutanée, muqueuse et digestive, selon que la menace est de nature terroriste ou qu'il s'agit d'armes de sabotage. Ils sont répartis en deux catégories.

- Les bactéries, rickettsies et mycètes, tels le bacille du charbon ou celui de la peste (facteurs de panique dans une population non avertie), de la tularémie, ces trois affections étant mortelles en l'absence de thérapie et les agents de la fièvre Q (invalidante et particulièrement contagieuse) ou de certaines mycoses pulmonaires (graves en cas de déficit immunitaire) de la morve et de la typhoïde.

Les menaces biologiques

"bombes atomiques des pauvres". En témoigne la contamination volontaire par la fièvre typhoïde de 750 personnes, en 1985, liée aux agissements d'une secte établie dans l'Oregon, l'attentat au sarin mené à Tokyo en 1995 par la secte Aum, et le mystère apparemment non résolu de la dissémination de l'anthrax qui a suivi, aux États-Unis, l'attentat du 11 septembre.

"l'emploi à la guerre de gaz asphyxiants, toxiques ou similaires" et qui étendait cette interdiction "aux moyens de la guerre biologique". La France, suivie d'abord par 40, puis finalement par 125 nations, fut le premier pays à le ratifier, les États-Unis attendirent 1975 pour s'y associer. Ce protocole représentait avant tout un engagement moral, chaque pays se réservant la liberté de riposter si l'adversaire faisait usage le premier d'une telle arme. Du fait de ces réserves, la plupart des pays industrialisés ont poursuivi des recherches, voire la production d'agents biologiques à visées militaires, sous le couvert d'une politique de défense.

leurs dangers, les mesures de protection et de prévention qu'elles imposent, on voit s'effacer la distinction entre applications militaires et recherches en santé publique ; Il révèle au grand jour un problème grave, resté trop longtemps confidentiel. Celui-ci relève sans aucun doute, et beaucoup plus que par le passé, d'une approche duale, à la fois civile et militaire. Cet état de fait doit permettre, enfin, à la communauté scientifique d'aborder, sans arrière-pensées, un domaine qui relève directement du champ de ses compétences.

- Les virus, d'abord celui de la variole particulièrement virulent, hautement contagieux, sans thérapeutique connue et à l'égard de laquelle certaines populations sont redevenues sensibles, ainsi que ceux responsables d'encéphalites et de fièvres hémorragiques.

Les agents moléculaires

Certains sont infiniment plus redoutables que des agents chimiques de guerre. Leur structure chimique permet de distinguer :

- Les toxines, réparties en deux familles, (a) celles de petit poids moléculaire, non protéiques, qui perturbent le fonctionnement de canaux ioniques (saxitoxine) ou altèrent la synthèse des protéines (trichothécènes) et (b) les

¹ Membre de l'Académie des sciences, professeur honoraire à l'Institut Pasteur

² Les références bibliographiques sont sur le site de l'Académie

Insuffisances de la législation actuelle

substances peptidiques ou protéiques, telles la toxine botulinique, facile à produire et le plus puissant des poisons actuellement connus, les entérotoxines staphylococciques, la ricine et l'aflatoxine, efficaces à faible dose, relativement faciles à produire et à conserver. D'autres toxines ont longtemps été écartées de l'évaluation des risques en raison de leur difficulté de production, mais le génie génétique a radicalement modifié cette situation.

● Les substances simulant des peptides endogènes: neuropeptides et hormones peuvent entraîner des perturbations des grandes fonctions biologiques conduisant à des troubles fonctionnels ou comportementaux (de l'attention ou de l'agressivité) majeurs. Telles la substance P, l'endothéline, la tufisine et d'autres qui participent aux régulations des métabolismes tissulaires et cellulaires et aux réponses à des agressions. Leur petite taille les rend accessibles à la synthèse chimique.

Les développements des biotechnologies et de l'ingénierie des protéines peuvent être employés à des fins diverses. D'abord pour rendre plus redoutable un agent naturel en le modifiant. On peut actuellement sélectionner des résistances particulières à un ou plusieurs antibiotiques, créer une pathogénicité sélective pour une population donnée, introduire des éléments génétiques exogènes dans des vecteurs bactériens, viraux ou cellulaires, les hôtes pouvant dès lors exprimer une toxine qui leur est inhabituelle. Les ABO peuvent donc être "optimisés" pour obtenir un prodigieux accroissement de leur virulence, l'inefficacité des vaccins connus, l'extension de leurs cibles tissulaires, etc... Pour mettre, enfin, au point des composés nouveaux qui associent plusieurs agents chimiques et/ou biologiques permettant à ceux-ci d'agir isolément ou en synergie. Il pourra s'agir d'agents génétiquement sélectifs, de facteurs de virulence inductibles à retardement, de vecteurs d'éléments génétiques capables de provoquer des pathologies secondaires, de souches de cellules (procaryotes ou eucaryotes) produisant des toxines ou des biopeptides. Comme l'ont souligné nombre d'observateurs bien des pays suspects ont acquis les moyens en hommes et en équipements pour mener des études dans ce domaine. L'évaluation et la surveillance de ces technologies n'en sont que plus difficiles, d'autant qu'il s'agit, là encore, de disciplines duales militaires mais également utilisées pour améliorer la santé et l'environnement.

Le Protocole de 1925 ne prévoyait aucune mesure de vérification et ce point est l'objet de tous les litiges passés et à venir. Une Convention d'interdiction des armes biologiques, a été rédigée en 1972. Elle interdit "le développement, la production, le stockage, l'acquisition ou le transfert d'agents micro-biologiques (biologiques) ou à type de toxines et en quantités qui n'ont pas de justifications pour des utilisations en prophylaxie, protection et autres applications pacifiques". Elle exige également leur destruction si des stocks existent chez l'un des contractants. La Convention a été revue lors de plusieurs Conférences d'examen, en particulier celles de 1986 et de 1996, qui portent respectivement sur les agents obtenus par synthèse artificielle et leurs analogues ou les agents issus des études en biologie moléculaire et sur le génome. D'autres acquis notables s'inscrivent dans le cadre des mesures de confiance telles la coopération et l'assistance internationales, les nécessaires déclarations des activités passées (depuis 1945) ou celles, préalables aux activités envisagées. Actuellement 145 pays l'ont ratifiée. Mais le principal problème sur lequel butent les négociateurs est d'ordre juridique: de quel type d'administration, de quels moyens financiers et légaux peut disposer un organisme de surveillance pour rendre cette Convention réellement efficace.

Plusieurs raisons à cela

Les États-Unis, peu favorables à un accord général, bien qu'ils soient signataires de la Convention, ont privilégié des alliances directes avec les États et se sont toujours opposés à la mise en place de procédures de vérification. Le triptyque "prévention, dissuasion, défense" qui caractérise leur politique militaire les a conduit à adopter une attitude paradoxale, caractérisée à la fois par le développement de recherches poussant à leurs extrêmes limites les interdictions de la Convention (ils n'ont pas été les seuls à agir ainsi), tout en s'engageant dans un programme ambitieux contre leur prolifération, centré en premier lieu sur la destruction des gigantesques stocks de l'ex URSS.

D'autre part la liberté du commerce, l'extension des échanges internationaux et des coopérations scientifiques entre les laboratoires rend d'autant plus difficile la conception de mesures de vérification appropriées que les travaux sur les agents vivants et les interactions hôtes/agents sont à la croisée de multiples applications.

Les nouveaux dangers

Les difficultés de vérification sont maximales lorsqu'elles s'inscrivent dans le cadre de la lutte contre un éventuel terrorisme biologique. Jusqu'à une période récente, celui-ci semblait être réservé à quelques groupes d'illuminés provenant de pays industrialisés voire de quelques États connus. Mais on sait que diverses mafias, des guérillas "dégénérées" et des sectes apocalyptiques, souvent en liaison avec la grande criminalité organisée dont les ressources financières sont considérables ont mis en place des réseaux internationaux et des infrastructures élaborées capables de se procurer et même de traiter des agents chimiques et biologiques, voire nucléaires (non seulement au Pakistan, en Colombie ou en Asie Centrale mais aussi en Europe et aux USA). Selon un expert les services des États-Unis avaient identifié en 1960 non moins de 395 toxines, dont 305 pouvaient servir aux fins considérées ici. A condition qu'ils aient une capacité de survie prolongée, leur pouvoir pathogène élevé (trois kilos de charbon peuvent tuer plus d'êtres humains que la bombe de Hiroshima) et leur faible coût de revient (les armes conventionnelles ou biologiques reviennent les premières, à 2000\$, les secondes à 1\$ au km²) les rendent particulièrement redoutables.

Et la communauté scientifique ?

Le danger des ABOs pose la question de la participation des acteurs civils à la défense. Leur contribution est encore faible en France, au contraire par exemple de la Grande-Bretagne, où la Royal Society a su se doter d'un comité indépendant, et dont même l'opinion publique est tenue au fait des risques, par les médias et les instances militaires. On doit noter toutefois que plusieurs institutions au premier rang desquelles figure l'Institut Pasteur, ont été associées très tôt aux recherches sur le danger biologique. Le champ de cette coopération se poursuit, par exemple pour la mise au point de vaccins et dans le cadre de réseaux nationaux de référence sur les maladies transmissibles. Les chercheurs peuvent intervenir dans plusieurs directions :

● L'évaluation des risques émergents.

Ils se situent à plusieurs niveaux: celui du perfectionnement des procédés industriels, des biotechnologies et de la chimie des protéines, et celui de la diversification des outils produits par le génie génétique

● La participation aux mesures de prévention, de détection des ABO et au renforcement des accords internationaux. Il s'agit d'abord de veiller à limiter les transferts de technologies: ces transferts sont explicitement interdits par la Convention de 1972 dès lors qu'ils concernent les produits sensibles. Une douzaine de nations sont en mesure de produire des armes biologiques. Parmi elles non seulement la Chine, Taiwan le Pakistan et la Corée du Nord mais également la Libye, la Syrie et Israël, qui n'a ratifié aucun des traités de non-prolifération. D'autres cherchent à y parvenir. Des restrictions légales aux transferts de souches bactériennes ou virales ont été établies, en même temps que la liste des pays à risques, mais elles doivent être sans cesse ré-actualisées. Il faut ensuite sensibiliser la communauté scientifique aux risques car une coopération internationale est nécessaire pour renforcer la confiance et le respect des partenaires, la transparence des recherches, le soutien mutuel en matière de vérification des sites sensibles ou de tentatives présumées d'emploi. Il convient enfin d'améliorer les outils existant pour renforcer les mesures de vérification concernant le contrôle du développement, de la production, du stockage, de l'acquisition d'agents biologiques et toxiques à d'autres fins que pacifiques. Les techniques utilisables peuvent être améliorées grâce à la mise au point des "bio senseurs" et au recours à des laboratoires spécialisés.

● Réflexion de nature déontologique. Les conditions dans lesquelles sont effectuées les recherches de Défense restent troubles. Plusieurs éléments y contribuent. D'abord la nécessité du secret contredit le caractère ouvert d'une recherche performante. Ensuite, nous avons vu que, selon les termes de la loi, ces travaux ne peuvent porter que sur des aspects restrictifs, ce que contredit souvent la réalité. Une réflexion sur ces enjeux, centrée sur les contradictions de cette situation ainsi que sur les inévitables dérogations législatives au principe de précaution qu'imposerait une situation d'urgence, qui serait conduite sans hypocrisie, et avec des représentants de tous les services concernés, aurait valeur d'exemple pour d'autres pays, comme ce fut le cas par exemple en 1983. lors de la création du Comité national d'éthique ■

La formation à la recherche

Elle doit commencer dès l'enseignement primaire et secondaire, à partir de la conception d'un projet éducatif approfondi et concerté afin de répondre à la perte d'attractivité des métiers scientifiques et techniques.

La formation doctorale constitue une pièce maîtresse du développement de la recherche universitaire et donc de l'enseignement supérieur ; elle représente un véritable apprentissage à la recherche approfondi et à l'acquisition de l'esprit critique.

Quant aux post-doctorants, il importe de favoriser leur mobilité thématique et

que l'on évitera la fuite des cerveaux et en favorisant des projets émergents pluridisciplinaires.

Si les universités doivent rester le lieu privilégié de la formation à la recherche, notamment dans leurs laboratoires les plus spécialisés, la construction d'alliances à partir d'une approche de base monodisciplinaire solide s'avère indispensable.

A cet effet, il convient de favoriser l'interpénétration en équipes de recherche universitaire et laboratoires des EPST et des EPIC grâce à la fertilisation croisée, ciblant des objets précis et des objectifs structurés.

Les conventions inter-organismes doivent être développées, de même qu'il conviendrait de donner plus de contenu aux accords cadres et aux contrats pluriannuels.

Pluridisciplinarité et synergies : un **nouvel élan** pour la **recherche française**



Par **Alain Pompidou**¹

Confronté aux défis liés à la mondialisation de la science, de la technologie, des technosciences, de l'économie et de la société, suscités par l'imprévu voire même par l'inconcevable, le chercheur se trouve toujours davantage projeté dans la gestion de la complexité. Il doit désormais élargir le champ de ses compétences et renforcer ses capacités de dialogue pour répondre aux impératifs de la compétitivité scientifique, technologique et socio-économique.

Afin de répondre à ces nouveaux défis, trois principes qui sont autant de conditions doivent être respectés :

- Les modes traditionnels de pensée évoluent : un va et vient permanent entre

recherche fondamentale et recherche appliquée doit être assuré ainsi que l'interaction entre des approches disciplinaires diversifiées.

- La mise en commun des moyens de recherche devient primordiale.

- La constitution d'équipes pluridisciplinaires est à privilégier grâce à une mise en réseau de laboratoires visant à faire interagir un ensemble de compétences diversifiées, intégrant les différentes composantes d'un même projet.

¹ Professeur à l'université René Descartes, député européen honoraire, membre du Conseil économique et social, membre de l'Académie des technologies

géographique afin de préparer leur recrutement car il serait y avoir de statut post-doctoral permanent.

Les métiers et acteurs de la recherche : l'ouverture vers la pluridisciplinarité et davantage de synergies

La recherche se fera de plus en plus aux interfaces et suscitera de nouveaux métiers qui s'exerceront dans le cadre d'un travail en équipe. C'est en attirant les jeunes talents

Les interactions avec le monde économique

Tout en donnant toute sa place à une recherche de base compétitive, il importe de répondre aux besoins d'une recherche orientée plus efficace. Les grandes entreprises industrielles bénéficieront au mieux de l'appui des laboratoires institutionnels dans la mesure où une concertation préalable permettra d'identifier les objectifs et d'élaborer des projets dans un contexte de compréhension mutuelle. Une telle démarche contribuera ainsi à l'effort de compétitivité des entreprises dans un contexte de mondialisation des échanges.

Pour les entreprises de moyenne ou de petite taille, et les entreprises artisanales, notamment technologiques, le contexte de la recherche est différent dans la mesure où la compétition économique se fait essentiellement à partir de "niches technologiques" qui doivent tenir compte de la demande afin de permettre un élargissement de leurs parts de marché.

C'est à partir des laboratoires mixtes, de partenariats ciblés entre ces entreprises et des laboratoires institutionnels que les aides de l'État participeront à la modernisation des laboratoires des petites et moyennes entreprises et à la création de "jeunes pousses" performantes animées par la nécessité de valorisation des activités de recherche et développement.

Quant à la recherche en région, elle doit s'appuyer sur toute la spécificité des compétences régionales et permettre de nouer des collaborations, notamment au niveau européen, afin d'engager une politique ciblée de coopération scientifique et technique à partir des pôles technico-scientifiques régionaux, soit vers les pays en voie de développement à travers des transferts de technologie permettant la réalisation des produits adaptés aux besoins de ces pays, soit avec les nouveaux pays industrialisés dont l'économie émergente permet de nouer des partenariats ciblés dans le cadre d'accords conduisant à des bénéfices mutuels et réciproques.

La construction de l'Europe de la recherche

Dans le respect des règles de subsidiarité, il importe de promouvoir une perception nouvelle du centre d'excellence comme un système amplificateur capable de recevoir des impulsions, de les trier, de les reformuler, de les renvoyer sous une forme nouvellement élaborée. Le concept "d'escalier de l'excellence" permettra d'assurer la participation de tous les États-membres.

Trop longtemps la politique européenne de la recherche est restée au stade des cas "exemplaires". La mise en œuvre des programmes communautaires,

conçus comme des leviers, doit rapidement faire place à une politique basée sur des choix stratégiques qui émanent non plus seulement du haut mais davantage des équipes de chercheurs. Pour servir des thématiques précises, celles-ci s'organiseront en "consortium" suffisamment large pour permettre d'affecter au domaine des "technologies clés" les moyens suffisants.

La démarche éthique

Dans un contexte de mondialisation et de préoccupations d'un développement durable de la science et de la technologie, la démarche éthique doit être présente à tous les moments de la recherche quelle qu'en soit la nature.

A la fois morale de l'action et pensée du risque technologique, cette démarche vise à situer l'être humain au centre du débat en tenant compte des différences de perceptions socioculturelles. Ceci conduit à engager une culture de la prise de risques technologiques fondée sur une perception objective et à partir de laquelle l'éthique éclaire le droit, celui-ci, en revanche, ne saurait précéder l'éthique.

A cette fin, il importe de sensibiliser la démarche éthique de tous les acteurs de la recherche, au sens le plus large, depuis les technosciences jusqu'aux sciences humaines et sociales.

Il importe d'assurer l'objectivité et la pluralité de l'expertise et de donner toute la transparence nécessaire à la présentation de la réflexion en sachant que la phase initiale d'élaboration doit se dérouler de façon à assurer la liberté des débats et ne pas entraver la dynamique d'échanges. Ceci permettra de rappeler que le principe de précaution ne doit pas conduire à un moratoire étroit. Ceci conduit à promouvoir un principe de précaution proportionné et actif.

Mieux gérée, en s'appuyant sur les motivations des femmes et des hommes, acteurs de la recherche, une démarche technico-scientifique intégrant les systèmes dans une approche pluridisciplinaire et synergique permettra un fonctionnement mieux adapté des structures et une meilleure allocation des ressources.

Répondre aux besoins présents, tout en anticipant l'avenir à moyen et long terme dans un contexte de développement durable pour la société du monde contemporain, implique de s'appuyer sur la prise de conscience de citoyens éclairés et responsables, respectueux de la dignité de la condition humaine ■

de l'état des sciences et des techniques utilisant des moyens spatiaux, contribue à l'élaboration de la stratégie de recherche menée par notre pays dans chacun des domaines des sciences spatiales.

Dans cet esprit, le Comité de la recherche spatiale a été à l'origine, ces quinze dernières années, de plusieurs recommandations de l'Académie des sciences au Gouvernement, dont certaines ont été rendues publiques : note sur le projet

S Le Comité de la recherche spatiale

Par Jean-Yves Chapron¹

Au milieu des années quatre-vingt, l'Académie des sciences a créé en son sein un comité de la recherche spatiale qui a reçu mission d'apporter son concours, par ses études et recommandations, à la définition du programme des recherches scientifiques dans l'Espace et de leurs applications. Il est composé d'une trentaine de membres. Le président du CNES et, pour le CNRS, le directeur de l'Institut national des sciences de l'Univers participent avec voix consultative aux réunions.

Le comité, qui se tient informé

Topex-Poseïdon en 1987, résolution de l'Académie sur le programme européen d'infrastructure spatiale Columbus en 1990, recommandation sur les vols habités en 1991, déclaration du Bureau de l'Académie sur l'intégrité de l'environnement spatial de la Terre en 1993, recommandation à l'occasion du Conseil interministériel européen sur l'espace qui s'est tenu à Toulouse en 1995.

En 2002, le Comité a fait le point avec M. Alain Bensoussan, Président du Centre National d'Études Spatiales, sur les perspectives offertes par les missions martiennes.

En outre, le Comité a commencé une réflexion sur l'évolution du secteur spatial au sein de la recherche scientifique, à l'heure où la recherche française devra faire face à une importante vague de départs à la retraite : quelles priorités budgétaires ? Quels types de moyens accorder ? Quelles priorités en termes de recrutement et d'évaluation des chercheurs ? Cette réflexion sera menée dans le dialogue avec les principaux responsables des organismes et administrations impliqués dans cet effort de recherche ■

¹ Chargé de mission à l'Académie des sciences

La main à la pâte et la Chine

Par Yves Quéré¹

Des liens forts se sont établis depuis deux ans entre l'Académie des sciences et le Ministère chinois de l'Éducation dans le domaine de l'enseignement des sciences à l'école primaire. La Vice-ministre, Madame Wei

de provinces, des présidents d'Université...), la délégation – accompagnée tout du long par M^{me} Wei Yu – s'est rendue dans de nombreuses écoles maternelles et primaires où elle a pu assister à des leçons de sciences au sens de La main à la pâte et s'entretenir longuement avec les institutrices et les directrices d'écoles. Compte tenu du temps très bref (depuis novembre dernier) de formation des enseignants rencontrés, elle a été frappée par la qualité,



Yu, a décidé d'introduire en Chine les principes de La main à la pâte, c'est-à-dire de remplacer progressivement, dans ce pays, l'actuelle méthode, qui est classique et de type directif, par un enseignement rénové, fondé sur l'énoncé des hypothèses, l'expérimentation, la discussion des résultats et l'expression écrite et orale, sur une implication forte des enfants. La méthode correspondante, appelée là-bas Learning by doing, a été lancée dans quatre villes de l'Est (Beijing, Nanjing, Shanghai et Shantou) à la suite d'un séjour d'un mois en France, en novembre dernier, d'un groupe d'enseignants chinois, séjour qui s'inscrivait dans le cadre d'un accord signé en avril 2000 entre le président de l'Académie des sciences et la Vice-ministre.

Une délégation française – composée de G. Charpak, P. Léna et Y. Quéré, de l'Académie, ainsi que de M. J.-P. Sarmant, inspecteur Général, M^{mes} É. Saltiel, directeur du groupe La main à la pâte, É. Plé, professeur d'IUFM, M. Digne, inspecteur d'Académie, et M. R.-E. Eastes, PRAG à l'ENS – s'est rendue en Chine du 3 au 18 avril. Outre plusieurs rencontres à niveau directorial (La ministre de l'Éducation, un des Vice-présidents de l'Académie des sciences, des préfets

parfois remarquable, de certaines de ces leçons. À titre d'exemple, on citera cette classe où les enfants (de 8 ans environ) intégraient raisonnement et expérimentation à propos de la question suivante : " Peut-on ralentir la chute au sol d'une balle de ping-pong ? ". Ce faisant, guidés par une maîtresse exceptionnelle de vivacité et d'intelligence, on put voir ces enfants découvrir par eux-mêmes la matérialité de l'air ; imaginer des procédures de ralentissement ; les expérimenter ; appréhender la notion de frottement ; et même prendre conscience de ce qu'est un mouvement relatif, celui de l'air immobile créant un " vent " sur la balle en cours de chute ; enfin rédiger le tout sur leur cahier d'expériences. Faut-il dire ici que ce type d'activité est – en Chine plus encore qu'en France – tout à fait contraire aux habitudes et que, de ce fait, le projet Learning by doing ne progresse pas sans résistances diverses, aux différents niveaux du système éducatif. La volonté de la Vice-ministre est cependant sans faille et elle a décidé d'étendre maintenant l'expérience aux régions pauvres et déshéritées de l'Ouest.

Notre lien s'est aussi concrétisé par la mise en " miroir ", en Chine, de notre site Internet Lamap, lequel fournit aux insti-

tuteurs des ressources (documents, fiches...) et leur offre un forum de discussion, soit entre eux (pour des questions d'ordre pédagogique), soit avec un réseau de scientifiques (pour des questions d'ordre scientifique). Un accord a été signé pour amplifier cette collaboration particulière et pour publier en Chine l'ouvrage que le Ministère de l'Éducation nationale et l'Académie des sciences (La main à la pâte). s'apprentent à publier à destination des professeurs des écoles en France.

Au total nous avons là, avec un partenaire remarquablement actif, une relation très forte qui, à l'évidence, ne se déroule pas à sens unique mais, déjà, donne lieu à des retours très prometteurs. Des rencontres bilatérales vont continuer à avoir lieu, dès cet été en Chine, puis au printemps prochain en France ■

Une Académie en Côte d'Ivoire

Par Yves Quéré

Du 21 au 23 mai 2002 a eu lieu à Abidjan, en la présence du Président de la République, M. Laurent Gbagbo, un colloque international marquant la naissance de l'Académie des sciences, des arts et de la culture de Côte d'Ivoire. Yves Quéré y représentait à la fois l'Académie des sciences et l'InterAcademy Panel (IAP) qu'il co-préside. Il a pu ainsi témoigner du soutien qu'apportaient ces deux institutions à la création de la nouvelle Académie.

Ce colloque avait pour double but d'en présenter les idées fondatrices et de les discuter. L'une d'entre elles est que cette Académie soit le lieu de rencontres fécondes entre les communautés scientifiques, intellectuelles,...du pays et la diaspora ivoirienne ou, plus généralement, africaine, et qu'elle puisse ainsi faire bénéficier la Côte d'Ivoire de l'expertise de cette diaspora.

L'Académie sera officiellement créée par décret à la suite de ce colloque ■

Comité pour les Pays en Développement (COPED) Cellule de concertation inter-organismes (CDCI)

Par François Gros¹

Vers le milieu des années quatre-vingt-dix, l'Académie des sciences s'est dotée d'un comité permanent - comprenant une vingtaine de membres, correspondants ou personnalités extérieures - avec la mission de réfléchir aux initiatives susceptibles d'aider la recherche française pour les pays en développement. Ce comité pour les pays en développement (COPED) a impulsé diverses activités se rapportant à cette recherche : Énergie et Santé dans les PED (en liaison avec l'UNESCO) ; appui au CIMPA (Centre international pour les mathématiques pures et appliquées) ; problème des eaux usées et surtout, à la demande du "Panel international des Académies des Sciences", lutte contre la mortalité maternelle et infantile dans les PED, qui a donné lieu à de nombreux colloques et à certaines réalisations concrètes.

Or, plus récemment, à la suite de diverses démarches des présidents de certains organismes de recherche (IRD à l'époque de la présidence de Philippe Lazar, puis CIRAD, par l'entremise de Daniel Nahon), il a été demandé au COPED de créer une cellule de concertation inter-organismes (la CDCI) pour faciliter le dialogue entre les diverses instances françaises concernées par la R & D dans les PED, que les instances en question aient pour champ d'intérêt direct les PED, ou

qu'elles aient une vocation plus générale. A ce jour la CDCI s'est déjà réunie à quatre reprises à l'Académie, sous l'égide du COPED, mettant ainsi en présence des représentants des organismes publics ou semi-publics : IRD, CIRAD, INRA, INSERM, CNRS, Institut Pasteur, IFREMER ainsi que la CPU.

En outre, la CDCI a lancé un programme de quatre mini-forums dont le premier a eu lieu le 20 décembre 2001 à l'Académie d'agriculture de France sur le thème "Recherches sur la mise en valeur agricole et la sécurité alimentaire dans les pays tropicaux" ; le deuxième aura lieu à l'Institut Pasteur le 14 juin 2002 sur le thème "Recherche scientifique et amélioration de la santé dans les pays en développement". Les autres thèmes porteront sur les questions de "Formation" et d'Énergie".

Enfin une réunion élargie regroupant un grand nombre de mathématiciens de notre Académie ou de l'extérieur, notamment de diverses Sociétés de mathématiques et du CIMPA (Centre international de mathématiques pures et appliquées), s'est également tenue à l'initiative de la CDCI, dans le but d'examiner sous quelle forme notre pays peut contribuer à développer un enseignement de haut niveau en mathématiques et d'une manière générale en sciences fondamentales dans les PED et de concert avec eux. En ce qui concerne les mini-forums, ils sont pris en charge par les organismes concernés avec l'appui de la CDCI et ils donneront lieu d'ici la fin 2002 à un forum de synthèse à l'Académie. Un rapport de type RST pourrait être établi sur ces bases ■

Remerciements

Le directeur de la publication et le comité de rédaction tiennent à remercier Madame **Madeleine Lamarre** pour sa généreuse contribution au financement de la " Lettre de l'Académie des sciences " ■

¹ Membre de l'Académie des sciences

Hommage à Jacques-Louis Lions



Par **Philippe Ciarlet**¹

La séance du lundi 4 février 2002 de l'Académie des sciences a été entièrement consacrée à un hommage exceptionnel à la mémoire de notre confrère Jacques-Louis Lions. Devant une assistance qui réunissait non seulement de très nombreux confrères, mais aussi ses collègues, ses collaborateurs et ses

anciens élèves, quatre intervenants ont évoqué sa personnalité, son œuvre scientifique, son rayonnement, et son héritage intellectuel.

Hubert Curien, président de l'Académie, a rappelé la personnalité hors du commun de notre confrère. Philippe Ciarlet, membre de l'Académie, a décrit son œuvre mathématique exceptionnellement riche et novatrice. Alain Bensoussan, membre correspondant, a illustré par de multiples exemples l'influence considérable qu'il a exercée dans le monde industriel. Enfin, Peter Lax, associé étranger, a brossé le vaste panorama de ses actions internationales, qui lui ont valu reconnaissance et admiration dans le monde entier.

Le texte qui suit est une très brève synthèse de ces quatre interventions. Jacques-Louis Lions, commandeur de la Légion d'honneur et grand officier de l'ordre national du Mérite, élu membre de l'Académie dans la section des sciences mécaniques le 12 février 1973, est décédé le 17 mai 2001 à Paris. Né à Grasse le 2 mai 1928, ancien élève de l'École normale supérieure, il fut professeur à l'université de Nancy puis à l'université Pierre et Marie Curie, avant de devenir en 1973 professeur au Collège de France où il fut titulaire de la chaire "Analyse mathématique des systèmes et de leur contrôle" jusqu'en 1998. Il fut aussi professeur à l'École polytechnique de 1966 à 1986, président de l'INRIA de 1980 à 1984, président du CNES de 1984 à 1992, président de l'Union mathématique internationale de 1991 à 1995, et président de l'Académie des sciences en 1997 et 1998.

Comme l'illustrent ses présidences de l'INRIA et du CNES, il fut un artisan exceptionnel du rapprochement entre la recherche universitaire et la recherche industrielle. Dans le même esprit, il présida les Conseils scientifiques de la météorologie nationale, Gaz de France, France Télécom, et Electricité de France et il exerça des activités de conseil au

plus haut niveau auprès de Péchiney, Dassault Aviation, Saint Gobain, Thomson Multimedia, et Elf.

L'œuvre mathématique de Jacques-Louis Lions est immense. Il écrivit, seul ou en collaboration, plus de vingt livres, dont la plupart sont devenus des classiques traduits en plusieurs langues, ainsi que plus de cinq cents articles. Par ses travaux et par ceux de l'École qu'il a créée autour de lui aussi bien en France qu'à l'étranger, il eut, et il aura longtemps encore, une influence considérable sur les mathématiques et leurs applications. Ses travaux ont porté sur l'analyse mathématique, l'approximation numérique, et le contrôle des solutions des équations aux dérivées partielles linéaires et non linéaires, et aussi sur les applications dont elles sont issues, telles que la mécanique des fluides, la mécanique des solides, l'océanographie, ou la climatologie.

Son œuvre est caractérisée par la qualité, la diversité, et la nouveauté des mathématiques utilisées, ainsi que par un souci constant d'aller défricher parmi les applications de vastes territoires réputés jusque-là inaccessibles. Ses travaux lui ont valu d'être membre de vingt-deux académies étrangères, de devenir Docteur Honoris Causa de dix-neuf universités, de recevoir les prix les plus prestigieux, tels que le Prix du Japon en 1991, et de donner les conférences les plus célèbres, telles que la "John von Neumann Lecture" en 1986.

Jacques-Louis Lions fut un visionnaire, qui perçut très vite que l'utilisation de moyens de calcul sans cesse plus performants pouvait révolutionner la modélisation des phénomènes et donc améliorer la connaissance et la maîtrise du monde physique, à condition que les mathématiques correspondantes fussent créées et développées. C'est à cette tâche qu'il s'employa si admirablement ■

¹ Membre de l'Académie des sciences

Élections d'Associés étrangers

Discipline "Mathématique"



Masaki Kashiwara, professeur à l'université de Kyoto, Japon



Jacob Palis, professeur à l'Institut de mathématiques pures et appliquées, Rio de Janeiro, Brésil

Discipline "Sciences mécaniques"



Richard Karp, professeur au National Computer Science Institute, Berkeley, USA



Amable LINAN, professeur à l'École d'ingénieurs aéronautiques de Madrid, Espagne

Discipline "Physique"



Daniel KLEPPNER, professeur au MIT de Cambridge, USA

Gabriele VENEZIANO, professeur à la division théorique du CERN

Discipline "Intersection 1^{ère} division"

Ludwig D. FADDEEV, professeur au V.A. Steklov Mathematical Institute, St Petersburg, Russie

Sergiu KLAINERMAN, professeur à l'université de Princeton, USA

Discipline "Intersection 2^{ème} division"



Suzanne CORY, directeur du Walter and Eliza Institute of Medical Research à Victoria, Australie



Satoshi ÔMURA, professeur au Kitasato Institute, Tokyo, Japon

Discipline "Intersection des applications"



Riccardo CORTESE, professeur à l'Institut de recherche en biologie moléculaire (IRBM), Rome, Italie



Ann Patricia DOWLING, professeur à l'université de Cambridge, UK

Discipline "Inter-division"



Rodolfo LLINAS, professeur au Département de physiologie et de neurosciences de la "New York School of Medicine, USA



Klaus BECHGAARD, professeur à l'université de Copenhague, Danemark

Discipline "Sciences de l'univers"

Vladimir KOTLYAKOV, directeur de l'Institut de géographie de Moscou, Russie



Michel MAYOR, directeur de l'observatoire de Genève, Suisse

Discipline "Chimie"



Luis Antonio ORO, professeur au département de chimie organique de l'université de Saragosse, Espagne



Herbert ROESKY, professeur à l'Institut für Anorganische Chemie, Universität Göttingen, Allemagne

Discipline "Biologie animale et végétale"



Fotis C. KAFATOS, directeur de l'EMBL à Heidelberg, Allemagne



Elliot MEYEROWITZ, professeur au California Institute of Technology, Pasadena, USA

Discipline "Biologie cellulaire et moléculaire"



Luigi Luca CAVALLI-SFORZA, professeur au département de génétique de l'université de Stanford, USA



André GOFFEAU, professeur à l'université de Louvain, Belgique

Discipline "Biologie humaine et sciences médicales"

Richard PETO, professeur de statistiques médicales et d'épidémiologie à l'université d'Oxford, UK



Jean ROSSIER, professeur au laboratoire de neurobiologie, École supérieure de physique et chimie de Paris



la lettre n°4 / été 2002 de l'Académie des sciences

Publication de l'Académie des sciences

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

Directeur de publication : Nicole Le Douarin

Directoire : Nicole Le Douarin
Jean Dercourt

Rédacteur en chef : Jean-Didier Vincent

Secrétariat général de rédaction : Marie-Christine Brissot

Conception graphique Direction artistique Nicolas Guilbert

Photographies : p. 1, 2, 3, 6, 7, 8 photo N.G., p. 4, 9, 10, 11, 14, 16, 18, 19 photo D.R..

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

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