



HAL
open science

À la découverte d'homo microbicus

Catherine Bréchnac, Philippe J Sansonetti, Stanislav Dusko Ehrlich,
Jean-François Bach, Rémi Burcelin, Sébastien Candel

► **To cite this version:**

Catherine Bréchnac, Philippe J Sansonetti, Stanislav Dusko Ehrlich, Jean-François Bach, Rémi Burcelin, et al.. À la découverte d'homo microbicus. La lettre de l'Académie des Sciences, 32, 2013. hal-04863408

HAL Id: hal-04863408

<https://academie-sciences.hal.science/hal-04863408v1>

Submitted on 3 Jan 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

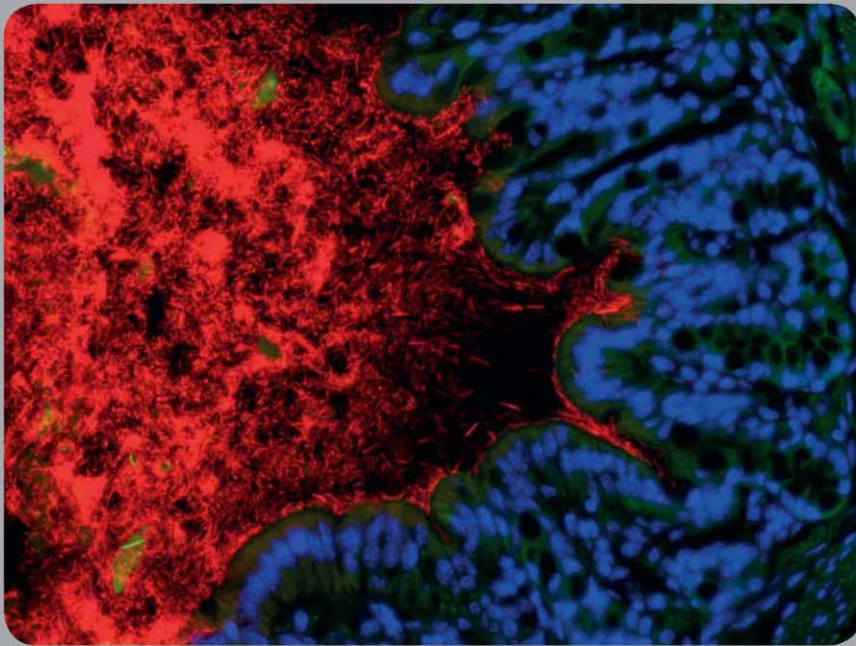
32

La lettre

de l'Académie des sciences
automne-hiver 2013



À la découverte
d'*Homo microbicus*



Bactéries (en rouge) au sein du colon murin (en vert, les cellules ; en bleu : leur noyau)
Remerciements à Gérard Eberl et Michaël Davy, Institut Pasteur

Copyrights

Couverture et page 6 : © Gérard Eberl/Institut Pasteur

Page 4 : DR

Page 8 : © Brigitte Eymann/Académie des sciences

Page 9 : © Unité Développement des tissus lymphoïdes/Institut Pasteur

Page 11 : © wista45/Fotolia.com

Page 13 : DR

Page 15 : © d'après Stanislav Dusko Ehrlich

Page 16 : DR

Page 18 : Built from RCSB Protein Data Bank

Page 19 : DR

Page 21 : © d'après Rémi Burcelin

Page 24 : © Brigitte Eymann/Académie des sciences

Page 28 : © Brad Pict/Fotolia

Page 28 : © Adenise Lopes

Page 30 : © CNRS Photothèque/Cyril Fresillon (MB) -

© Brigitte Eymann/Académie des sciences



Éditorial

Explorer la diversité de la recherche scientifique

Catherine Bréchnac

Page 4

Dossier

À LA DÉCOUVERTE D'*HOMO MICROBICUS*

L'homme, cet hybride

Philippe Sansonetti

Page 8

Un second génome humain

Stanislav Dusko Ehrlich

Page 13

L'hypothèse hygiéniste

Jean-François Bach

Page 16

Des bactéries à la source de l'obésité ?

Interview de Rémi Burcelin

Page 19

Retour sur l'actualité

Gaz de schiste : éléments pour éclairer le débat

Page 22

Cinq questions à Sébastien Candel

Page 24

La vie de l'Académie

Des colloques et des séances publiques en 2013

Page 27

Parutions

Page 28

À lire dans les *Comptes Rendus*

Page 29

Femmes scientifiques au palmarès 2013

Page 30





Catherine Bréchnignac

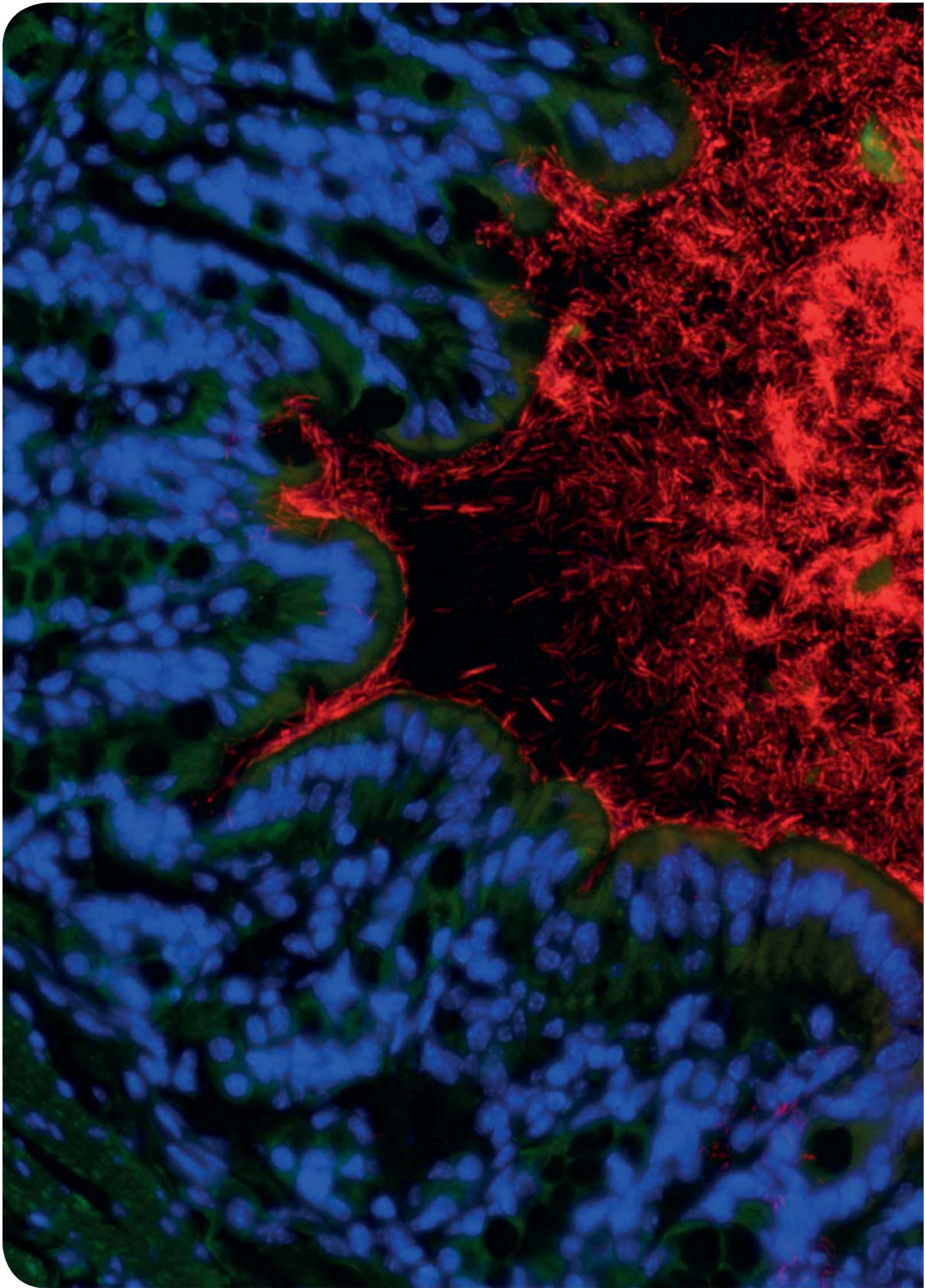
Secrétaire perpétuel
de l'Académie des sciences

Explorer la diversité de la recherche scientifique

L'Académie des sciences lance une formule de sa lettre semestrielle résolument axée sur la diffusion des connaissances à un large public. Dans ce numéro automne-hiver 2013, *La Lettre* a choisi d'explorer deux mondes très éloignés qui témoignent, s'il en est besoin, de la diversité de la recherche scientifique. Le *Dossier* est consacré au microbiote, cet univers dont le rôle crucial dans la vie, voire la survie humaine, est longtemps resté méconnu. La symbiose est un modèle d'organisation largement répandu dans les milieux vivants : le lichen, symbiote interrègne, en est un exemple connu, la mitochondrie probablement le plus abouti. *La Lettre de l'Académie des sciences* a donné la parole à des spécialistes du microbiote intestinal. Ils nous communiquent les informations les plus récentes sur le rôle extraordinaire de cette flore intestinale si abondante et diversifiée. Son étude bénéficie aujourd'hui d'un effort de recherche fondamentale et appliquée considérable, notamment en ce qui concerne la métagénomique. Dans cette relation gagnant-gagnant, comment des milliards de bactéries hébergées et « nourries » par l'organisme humain l'aident-elles, au jour le jour, à digérer ? À se protéger des microorganismes pathogènes ? À rendre son système immunitaire efficace ? Comment,

a contrario, le microbiote peut-il « se retourner » contre son hôte, et provoquer des affections intestinales chroniques lourdes de conséquences ? Quel rôle les progrès en matière d'hygiène et l'utilisation de l'antibiothérapie jouent-ils dans l'augmentation des maladies auto-immunes ? Comment expliquer le lien très fort entre un déséquilibre du microbiote et la survenue des maladies métaboliques - diabète, obésité - et de leurs complications cardiovasculaires, fléaux des sociétés occidentales ? Dans ce dossier, *La Lettre* explore l'ensemble des facettes de la relation entre l'homme et sa flore intestinale, et précise les contours d'une possible médecine préventive, voire interventionnelle. La rubrique *Retour sur l'actualité*, quant à elle, revient sur l'Avis *Éléments pour éclairer le débat sur les gaz de schiste*, adopté le 15 novembre dernier. Cet avis s'inscrit dans l'une des missions fondamentales de l'Académie des sciences, son activité de conseil et d'expertise. Les gaz de schiste constituent un sujet complexe, qui a une importante résonance sociétale et possède ses partisans et ses détracteurs. Pour dépasser le stade des idées préconçues, l'Académie des sciences estime avant tout nécessaire de fournir au débat des éléments scientifiques et technologiques fiables sur l'extraction des gaz de schiste, notamment quant à ses dangers potentiels en termes sanitaires et environnementaux. C'est dans ce cadre qu'elle a chargé son *Comité de prospective en énergie* de réaliser une synthèse des données disponibles et d'en déduire des recommandations d'action d'ordre scientifique. L'Avis qui en découle a été transmis aux pouvoirs publics et mis à la disposition du plus grand nombre par voie de presse et d'internet. *Retour sur l'actualité* en a extrait les très grandes lignes. Il y est question des recherches à mener pour éviter les fuites de méthane au cours de l'extraction, assurer une gestion optimale de la ressource en eau indispensable, minimiser les risques de pollution des nappes phréatiques ou, encore, réduire à un niveau socialement acceptable les nuisances en termes d'occupation des sols, de bruit ou de dégradation des paysages. L'Avis recommande la création d'une autorité scientifique indépendante pour encadrer ces recherches, et insiste sur la nécessité de mettre en place un dialogue avec toutes les parties prenantes.

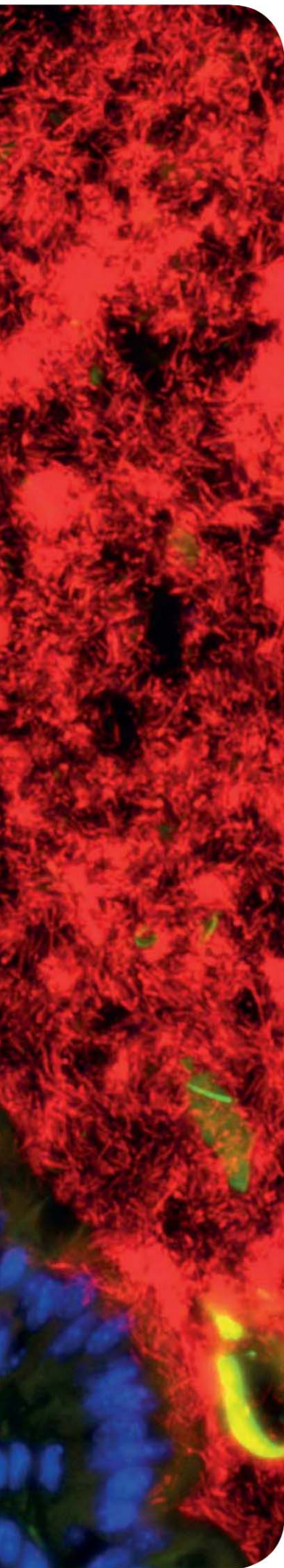
Le lecteur, enfin, découvrira dans la *Vie de l'Académie* les actions qui, au quotidien, permettent à l'Académie des sciences de contribuer, depuis bientôt 350 ans, au développement des sciences et de leurs applications ■



À la découverte d'*Homo microbicus*

Depuis qu'ils sont devenus multicellulaires, les eucaryotes se sont associés et sont demeurés en symbiose avec le monde bactérien, dans un mutualisme où chacun des deux partenaires apporte à l'autre un bénéfice physiologique. Pourquoi les mammifères supérieurs, et l'homme, auraient-ils échappé à cette règle ? Comment, dans un univers où la biomasse est de loin dominée par les bactéries, auraient-ils pu s'abstraire d'un tel environnement, ne l'auraient-ils pas domestiqué ? Depuis cinq ans, des avancées spectaculaires ont révélé la profondeur de cette symbiose eucaryote-procaryote, de ce qui fait de nous un « superorganisme ». Aujourd'hui, on peut penser que des pans entiers de la physiologie et de la pathologie de l'homme tiennent à cette symbiose et à ses dysfonctionnements. Et s'il n'y a pas de doute que le microbiote a déjà pris sa place en recherche fondamentale, il est probable aussi qu'il offre rapidement de nouvelles perspectives dans le diagnostic, la prévention ou le traitement d'un certain nombre de maladies. C'est ce possible périmètre que *La Lettre de l'Académie des sciences* tente de délimiter dans ce dossier ■

Ce dossier a été coordonné par Philippe Sansonetti



L'homme, cet hybride

Les chiffres sont impressionnants: l'homme adulte héberge 10^{14} symbiotes bactériens, soit 10 fois le nombre total de cellules somatiques et germinales qui le composent, et l'équivalent métabolique d'un organe comme le foie. Toutes les surfaces corporelles ont un microbiote¹, la peau comme les muqueuses intestinale, oropharyngée ou vaginale. Pour autant, la densité et la nature des espèces bactériennes constitutives varient considérablement selon les surfaces.



Philippe Sansonetti

Membre de l'Académie des sciences,
professeur au Collège de France,
professeur à l'Institut Pasteur, Paris

Le microbiote, naguère appelé flore commensale, correspond à l'ensemble des espèces microbiennes présentes dans un environnement.

La métagénomique étudie le contenu en gènes d'un environnement microbien complexe

La métagénomique: un formidable apport à l'étude du microbiote

Des récentes analyses de métagénomique par séquençage profond ont montré que le tractus respiratoire, pourtant réputé stérile, hébergeait en fait un microbiote résident d'une grande diversité²: il est probable qu'en maintenant un processus de stérilité dynamique, les systèmes de clairance ciliaire et l'activité bactéricide des phagocytes alvéolaires aient longtemps masqué l'existence de ce microbiote. Cette découverte pointe du doigt la frontière entre microbiologie classique, qui repose sur la croissance des espèces présentes dans un environnement, et microbiologie moléculaire, qui révèle la présence de génomes microbiens dans ce même environnement.

Cette frontière est évidente dans le cas du microbiote fécal: même élargie à des conditions rigoureuses d'anaérobiose, la coproculture permet d'isoler bien moins de la moitié des espèces réellement présentes, d'où une perte d'information et des biais d'interprétation en faveur de souches bactériennes présentes en densité très faible, mais aisément cultivables, comme les protéobactéries. À l'opposé, les approches moléculaires - amplification et séquençage des régions variables des gènes codant pour les ARN 16 S des ribosomes, voire séquençage profond combiné à l'assemblage de génomes - permet un inventaire exhaustif

des genres-espèces. Cette capacité d'exhaustivité a été pour beaucoup dans le renouveau d'intérêt pour ce domaine de recherche, avec comme étape-clé de l'histoire moderne du microbiote la première publication, en 2010, du travail du réseau européen *MetaHit (Metagenomics for Human Intestinal Tract)*³, une des initiatives globales aux côtés du *Human Microbiome Project* des *National Institutes for Health* américains.

L'approche métagénomique d'un environnement peut être :

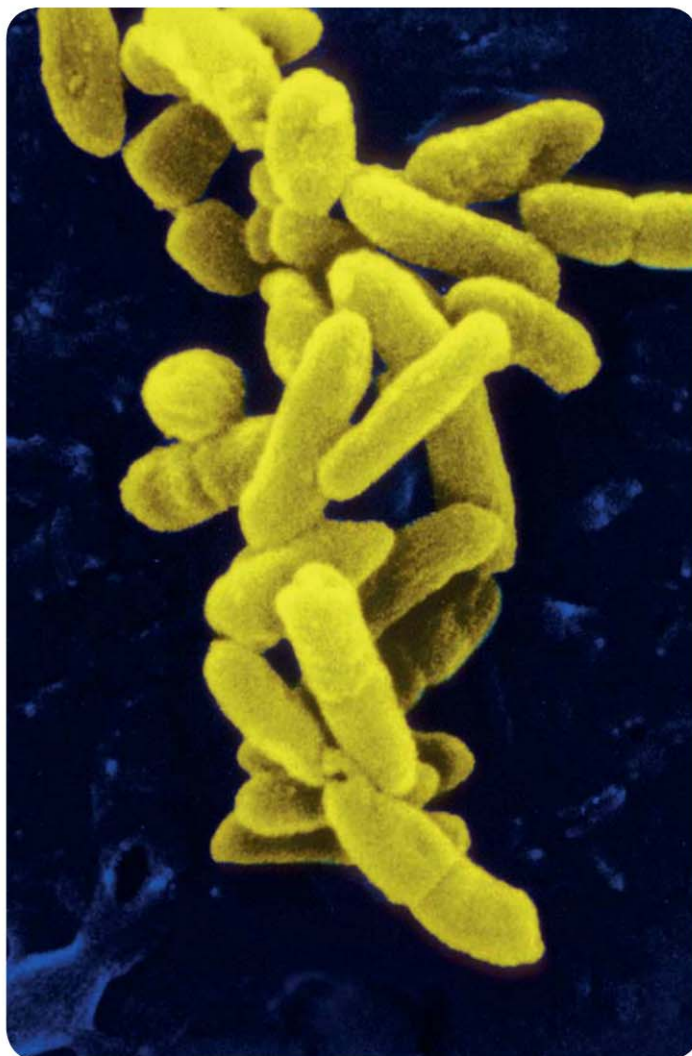
- descriptive, avec le catalogage de gènes, éventuellement élargi à l'identification des espèces constitutives ;
- fonctionnelle, par l'établissement du répertoire et l'analyse des potentialités métaboliques, notamment, identifiées sur la base de gènes ou d'opérons dédiés à ces fonctions ;
- analytique, par exemple lorsqu'elle est centrée sur l'analyse des paramètres environnementaux influençant, en particulier, la diversité de ce microbiote (mode de vie, régime alimentaire, antibiotiques, etc.) ;
- corrélative, quand elle associe des maladies à la présence de certains gènes ou de certaines espèces, ou au contraire à la perte d'une espèce ou plus globalement à une perte de diversité. Ces variations sont autant de sources potentielles d'identification et de développement de biomarqueurs d'états pathologiques, en particulier dans le domaine des maladies métaboliques, inflammatoires et cancéreuses.

Bacteroides fragilis

Des fonctions « physiologiques » pour le microbiote intestinal

Par sa richesse, sa diversité et son rôle, le microbiote intestinal est devenu un paradigme de l'interface hôte-symbiote. On sait aujourd'hui qu'il assure des fonctions⁴ :

- de barrière : grâce à l'occupation de niches ou de récepteurs (mucines, cellules épithéliales), la production de substances bactéricides (antibiotiques, colicines et même bactériophages lytiques) ou, encore, la compétition pour des nutriments, le microbiote rend difficile l'implantation de bactéries commensales allogènes, voire pathogènes ;
- de renforcement des propriétés protectrices de l'épithélium : le microbiote a un impact direct sur la maturation épithéliale, notamment *via* l'imperméabilité des jonctions serrées et le développement du réseau capillaire vasculaire de la muqueuse. Son rôle dans la maturation et la stimulation du système immunitaire associé à la muqueuse induit des effets sur l'immunité innée - création d'un état d'« inflammation



physiologique » marqué par une stimulation des mécanismes de défense antimicrobienne, avec notamment l'expression de peptides antimicrobiens épithéliaux⁵ - et sur l'immunité adaptative : maturation des structures lymphoïdes associées au tube digestif, comme les follicules lymphoïdes isolés dont le développement nécessite la perception du peptidoglycane des bactéries du microbiote par la molécule Nod1⁶; stimulation des cellules B pour la production d'IgA sécrétoires qui, notamment, empêchent les microorganismes intraluminaux de pénétrer dans l'épithélium et la muqueuse⁷; maturation des lymphocytes T, en particulier en lymphocytes pro-inflammatoires de type Th17⁸;

- dans la digestion et le métabolisme : pour preuve, les souris axéniques - i.e., dépourvues de microbiote - doivent recevoir un régime alimentaire au moins 30 % plus copieux que leurs homologues conventionnelles pour assurer une croissance staturopondérale identique. Le microbiote, en particulier colique, exerce des fonctions complexes, qui vont de la synthèse de vitamines (vitamine K, biotine, folates) à l'hydrolyse et à la fermentation des résidus polyosidiques végétaux et des motifs polyosidiques complexes des mucines. Cette activité enzymatique, inexistante chez l'hôte, aboutit à la production d'oligo/monosides qui, après fermentation, donnent naissance à des acides gras à chaînes courtes (acétate, propionate, butyrate) absorbés par l'épithélium colique. Le butyrate représente 50 % des sources d'énergie des cellules de l'épithélium colique, tandis que l'acétate et le propionate atteignent le foie et les organes périphériques où ils deviennent un substrat essentiel de la néoglucogenèse. Si ces acides gras à chaînes courtes constituent un élément fondamental de la collecte et du stockage de l'énergie et de la chaîne trophique, ils jouent aussi un rôle dans la signalisation et l'induction de marques épigénétiques, dont l'impact métabolique est, cependant, encore mal défini⁹.

Histoire naturelle du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est dominé par cinq grandes familles d'eubactéries :

- *Firmicutes* : *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* - dont plusieurs probiotiques - et eubactéries productrices de butyrate, *Faecalibacterium* et *Roseburia* ;
- *Bacteroidetes* : *Bacteroides*, *Prevotella* et *Xylanibacter* - ce dernier dégradant différents glycanes complexes - ;
- *Actinobacteria* : *Collinsella* et *Bifidobacterium* - dont plusieurs probiotiques - ;
- *Proteobacteria* : essentiellement entérobactéries et bactéries du groupe *Desulfovibrio*, réductrices de sulfates ;
- *Verrucomicrobiae* : *Verrumicrobium* et *Akkermansia*, ces dernières étant spécialisées dans la dégratation des mucines.

Une famille d'archaeobactéries est également prépondérante, les *Euryarchaeota*, dont le genre prédominant est *Methanobrevibacter*, impliqué dans la poursuite du processus de méthanogenèse intestinale.

Les probiotiques sont des bactéries non pathogènes - i.e., incapables d'induire une maladie par elles-mêmes - pouvant, au contraire, avoir un effet favorable sur la santé.

Stérile *in utero*, l'intestin commence à être colonisé dès la naissance. Le mode d'accouchement, l'alimentation et l'environnement microbiologique du nouveau-né affectent la nature de son microbiote en constitution. Il est de plus en plus vraisemblable que cette période d'établissement de la flore pendant les deux premières années de vie, au moment même où la maturation du système nerveux et la programmation de la réponse immunitaire muqueuse et systémique sont dans une phase active, possède un réel impact sur le devenir de l'enfant. Deux exemples illustrent cette probable sensibilité du jeune enfant à des variations induites de son microbiote :

- la colonisation du souriceau nouveau-né par un microbiote influence les étapes finales du développement cérébral et le comportement qui en découle à l'âge adulte. Ainsi, des souris axéniques présentent une activité motrice accrue et un niveau réduit d'anxiété en comparaison de souris conventionnelles ; ces différences comportementales sont corrélées à l'altération de l'expression de gènes clés de l'expression de neuromédiateurs et de la potentialisation de fonctions synaptiques¹¹ ;
- l'exposition précoce à une diversité bactérienne moins importante est susceptible d'altérer ou de retarder la maturation du système immunitaire, en particulier muqueux, et de favoriser ainsi des réponses aberrantes à des allergènes ou à des autoantigènes. Dans un modèle murin d'asthme allergique, l'administration néonatale digestive de vancomycine entraîne une réduction de la diversité du microbiote intestinal en voie de constitution et une augmentation de la sensibilité à l'allergie expérimentale ; le même protocole appliqué à la souris adulte n'a aucun effet¹². De tels résultats apportent un fondement expérimental à « l'hypothèse hygiéniste »¹³ (voir l'article de Jean-François Bach, page 16), qui relie l'accroissement récent des maladies pédiatriques comme l'atopie et l'asthme à une réduction de la diversité du microbiote.

Une fois établi, le microbiote intestinal présente une grande stabilité individuelle et une vraie résilience en cas d'agression : ainsi, une restitution intégrale de la composition de la flore peut être obtenue même après deux traitements antibiotiques successifs¹⁴. La question de la variabilité interindividuelle est un autre sujet passionnant. Si l'on considère le

En savoir plus

Symbiote ou pathobioté ?

Au-delà des classifications microbiologiques et de fonctions biologiques bien définies qui leur sont associées, les bactéries constitutives du microbiote peuvent aussi être classées selon la pression qu'elles exercent sur le système immunitaire de l'hôte. On distingue ainsi les symbiotes vrais, qui tendent à s'organiser à distance de la surface épithéliale, en association avec la couche périphérique de mucus, ce qui instaure des échanges à distance qui aboutissent à l'état de tolérance. Plus minoritaires, mais très actifs, on parle aussi de plus en plus des pathobiotés¹⁰ : maintenus à une densité « raisonnable », ils stimulent la maturation du système immunitaire, particulièrement celle des cellules T et B, grâce à leur capacité à engager la surface épithéliale. Incontrôlés, ils sont probablement capables de causer un état inflammatoire aigu ou chronique.



Bibliographie

- ¹ Grice EA, Segre JA. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012; 13: 151-70
- ² Huang NJ, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1382-7
- ³ Quin J, et al. *Nature* 2010; 464: 59-65
- ⁴ O'Hara AM, Shanahan F. *EMBO Repts* 2006; 7: 688-93
- ⁵ Ostaff MJ, et al. *EMBO Mol Med* 2013 Oct; 5 (10): 1465-1483
- ⁶ Bouskra D, et al. *Nature* 2008; 456: 507-10
- ⁷ Dasgupta L, Kasper DL. *Cell Res* 2013; 23: 590-1
- ⁸ Ivanov II, et al. *Cell* 2009; 139: 485-98 - Gaboriau-Routhiau V. *Immunity* 2009; 31: 677-89
- ⁹ Tremaroli V, Bäckhed F. *Nature* 2012; 489: 242-9
- ¹⁰ Chow I, et al. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 473-80
- ¹¹ Heijtz RD, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 3047-3052
- ¹² Russell SL, et al. *EMBO Repts* 2012; 13: 440-447
- ¹³ Bach JF. *N Engl J Med* 2002; 347: 911-20
- ¹⁴ Dethlefsen L, et al. *PLoS Biol* 2008; 6: e280
- ¹⁵ Arumugam M, et al. *Nature* 2011; 473: 174-80
- ¹⁶ Kassam Z, et al. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 500-8
- ¹⁷ Ley RE, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 102: 11 070-5

microbiote, i.e., le catalogue des espèces bactériennes présentes, le cœur d'espèces communes à plusieurs individus est très limité, même lorsqu'ils vivent dans des conditions similaires. En revanche, si l'on considère le microbiome, i.e., le catalogue de gènes homologues, les individus partagent plus de 500000 gènes bactériens parmi les 3 millions, au moins, identifiés par la métagénomique. Ce taux, considérable, semble indiquer que la pression sélective se fait non pas sur les genres/espèces bactériens en tant que tels, mais sur une combinaison de gènes apportant un certain nombre de propriétés décrites plus haut. Un autre concept provocateur issu des études métagénomiques est la notion d'entérotype (voir l'article de S. Dusko Ehrlich, page suivante), selon laquelle les individus pourraient être caractérisés par le profil de leur microbiote¹⁵.

Des flores du bien aux flores du mal

Il n'y a qu'un pas de la physiologie à la pathologie, et il est très vite devenu tentant de corrélérer certaines anomalies du microbiote intestinal à des maladies, d'où la naissance du concept de dysbiose. De nombreux travaux ont ainsi mis en évidence une réduction de la diversité du microbiote dans plusieurs pathologies - maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, maladie coéliqua, colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*, allergie, mais aussi obésité et diabètes de type 1 et 2. Il n'est cependant pas toujours évident de déterminer si cette moindre diversité est cause, ou conséquence, de la pathologie: seuls le développement de modèles animaux pertinents, en particulier murins, et le succès d'essais cliniques rigoureux de transplantation fécale permettront de répondre à ces questions. Une première réponse positive a toutefois été récemment apportée dans le cadre d'infections à *C. difficile*¹⁶. Un des aspects actuels les plus fascinants est sans doute le lien microbiote - obésité - diabète de type 2. Le groupe de l'Américain Jeffrey Gordon a été pionnier en ce domaine, montrant dès 2005 qu'un microbiote déséquilibré de souris génétiquement obèse - enrichi en *Firmicutes* et appauvri en *Bacteroidetes* - rendait obèses des souris de phénotype normal¹⁷. Depuis, les recherches mettent chaque jour davantage en évidence le rôle régulateur du microbiote dans l'obésité et le diabète (voir l'interview de Rémy Burcelin, page 19).

Quant au rôle d'une dysbiose colique prolongée sur la survenue ou le développement d'un cancer du colon, il s'agit aujourd'hui d'un domaine sujet à d'intenses recherches, en raison de son incidence croissante ■

Un second génome humain

Décrypté pour la première fois en 2010, le métagénome intestinal compte plus de 3 millions de gènes, soit 150 fois plus que le génome humain. Quels enseignements fournissent les analyses les plus récentes réalisées sur ce « second génome », comme le dénomme la revue *Nature*?

Similarité, mais pas identité interindividuelle

Le consortium international MetaHIT¹ a réalisé le premier décodage du métagénome intestinal humain 10 ans, presque jour pour jour, après celui du génome humain. Le métagénome de plusieurs autres sites du corps humain, tels que la peau ou le tractus urogénital, a, quant à lui, été décrit par le consortium américain HMP². Ce décodage inaugural du métagénome intestinal impliquait le séquençage à très haut débit de l'ADN extrait d'échantillons de selles de 124 individus d'origine européenne (Danois ou Espagnols), ainsi qu'un important travail de bio-informatique destiné à reconstruire les gènes à partir de quelque 5 milliards de courtes séquences d'ADN. À l'arrivée : 3,3 millions de gènes identifiés et plus de 1 000 espèces bactériennes contribuant à ce second génome.

Premier enseignement, les humains se ressemblent tous par ce second génome, mais ne sont pas identiques. Les gènes repérés chez les Européens ont été retrouvés chez les Américains³ et les Japonais⁴. Par ailleurs, 40 % des quelque 500 000 gènes microbiens portés par chaque individu sont communs à au moins la moitié de la population. Enfin, sur près de 200 espèces bactériennes présentes en abondance chez chacun d'entre nous, près de 60 se retrouvent chez plus de 90 % des individus. En revanche, l'abondance de ces espèces varie considérablement - entre 10 et 2 000 fois selon l'espèce - d'un individu à l'autre. Cette similitude, mais pas identité, ouvre une perspective intéressante : celle de pouvoir distinguer des groupes, tels que patients et individus sains, en fonction des caractéristiques de leur second génome.

Grâce à la métagénomique quantitative, une étude du consortium MetaHIT a permis de révéler l'existence d'entérotypes⁵, une découverte



**Stanislav
Dusko Ehrlich**

Membre de l'Académie d'agriculture de France, INRA, **Metagenopolis**, 78350 Jouy-en-Josas

sélectionnée par la revue *Science* comme l'une des dix plus importantes de l'année ! Trois entérotypes ont été mis en évidence, dans des populations européennes mais aussi nord-américaines⁶ et chinoises⁷. Ainsi, malgré la diversité géographique et l'existence d'une multitude d'espèces microbiennes intestinales, un nombre restreint de communautés microbiennes sont présentes chez l'homme. Un débat s'est alors instauré, au sein de la communauté scientifique, quant au nombre, contenu et contour précis des entérotypes⁸, débat qui sera tranché une fois les standardisations méthodologiques effectuées dans ce domaine naissant.

Richesse et pauvreté des microbiotes

La métagénomique quantitative a également permis de révéler une différence entre les individus sur la diversité génétique - le nombre de gènes - de leur second génome. Ainsi, une étude réalisée par MetaHIT auprès de 292 adultes danois montre que 25 % environ d'entre eux contenaient en moyenne 380 000 gènes dans leur microbiote, contre 640 000 dans le reste de l'échantillon⁹. Ces communautés microbiennes, pauvres ou riches, se distinguent aussi par leur composition, une soixantaine d'espèces ayant une abondance très variable entre les deux groupes : les *Bacteroides* ou *Ruminococcus gnavus*, potentiellement pro-inflammatoires, sont plus abondants dans les communautés pauvres, tandis que d'autres espèces, dont *Faecalibacterium prausnitzii*, connu pour ses propriétés anti-inflammatoires¹⁰, sont plus fréquentes dans les communautés riches.

Le microbiote pauvre en espèces est-il donc moins sain que le microbiote riche ? L'examen clinique semble le confirmer. D'une part, les individus hébergeant un microbiote pauvre ont non

seulement une inflammation plus prononcée, mais aussi une résistance à l'insuline plus forte, un taux plus élevé d'insuline, de triglycérides et d'acides gras libres, tandis que leur taux de « bon cholestérol » est plus faible... l'ensemble signant un risque plus élevé de développer des complications liées à l'obésité. D'autre part, les individus dont le microbiote est pauvre sont plus fréquemment obèses et, quand ils le sont, prennent plus de poids que les individus dont le microbiote est riche. Dans cette étude réalisée auprès d'une population danoise, les individus ayant le plus grossi pendant les neuf années d'observation se caractérisaient par l'absence ou la très faible abondance de 8 espèces microbiennes : ces dernières auraient-elles un rôle protecteur contre la prise de poids ? Sommes-nous à l'aube du développement de nouveaux probiotiques permettant de lutter contre le surpoids ?

En France, le consortium MicroObes est parvenu

En savoir plus

Un régime pour enrichir le microbiote ?

L'impact sur la diversité génétique du microbiote intestinal d'un régime riche en protéines et fibres et pauvre en calories a été examiné dans l'étude MicroObes¹¹. Une augmentation de la richesse des microbiotes pauvres en communautés bactériennes à l'origine a été observée après 6 semaines, en parallèle avec l'amélioration attendue des paramètres cliniques. De plus, cet enrichissement était corrélé avec la réduction du poids et de la masse grasse des individus. La voie serait donc ouverte non seulement au diagnostic des individus à risque, mais aussi à une intervention par des recommandations nutritionnelles, afin de réduire le risque auquel ils sont exposés. Cependant, le niveau inflammatoire dans le sang et le tissu grasseux n'a pu être diminué aussi efficacement chez les individus à microbiote pauvre que chez ceux à microbiote riche. D'où l'idée d'une stratification possible en bons et mauvais réponders au régime, grâce à une analyse préalable du microbiote.

à des conclusions similaires¹¹. Les adultes étudiés (38 obèses et 11 en surpoids) se répartissaient également en deux groupes, selon la pauvreté ou la richesse de leur microbiote. En se fondant sur seulement 6 espèces bactériennes particulièrement représentatives, il était possible de distinguer le microbiote riche du pauvre avec une précision de 95 %. De plus, les paramètres biologiques et cliniques indiquaient un risque plus élevé de complications métaboliques pour les individus à microbiote pauvre. Ces résultats ouvrent la porte à l'élaboration d'une méthode simple de détermination du type de microbiote d'un individu, et donc d'identification des individus à risque accru de développer des complications liées à l'obésité.

Quelles peuvent être les causes de ce manque de richesse ? Le mode de vie occidental semble impliqué, comme l'indique une richesse plus élevée du microbiote dans les populations d'Afrique ou d'Amérique latine que dans les populations nord-américaines¹². La prise répétée d'antibiotiques pourrait être l'une des raisons de ce manque de diversité génétique¹³.

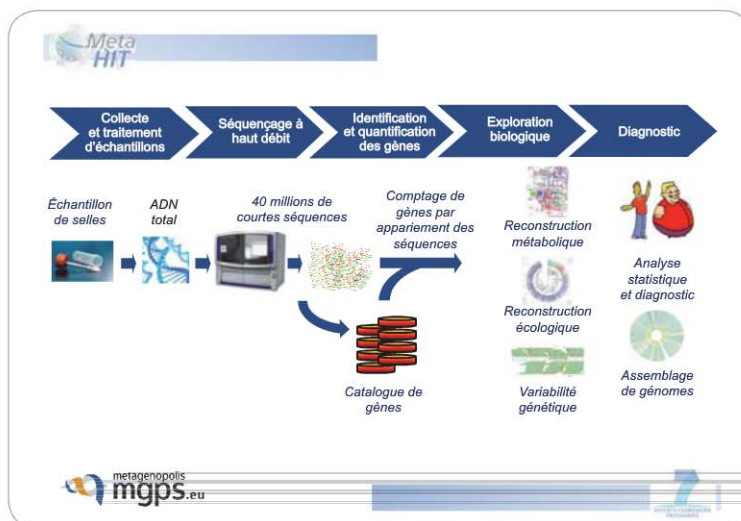
Des perspectives en médecine préventive

Les marqueurs du génome humain ont, en général, un pouvoir assez modeste de distinction de phénotypes humains. L'obésité, par exemple, n'est guère mieux prédite par l'utilisation de 32 marqueurs liés à l'indice de masse corporelle que par le hasard¹⁴. À l'opposé, l'analyse du microbiote intestinal par métagénomique quantitative a un pouvoir discriminant de l'ordre de 80 % sur la prédiction de l'obésité⁹ ou du diabète de type 2⁷, soit, dans ce dernier cas, une discrimination significativement plus élevée que l'examen clinique (88 % contre 77 % ; $p=0,02$) !

La métagénomique quantitative peut être comparée à un microscope de grande précision permettant de scanner un « organe » humain négligé, le microbiote intestinal. Ce nouveau scanner devrait maintenant être utilisé très largement pour examiner l'état de l'organe dans la santé et dans la maladie, afin de développer des critères simples pour détecter des altérations révélatrices de la maladie ou, mieux encore, prédire sa survenue. Le projet Métagenopolis, soutenu par les *Investissements d'avenir*, y contribuera, tout comme la société Enterome, dont l'objectif est de convertir les découvertes académiques liées au microbiote intestinal en pratiques cliniques. Ainsi, en conjonction avec des interventions appropriées pour corriger les altérations du microbiote, la voie serait ouverte à une médecine préventive, en alternative à la médecine curative, dont le poids sur les sociétés industrialisées devient financièrement difficile à soutenir ■

L'auteur remercie Emmanuelle Le Chatelier pour sa relecture attentive de l'article.

La métagénomique quantitative



Bibliographie

- Qin J, *et al.* *Nature* 2010; 464: 59-65
- The Human Microbiome Project Consortium. *Nature* 2012; 486: 207-14
- Turnbaugh PJ, *et al.* *Nature* 2009; 457: 480-4
- Kurokawa K, *et al.* *DNA Res* 2007; 14: 169-81
- Arumugam M, *et al.* *Nature* 2011; 473: 174-80
- Zupancic ML, *et al.* *PLoS One* 2012; 7: e43052.
- Qin J, *et al.* *Nature* 2012; 490: 55-60
- Koren O, *et al.* *PLoS Computational Biology* 9, e1002863 (2013).
- Le Chatelier E, *et al.* *Nature* 2013; 500: 541-6
- Sokol H, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731-6
- Cottillard A, *et al.* *Nature* 2013; 500: 585-8
- Yatsunencko T, *et al.* *Nature* 2012; 486: 222-7
- Cho I, *et al.* *Nature* 2012; 488: 621-6
- Speliotes EK, *et al.* *Nat Genet* 2010; 42: 937-48

L'hypothèse hygiéniste

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans le développement de l'immunité intestinale, mais pas seulement: il exerce aussi des fonctions touchant de nombreux organes, au premier rang desquels le système lymphoïde, dont il régule la maturation. Les progrès de l'hygiène, et la modification conséquente du microbiote humain, sont-ils à corrélérer avec l'augmentation de la prévalence, au moins en Occident, des allergies, maladies auto-immunes et autres troubles immunitaires ?



Jean-François Bach

Secrétaire perpétuel de l'Académie
des sciences, professeur à l'Université
Paris-Descartes

Composition du microbiote dans les maladies immunitaires

Globalement, l'étude du métagénome de patients souffrant d'une maladie immunitaire montre une réduction de la diversité du microbiote en cas de maladie allergique - notamment asthme allergique et dermatite atopique (eczéma du nourrisson), ainsi que dans diverses maladies auto-immunes - diabète de type I (insulinodépendant) et polyarthrite rhumatoïde. Des résultats du même ordre ont été observés dans certains modèles expérimentaux de ces maladies - en particulier le diabète de type I chez la souris *non-obese diabetic* (NOD) et l'asthme expérimental à l'ovalbumine après antibiothérapie.

Le cas des maladies inflammatoires de l'intestin est plus complexe, puisqu'il ne s'agit pas à proprement parler de maladies auto-immunes: les réactions immunitaires pro-inflammatoires qui les caractérisent, qu'il s'agisse de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique, sont en effet dirigées contre les bactéries commensales de l'intestin plutôt que contre des autoantigènes. On retrouve dans certaines de ces mala-

dies une réduction de la diversité du microbiote, et parfois même une quasi-absence de certaines bactéries. Toutefois, la maladie étant elle-même dirigée contre les bactéries commensales, il est difficile d'interpréter cette association.

Quel effet pour les probiotiques ?

Plusieurs préparations, constituées de mélanges en quantité variable de diverses bactéries commensales de l'intestin, ont été testées dans la prise en charge de maladies humaines ou dans des modèles expérimentaux. La variabilité des espèces et des doses utilisées rend difficile l'interprétation des résultats obtenus, d'autant que, le plus souvent, on ne connaît ni la nature, ni la durée de l'effet éventuellement induit sur la composition du microbiote. Il reste, cependant, que l'administration de probiotiques s'est révélée efficace dans le traitement de la maladie de Crohn et dans la prévention de la dermatite atopique chez l'homme. Une prévention du diabète de type I et de l'encéphalomyélite allergique expérimentale a bien été montrée chez la souris, mais le problème de la nature artificielle des maladies observées chez ces animaux axéniques reste entier.

Microbiote, hygiène et maladies immunitaires

Les données épidémiologiques montrent une augmentation très nette de la fréquence des maladies allergiques, auto-immunes et inflammatoires de l'intestin dans les pays développés, contrastant avec la diminution des maladies infectieuses dans ces pays au cours des trois dernières décennies. La question se pose du rôle de l'amélioration de l'hygiène, conçue ici au sens collectif plus qu'individuel, sur les maladies dysimmunitaires, par l'intermédiaire de son action sur le microbiote. L'effet favorable des probiotiques, s'il était confirmé sur des bases scientifiques incontestables, en apporterait une preuve de principe.

Cependant, le problème est compliqué par le fait que des bactéries pathogènes *a priori* sans rapport avec l'intestin peuvent aussi prévenir ou ralentir le développement de ces mêmes maladies immunitaires. Ainsi, le bacille de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) prévient la survenue du diabète de type I chez la souris NOD, même quand il est administré à 8 ou 10 semaines d'âge, alors que la composition du microbiote

En savoir plus

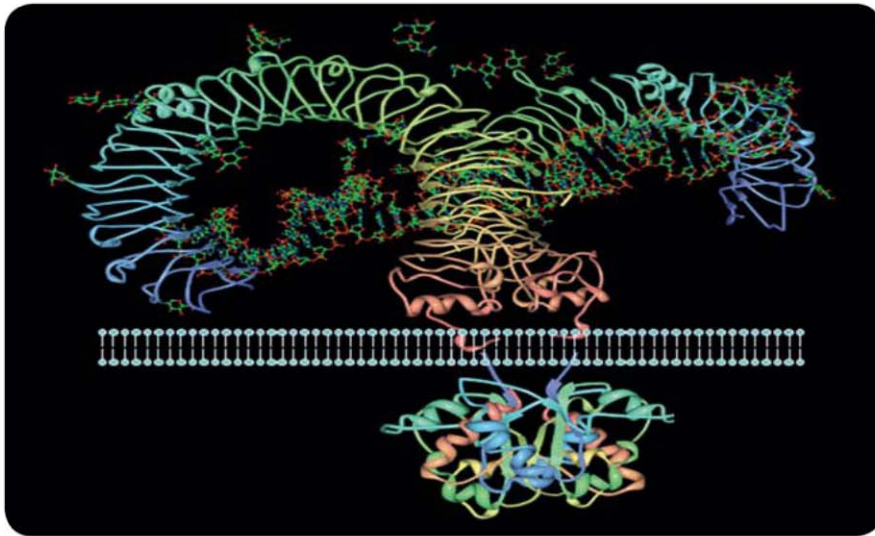
Les animaux « axéniques » : un modèle expérimental idéal ?

Il est possible, au moins chez certaines espèces, d'élever des animaux axéniques, i.e., quasiment « sans germes ». Cet état peut être obtenu en les maintenant dans des isolateurs, après une naissance par césarienne, et en les nourrissant avec une alimentation elle-même dépourvue de germes. Cette technique est plus efficace sur les bactéries que sur les virus. Un autre moyen, plus simple d'utilisation, consiste à traiter les mères, puis les nouveau-nés, par des antibiotiques à large spectre ; ce traitement, qui détruit la majorité des bactéries commensales, est sans effet sur les virus.

Les animaux axéniques présentent de sérieuses anomalies du développement, notamment du système immunitaire : la production d'anticorps est anormalement basse et l'immunité cellulaire déficiente. Une étude fine montre des anomalies fonctionnelles majeures des diverses sous-populations participant aux réponses immunitaires, innées ou adaptatives, allant jusqu'à l'absence quasi complète de certaines sous-populations lymphocytaires. Ainsi, les souris axéniques présentent une déficience majeure des cellules T régulatrices ou productrices de certaines cytokines, telle l'interleukine 17.

Les souris axéniques sont des modèles très intéressants pour l'étude du rôle du microbiote chez l'homme. Cependant, si l'administration de bactéries commensales à ces animaux peut donner des informations importantes quant à la survenue de maladies expérimentales allergiques ou auto-immunes, les anomalies majeures de leur système immunitaire, qui en modifient le fonctionnement, peuvent avoir leurs effets propres sur la maladie : celle-ci relèvera alors de mécanismes en partie différents de ceux impliqués dans la pathologie humaine.

intestinal est déjà fixée. Sans doute faut-il accepter l'idée que les bactéries commensales aussi bien que les bactéries pathogènes peuvent influencer la survenue des maladies dysimmunitaires? Quant au rôle



ARN double brin lié à un dimère de TLR₃

principal de l'hygiène dans ce contexte, il reste encore incertain. Les deux catégories de bactéries sont sensibles à l'hygiène: existe-t-il un élément, qui leur serait commun, potentiellement responsable de leur effet préventif sur les maladies dysimmunitaires?

Une hypothèse intéressante fait intervenir les récepteurs Toll, découverts chez la drosophile dans les années 90,

par l'équipe de Jules Hoffmann (membre de l'Académie des sciences, prix Nobel 2011). La stimulation des récepteurs Toll chez le mammifère - appelés récepteurs *Toll-like* - par des molécules issues de bactéries commensales ou pathogènes conduit à l'activation du système immunitaire inné ou adaptatif (production d'anticorps ou immunité cellulaire). Fait remarquable, l'administration de ligands synthétiques de récepteurs *Toll-like* particuliers prévient complètement la survenue du diabète de type I ou de l'asthme dans des modèles expérimentaux.

Aujourd'hui, les recherches ont ouvert des perspectives totalement inattendues sur la physiopathologie des maladies immunitaires. Le microbiote pourrait aussi moduler de façon très importante la prédisposition individuelle à développer ces maladies. Si le phénomène est capital du point de vue fondamental, il pourrait déboucher à terme sur d'importantes applications thérapeutiques, en particulier l'administration de probiotiques ou, mieux encore, de molécules pertinentes ■

Des bactéries à la source de l'obésité ?

Obésité, diabète, complications cardiovasculaires : les maladies dites « métaboliques » connaissent une expansion mondiale alarmante. L'incidence du diabète de type 2 est ainsi passée de 2 % de la population mondiale dans les années 1960 à près de 5 % aujourd'hui, et l'obésité touchera 700 millions de personnes en 2015 selon l'OMS. Dans ce combat contre ce qui ressemble à une épidémie mondiale, Rémy Burcelin nous guide sur la piste des bactéries intestinales et tissulaires.

On dit souvent que les causes de l'obésité, comme celles d'autres maladies métaboliques, sont génétiques et environnementales. Pourquoi chercher du côté des bactéries intestinales ?

Le point de vue dominant jusqu'en 2004 était bien celui-là. On disait que l'obésité était liée, dans 90 % des cas, au comportement alimentaire et au mode de vie et, dans 10 % des cas, à une prédisposition génétique. Des hypothèses environnementales - effet du stress, pesticide, sédentarisation - ont été proposées, mais aucune action sur les mécanismes incriminés n'a permis d'enrayer la recrudescence alarmante des maladies métaboliques. De son côté, le séquençage génétique n'a pas conduit à identifier une ni même plusieurs mutations responsables de ces problèmes, ni à expliquer l'ensemble des phénotypes d'obésité. On ne peut d'ailleurs pas imaginer que nos gènes aient muté en seulement cinquante ans, comme si nous avions été sujets à une forme d'irradiation massive partout dans le monde ! Puisqu'il fallait changer de paradigme, nous nous sommes penchés sur le microbiote intestinal, et ses milliers d'espèces de microorganismes qui y jouent un rôle indispensable, par exemple en digérant à notre place des molécules que nos cellules ne peuvent assimiler.



Rémy Burcelin

Directeur de recherche à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (Inserm/université Toulouse III)

Se nourrir, c'est donc aussi nourrir des bactéries qui contrôlent une part de notre métabolisme, voire notre appétit ?

La responsabilité du microbiote est une vraie découverte : c'est le facteur régulateur, la boîte de vitesse qui, pour un même régime moteur, fait avancer la voiture plus ou moins vite ! Ainsi, de deux souris identiques nourries normalement, seule devient obèse celle dont la flore est déséquilibrée. Par quels mécanismes ? Le plus manifeste et le plus important est la capacité du microbiote à contrôler notre système immunitaire, ce qui est particulièrement intéressant car toutes les maladies métaboliques sont associées à un déséquilibre de ce système. Après deux ou trois jours d'un régime trop gras ou trop sucré, de type *fast food*, le microbiote libère en excès des lipopolysaccharides, qui interagissent avec le système immunitaire : s'ensuit une inflammation dite « métabolique », qui atteint le foie, le tissu adipeux, les muscles, le pancréas et le cerveau, et conduit au dérèglement fonctionnel de l'action et de la sécrétion de l'insuline, de la glycémie, du poids et donc du contrôle métabolique. Notre équipe a été la première à découvrir que les facteurs de ce dérèglement immunométabolique sont des déterminants bactériens. Ils pourraient agir sur plusieurs régulateurs du tissu adipeux, de la prise alimentaire, et notamment sur la leptine, « l'hormone de la faim » - dont dépend la sensation de satiété -, qui a aussi pour rôle d'inciter le pancréas à produire de l'insuline pour réguler la concentration de glucose dans le sang. C'est donc un cercle vicieux : la personne qui mange trop gras et trop sucré est poussée à continuer, sa glycémie monte en flèche, et l'obésité et le diabète de type 2 s'amorcent... D'autant que d'autres mécanismes sont à l'œuvre : ainsi, le déséquilibre du microbiote rend l'organisme

capable de stocker sous forme de graisse, pour une même quantité de nourriture, jusqu'à deux fois plus d'énergie que la moyenne, car certains sucres complexes sont assimilés par des bactéries sous une forme utilisable par l'organisme. Par ailleurs, les acides gras à chaîne courte produits par le microbiote face à un excès de sucre ou de graisse modulent aussi la dépense d'énergie des muscles : on peut alors dépenser beaucoup moins d'énergie pour un même résultat !

Devant cette spirale infernale, peut-on espérer inverser la tendance et améliorer la santé publique ?

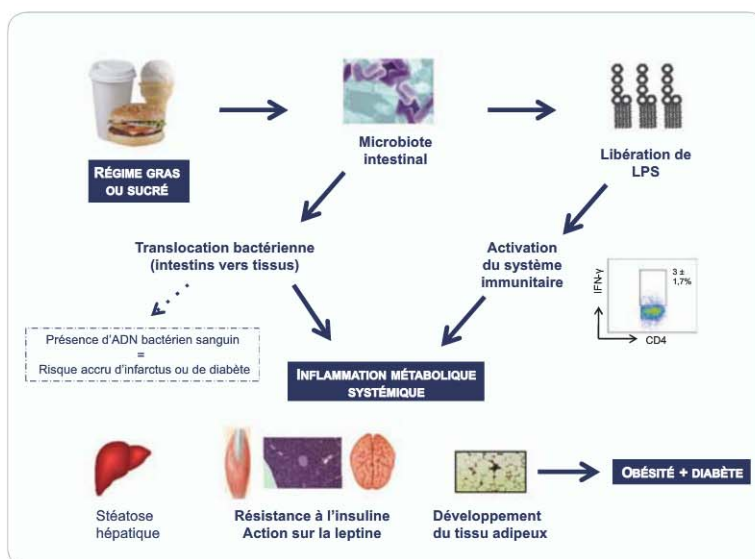
Le dialogue entre microbiote, système immunitaire, fonctions endocrines et système nerveux central est hélas très complexe. Ainsi, la leptine agit également sur le système immunitaire, avec pour conséquence le maintien, ou non, d'un certain microbiote capable d'induire une inflammation intestinale. Autrement dit, le système immunitaire contrôle le microbiote autant que le microbiote contrôle le système immunitaire ! Les travaux de notre équipe ont permis de dégager une

En savoir plus

L'obésité : héréditaire ou non ?

Si l'obésité n'est pas génétique au sens propre du terme, elle est tout de même héréditaire. Avant la naissance, le fœtus est stérile, protégé par la barrière placentaire et la poche amniotique. Dans les premières heures après la naissance, il hérite du microbiote de sa mère puis de son environnement parental et hospitalier. Le microbiote intestinal se constitue ensuite durant les deux premières années de vie, à mesure que s'installe la diversification alimentaire et que prend forme le système immunitaire. Il dépend donc très fortement de l'entourage de l'enfant, de ses parents, de son lieu de vie, du monde qui l'entoure, etc. Dès lors, si des parents obèses ont des enfants obèses, ce n'est pas forcément à cause d'un trait génétique commun, mais parce que les enfants héritent de leur microbiote.

piste de prévention prometteuse, en montrant que l'inflammation métabolique est la conséquence de l'établissement d'un microbiote tissulaire - des bactéries passant de l'intestin vers les tissus et s'y installant en symbiose. En situation de diabète ou d'obésité, le système immunitaire est certes interpellé par les bactéries intestinales et les nouveaux antigènes ou antigènes en excès qu'elles produiraient, mais il est probable que certaines de ces bactéries échappent à sa vigilance et pénètrent les tissus: c'est la « translocation bactérienne ».



En étudiant une cohorte randomisée de 5000 volontaires sains suivis tous les trois ans, notre équipe de recherche a identifié une proportion importante d'ADN bactérien dans le sang d'individus qui seront victimes d'une crise cardiaque 3 à 6 ans plus tard, ou souffriront d'un diabète dans les 6 à 9 ans: cet ADN bactérien est donc un biomarqueur d'une grande capacité prédictive, qui permet d'indiquer un risque important modulable selon l'âge, le poids et le mode de vie de chacun. Les agences de santé n'ont pas encore donné leur feu vert au dosage de ces marqueurs, mais ces découvertes ne datent que de 2011. Peut-être pourra-t-on bientôt demander une analyse d'ADN bactérien dans le sang à son laboratoire d'analyses médicales, sur prescription médicale ?

Outre la prévision du risque, des études d'intervention chez l'homme sont réalisables. On sait que le contrôle du microbiote d'une souris permet d'induire ou d'éviter un diabète, de type 1 comme de type 2. Chez l'homme, on peut agir sur le microbiote en lui donnant à manger ce qu'il aime: des prébiotiques, compléments alimentaires spécifiques, mais aussi des probiotiques, c'est-à-dire des bactéries vivantes pouvant aider à rétablir l'homéostasie. Autre piste, l'antibiothérapie, qui diminue fortement la prise de poids, mais n'empêche pas le patient de grossir à nouveau dès la fin de sa cure. Enfin, on sait que si l'on transfère le microbiote d'une souris diabétique chez une souris saine, celle-ci développe un diabète - ce qui montre bien que le microbiote joue un rôle causal. Inversement, les Scandinaves ont prouvé qu'il est possible d'implanter le microbiote d'un sujet sain chez un patient diabétique pour diminuer, de façon drastique, son hyperglycémie. La preuve de principe de cette transplantation fécale, ou bactériothérapie, est faite: elle permet de contrôler le diabète!

Et demain, nous aurons certainement des programmes de vaccination contre l'obésité et le diabète de type 2: à partir du moment où le système immunitaire est impliqué, avec des antigènes connus, il devient possible d'utiliser un vaccin préventif, voire thérapeutique! Des études sur cette voie très prometteuse sont déjà en cours chez l'animal ■

Propos recueillis par Nicolas Rigaud

Régime, inflammation, obésité

“ On peut implanter un microbiote sain chez un patient diabétique pour diminuer son hyperglycémie ”

Bibliographie

- Amar J., et al. *PLoS One* 2013; 8: e54461
 Amar J., et al. *Diabetologia* 2011; 54: 3055-61
 Amar J., et al. *EMBO Mol Med* 2011; 3: 559-72
 Cani PD, et al. *Diabète* 2007; 56: 1761-1772
 Scandinave Étude: Borody TJ, et al. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 337

Gaz de schiste : éléments pour éclairer le débat

En France, comme dans les autres pays possédant des ressources en gaz de schiste, il apparaît nécessaire de disposer d'un bilan actualisé des risques induits par leur extraction et d'une évaluation raisonnée des incertitudes. Conformément à sa mission de conseil et d'expertise, l'Académie des sciences s'est saisie de cette question complexe, et en a confié l'analyse à son *Comité de prospective en énergie*. Voici quelques-uns des constats et recommandations qui ressortent de ce travail, rendu public le 15 novembre dernier.

L'avis *Éléments pour éclairer le débat sur les gaz de schiste* est consultable en intégralité sur le site de l'Académie des sciences (www.academie-sciences.fr/active/rapport.htm).

À titre d'exemple, la quantité d'eau nécessaire - 15 000 m³ - à la réalisation d'un puits par fracturation hydraulique correspond à 2 mois de consommation d'un golf haut de gamme de 18 trous en France.

Une préoccupation centrale : la maîtrise de l'impact environnemental

Le principe de l'exploitation des gaz de schiste rencontre aujourd'hui une opposition, conséquence principale d'inquiétudes relatives aux risques qu'elle pourrait entraîner pour l'environnement, notamment en termes de pollution des eaux et de l'atmosphère. Des questions centrales sur lesquelles l'Académie des sciences s'est attachée à faire le point.

Impact sur les ressources en eau et leur qualité

La gestion de l'eau constitue un aspect majeur de l'exploitation des gaz de schiste : elle doit notamment prendre en compte la disponibilité en eau, la prévention de la contamination des nappes phréatiques et le recyclage des eaux utilisées pour le forage et la fracturation.

La consommation d'eau concerne les phases de forage et de mise en exploitation. Les quantités nécessaires, qui sont importantes, doivent toutefois être mises en perspective avec la consommation engendrée par d'autres activités, y compris de loisirs, et d'autres filières de production d'énergie.

La pollution des nappes phréatiques par le méthane ou les produits de fracturation est possible, mais peut être évitée en respectant une

distance - verticale - de sécurité minimale entre la zone de fracture et les aquifères, ces derniers étant plus superficiels que les gisements de roche-mère. Il convient également d'assurer l'étanchéité des tubages au passage des aquifères : cette technique est maîtrisée par l'industrie du gaz et du pétrole, mais la question de l'étanchéité à long terme des forages (vieillesse des cimentations et corrosion des tubages) mérite un examen attentif et l'élaboration d'une réglementation adaptée.

Concernant les additifs utilisés pour augmenter l'efficacité de la fracturation, certains sont bénins (sable, gélifiants, etc.), d'autres le sont moins, et il convient d'entamer des recherches pour mettre au point des agents qui minimisent l'impact sur l'environnement. Les eaux de forage sont potentiellement contaminantes et il faut, avant toute exploration ou exploitation, définir et mettre en place des filières de traitement adaptées.

Conséquences sur l'effet de serre

Pour obtenir une même quantité d'énergie, l'utilisation du gaz divise par 2 les émissions de CO₂ par rapport à celle du charbon. On peut encore gagner un facteur 2 dans les applications où le gaz est utilisé pour produire de l'électricité au moyen de centrales à cycle combiné, dont le rendement est près du double de celui des centrales électriques classiques à charbon. Du point de vue de la contrainte climatique, le bilan du remplacement du charbon par du gaz naturel est donc positif, à condition toutefois que le niveau de fuite de méthane reste faible. Pour tirer tout le bénéfice de l'exploitation du gaz, il faut clairement minimiser les fuites de méthane, que l'exploitation soit conventionnelle ou non conventionnelle. L'utilisation du gaz évite par ailleurs les émissions polluantes particulières au charbon (métaux lourds et éléments radioactifs naturels) et réduit les émissions d'oxydes de soufre et d'azote, et de particules, dans des proportions importantes.

Autres risques

Le risque de sismicité induite par les activités de forage a, notamment, été évalué au Royaume-Uni. Les niveaux de magnitude enregistrés sont plus faibles que ceux de la sismicité naturelle ou liée aux activités minières, elle-même réduite. Pour autant, ce risque doit être évalué en fonction des conditions locales et nécessite la mise en place d'un suivi de la sismicité (*monitoring*) robuste et efficace.

Quant aux nuisances sur l'occupation des sols, le bruit, le paysage, la valeur des biens immobiliers, etc., elles doivent être systématiquement évaluées et réduites à des niveaux socialement acceptables.

Vers une **Autorité scientifique sur les gaz de schiste...**

Les risques pour l'environnement décrits plus haut sont, pour la plupart, connus et maîtrisés dans l'exploitation d'autres types de ressources (pétrole, charbon, gaz, géothermie, etc.). Pour l'Académie des sciences, l'étape d'exploration, menée en connaissance de cause, ne devrait donc pas avoir d'impact environnemental significatif. Néanmoins, elle

considère que « rien ne saurait être entrepris sans des vérifications et expérimentations préalables encadrées par une réglementation rigoureuse, afin de maîtriser les risques potentiels pour l'environnement et pour la santé ».

Ces évaluations relèvent de programmes de recherche scientifique et technologique dont la France est en partie dotée - notamment en géologie, géophysique ou géochimie - ou qu'elle est en mesure de lancer. C'est dans ce cadre que l'Académie des sciences suggère de mettre en place une « Autorité scientifique indépendante et pluridisciplinaire pour le suivi des actions qui seraient engagées pour l'évaluation objective des ressources et des méthodes d'exploitation ». Il s'agit de la quatrième des neuf recommandations de son Avis *Éléments pour éclairer le débat sur les gaz de schiste* ■

Cinq questions à Sébastien Candel

Président du *Comité de prospective en énergie*, qui a préparé l'Avis de l'Académie des sciences sur les gaz de schiste, Sébastien Candel revient sur le contexte de ce travail, dont il est le coordinateur.



Sébastien Candel

Membre de l'Académie des sciences,
professeur à l'École centrale
et à l'Institut universitaire
de France, Paris

L'extraction du gaz de schiste par fracturation hydraulique a fait l'objet de vives discussions en France avant d'être interdite par la loi en juillet 2011. Le moment est-il venu de relancer le débat ?

Il était naturel de se préoccuper de ce sujet dans le cadre du *Comité de prospective en énergie* de l'Académie. La réflexion sur cette question ne fait que commencer en France. Des prises de position négatives ont pu être alimentées par la peur comme principal argument. Puis une loi a fermé le dossier avant de l'instruire. Il nous a semblé que l'Académie pouvait, quant à elle, aborder cette question sous un angle scientifique, raisonné, afin d'éclairer le débat, sans parti pris. Pour ce faire, nous nous sommes appuyés sur la conférence-débat organisée à l'Académie en février 2013, mais aussi sur les travaux de plusieurs agences internationales et sur les réflexions menées, au Royaume-Uni par un groupe de

travail conjoint entre la *Royal society* et la *Royal academy of engineering*, et aux États-Unis par le *Research Partnership to Secure Energy for America*. Les membres de l'Académie, enfin, ont enrichi notre texte par leur relecture, au point que l'une des recommandations adoptées provient d'un spécialiste en hydrologie qui n'appartient pas à notre Comité. Il faut bien comprendre que nous ne sommes pas seuls à prôner ainsi une attitude scientifique et réfléchie. C'est la position, entre autres, du récent rapport de l'Office parlementaire des choix scientifiques et technologiques. Et ces questions seront probablement abordées à un niveau interacadémique par l'*European Academies Science Advisory Council*, au sein duquel siège l'Académie des sciences.

L'Avis publié par l'Académie porte sur « les gaz de roche-mère ». De quoi s'agit-il ?

« Roche-mère » évite un débat terminologique : en géologie, le « schiste » est une roche métamorphique ou sédimentaire, selon les cas, mais seule la roche sédimentaire (*shale* en anglais) contient assez d'hydrocarbures pour intéresser l'industrie. Quant au pluriel, il annonce que, dans cette roche-mère, on ne trouve pas seulement du gaz « sec » – principalement du méthane, dont l'utilisation est courante en France dans le secteur énergétique. On peut aussi extraire du « gaz à condensat » : des condensats de gaz naturel coulent alors à l'état liquide dans les réservoirs de production. Riches en hydrocarbures légers, ils présentent, pour la chimie, un intérêt similaire à celui du pétrole. On trouve aussi dans les gaz de roche-mère de l'éthane, qui peut être facilement transformé en éthylène, ce qui ouvre toute la chimie des polymères. Notre industrie chimique l'a bien compris : elle est en train de s'exiler aux États-Unis, où ces innovations ont lieu.

En matière énergétique, quel est l'intérêt, pour la France, de s'appuyer sur son propre gaz de schiste ?

Ce gaz, tout d'abord, nous garantirait une sécurité d'approvisionnement. La France importe 98 % du gaz qu'elle consomme, ce qui la rend dépendante des puissances nationales exportatrices et sensible à des conditions géopolitiques évolutives. Selon les estimations actuelles, la France serait, avec la Pologne, le plus grand réservoir de gaz de schiste d'Europe et nous aurions de quoi couvrir plus de soixante-dix ans de nos besoins nationaux. L'autonomie énergétique est un horizon stratégique à ne pas négliger. Des années 1960 à nos jours, le gaz naturel extrait à Lacq, dans le Béarn, couvrait presque le tiers de la demande française, ce qui réduisait nettement la facture nationale. Il y a matière à s'inspirer de ce projet d'envergure qui a stimulé la compétitivité économique française. Qui plus est, si l'on veut aller vers la réduction du nucléaire et insérer des énergies renouvelables, il est nécessaire de préserver le miracle continu qu'est la stabilité du réseau électrique : le

rendement de l'éolien et du solaire dépendent de conditions météorologiques irrégulières. Pour compenser les manques de ces énergies, des pays comme l'Allemagne semblent s'orienter vers un accroissement de la part du charbon – dont l'impact écologique est pourtant négatif. Or le méthane (CH_4), principal constituant du gaz naturel, est la substance qui contient le plus d'hydrogène par atome de carbone. Sa combustion émet 2 fois moins de CO_2 que celle du charbon, 20 fois moins d'oxydes de soufre, 4 fois moins d'oxydes d'azote et 70 fois moins de particules.

L'extraction du gaz de schiste ne comporte-t-elle pas des risques ?

Le *Comité de prospective en énergie* considère que le procédé actuellement utilisé, la fracturation hydraulique, comporte effectivement des risques, que nous avons détaillés : risques de fuite de méthane, de sismicité, de pollution et de contamination de l'eau, atteintes au paysage, etc. Mais toute entreprise humaine en comporte, et le principe de précaution ne saurait être un principe d'inaction - sans quoi nous ne pourrions plus marcher dans la rue, circuler en voiture, voyager en avion ou en train ! Or, parmi les risques invoqués, beaucoup ne sont pas propres à la fracturation hydraulique et un grand nombre sont déjà maîtrisés. Nous pouvons tirer parti de l'expérience accumulée par l'industrie pour les contrôler, par des réglementations strictes et de bonnes pratiques : l'exploitation du gaz de Lacq n'a pas été sans danger, mais la sécurité a pu être assurée durant des décennies, au prix d'un véritable apprentissage. Plutôt que de se voiler la face devant des risques que l'on n'a pas cherché à évaluer, mieux vaut, pour les maîtriser, en faire un objet de recherche.

La recherche est donc la clé des prochaines années ?

C'est bien souvent la recherche qui dessine l'avenir. Le monde actuel ne serait pas le même sans la découverte du transistor. Des recherches sur les gaz de roche-mère permettraient d'améliorer les méthodes, de développer des techniques alternatives à la fracturation hydraulique, de renforcer nos compétences de terrain - autant d'aspects qui rendraient notre industrie compétitive au niveau international. La France dispose de communautés de recherche de très haute qualité, aussi bien dans le domaine des géosciences que dans ceux de l'extraction des matières premières, du raffinage ou de la pétrochimie. Il faut en tirer parti. Nous préconisons, pour suivre et encadrer ces recherches, la mise en place d'une Autorité scientifique indépendante et pluridisciplinaire. Sous son égide, nous pourrions commencer par analyser toutes les données dormantes disponibles, puis réaliser les études nécessaires à l'évaluation des impacts environnementaux, des ressources et des méthodes d'exploitation avec, graduellement, des expérimentations, depuis l'échelle d'un échantillon jusqu'à la dimension d'un site d'extraction. Il faut avancer, avec prudence, mais la pire des positions serait de ne plus réfléchir ■ *Propos recueillis par Nicolas Rigaud*

Des colloques et des séances publiques en 2013

Afin de favoriser la confrontation des savoirs, indispensable au progrès de la recherche, l'Académie des sciences organise un ensemble de manifestations :

- des *Défis scientifiques du XXI^e siècle*, destinés à informer un public cultivé de l'actualité des connaissances sur des thématiques scientifiques à résonnance sociétale ;
- des conférences-débats rassemblant plusieurs spécialistes, notamment académiciens, pour faire le point sur de grandes questions scientifiques ou techniques ;
- des colloques interacadémiques, consacrés à des sujets transversaux.

Voici un rappel de ces événements, dont les vidéos sont à découvrir en intégralité sur le site de l'Académie (<http://www.academie-sciences.fr/activite/conf/conf2013.htm>).

Défis scientifiques du XXI^e siècle

Jongler avec des photons dans une boîte et réaliser des chats de Schrödinger de lumière. *Serge Haroche, prix Nobel 2012 de physique, membre de l'Académie des sciences*

L'énergie solaire est-elle l'énergie du futur ? *Didier Roux, membre de l'Académie des sciences*

Des gaz de Fermi ultrafroids aux étoiles à neutrons. *Christophe Salomon, lauréat du prix Louis D 2012*

Créer et manipuler les ondes de matière ultrafroide. *Philippe Bouyer, lauréat du prix Louis D 2012*

Le microbiote, une symbiose (presque) parfaite. *Philippe Sansonetti, membre de l'Académie des sciences*

Les mathématiques sont-elles utiles pour explorer le cerveau humain et mieux comprendre son fonctionnement ? *Olivier Faugeras, membre de l'Académie des sciences*

Conférences-débats

L'enfant et les écrans, *organisée par Jean-François Bach et Pierre Léna, membres de l'Académie des sciences*

À l'interface de la chimie et de la physique, *organisée par Pierre Braunstein et Denis Jérôme, membres de l'Académie des sciences*
Les gaz de schiste, *organisée par Vincent Courtillot et Sébastien Candel, membres de l'Académie des sciences*

Calcul, informatique et ordinateurs quantiques, *organisée par Roland Glowinski, membre de l'Académie des sciences*

Louis Pasteur : quelles réponses pour l'avenir ?, *organisée par Jean-François Bach et Maxime Schwartz, membres de l'Académie des sciences*

Ingénierie climatique planétaire, *organisée par Jean-Claude Duplessy et Jean-Claude André, membres de l'Académie des sciences*

Colloques et séances interacadémiques

Les Lumières : hier, aujourd'hui, demain, *avec l'Académie des sciences morales et politiques, et les académies allemandes Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina et Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften*

Tricentenaire de Clairaut, savant des Lumières, *avec l'Observatoire de Paris et l'Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris 6*

Parmentier : la science au service du bien public, *avec les académies d'agriculture et de pharmacie*

L'enseignement philosophique et les sciences — Nouvelles perspectives, *organisé par Christian Amatore, Claude Debru, Étienne Ghys et Alain-Jacques Valleron, membres de l'Académie des sciences, ainsi que Paul Mathias, inspecteur général de l'Éducation nationale*

Charles Richet et son temps, *avec l'Académie nationale de médecine*

Le développement professionnel des professeurs enseignant les sciences, *avec la fondation La Main à la pâte*

Colloque franco-israélien sur les mathéma-

tiques, avec l'Académie des sciences et des humanités d'Israël

Hypothèses sur les origines de la vie, organisé par Roland Douce, membre de l'Académie des sciences

L'innovation thérapeutique, avec les académies de pharmacie et des technologies

Génome personnel et exercice de la médecine, avec l'Académie nationale de médecine

La médecine personnalisée en cancérologie, avec l'Académie nationale de médecine

Genetics, epigenetics and psychiatric diseases, organisé par Joël Bockaert, membre de l'Académie des sciences

Fluides caloporteurs pour réacteurs à neutrons rapides, avec l'Académie des technologies et le Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies renouvelables

Les médiateurs gazeux, NO, CO et H₂S : physiologie, physiopathologie et thérapeutique, avec l'Académie nationale de pharmacie

Et aussi...

Formation de l'axe musculo-squelettique. Olivier Pourquié, lauréat sur prix Lounsbery 2012

L'univers primordial et les résultats de Planck. Jean-Loup Puget, membre de l'Académie des sciences

Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs. Organisation par Pascale Cossart, membre de l'Académie des sciences dans le cadre du prix AXA-Académie des sciences

Ayurveda and modern science. Marthanda Sankaran Valiathan, National research professor, Manipal University, Inde

Hommage au professeur Michel Durand Delga, avec le Muséum national d'histoire naturelle, la Société géologique de France et le Comité français d'histoire de la géologie ■

Parutions

Les Lumières, hier, aujourd'hui, demain — Science et société

Éditions Hermann, Paris. 2013, 340 p., 28 €

Le mouvement des Lumières a communiqué aux sociétés européennes et au-delà un dynamisme de longue durée, en combinant progrès scientifique, liberté de la recherche et valeurs émancipatrices. Qu'en est-il aujourd'hui de cet esprit des Lumières ? Cet ouvrage présente les actes du colloque organisé en février 2013, à l'occasion du cinquantième anniversaire du Traité de l'Élysée, par l'Académie des sciences, l'Académie des sciences morales et politiques, la *Leopoldina Nationale Akademie der Wissenschaften* et la *Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften*.



Innovations et secrets, les Plis cachetés de l'Académie

Carosella ED, Buser P. *Pour la Science* 2013, 432 : 72-7



Depuis 1735, chacun peut adresser à l'Académie des sciences une réflexion scientifique ou une invention sous la forme d'un pli cacheté. Qui sont les auteurs de ces plis ? Leurs motivations à confier leurs idées ou leurs résultats au secret de l'Académie des sciences ?

Edgardo Carosella et Pierre Buser se sont livrés à une « enquête » socioculturelle et psychologique sur les plis cachetés et le contexte de leur dépôt. Querelles bernoulliennes, affaires des rayons N, travaux de Wolfgang Doeblin, de Charles Bertholus avec la lampe incandescente, les auteurs survolent dans cet article près de 300 ans d'histoire et de découvertes scientifiques connues ou moins connues ■

À lire dans les *Comptes Rendus*

Du nouveau pour les *C.R. Geoscience*

À partir de 2013, une nouvelle équipe éditoriale propose pour la série des *Comptes rendus Geoscience* quelques modifications destinées à améliorer encore la qualité et la visibilité des sciences de la terre, vues de l'Académie des sciences et des laboratoires français (de façon naturellement non exclusive ; plus encore peut-être que d'autres disciplines, les géosciences ne connaissent pas de frontières). La nouvelle politique éditoriale a été explicitée et peut être retrouvée sur le site <http://ees.elsevier.com/geoscience/>. À côté d'articles portant sur toutes les branches des géosciences, soumis au journal spontanément, des articles de revue, des articles frontières invités et des numéros spéciaux thématiques sont prévus.

En 2013, l'équipe éditoriale signale aux lecteurs des *C.R. Geoscience* deux articles de synthèse comportant chacun une importante bibliographie. L'un traite de la complexité du cycle biogéochimique global du mercure, avec ses impacts passés et à venir (en particulier dans le domaine de la toxicologie et des risques en cas de consommation de nourriture marine contaminée)¹. L'autre est consacré aux critères de reconnaissance, dans les archives géologiques, des fragments de roche façonnés par le vent, avec leur intérêt pour la distinction, dans les séries sédimentaires, entre matériaux d'origine éolienne ou aquatique et l'identification des paléoenvironnements désertiques². Signalons aussi un numéro spécial sur l'impact de la fragmentation des forêts africaines, crise environnementale majeure à la fin de l'Holo-

cène, sur les espèces³. Les *C.R. Geoscience* sollicitent tous les auteurs potentiels : soumettez en 2014 vos meilleurs travaux dans l'ensemble des domaines des géosciences, qui vont du noyau de la Terre à ses enveloppes fluides !

¹ Sonke JE, et al. *C.R. Geoscience* 2013, 345 : 213-24

² Durand M et Bourquin S. *C.R. Geoscience* 2013, 345 : 111-25

³ Lézine AM et McKey D. *C.R. Geoscience*, 345 : 263-358

L'appendice au cours de l'évolution

Smith HF, et al. *C.R. Palevol* 2013, 12 : 339-54
L'analyse de données obtenues sur 361 espèces de mammifères démontre que l'appendice du caecum n'est pas un organe résiduel : au cours de l'évolution des mammifères, il est apparu 32 à 38 fois et a été perdu 0 à 6 fois, sans qu'une corrélation puisse être établie entre son apparition ou sa disparition et des facteurs tels que le régime alimentaire, la taille ou la forme du colon. Des résultats qui réfutent l'hypothèse de Darwin, selon laquelle l'appendice serait apparu à la suite d'une diminution du caecum, et suggèrent que cet organe a une fonction adaptative certaine.

La communication chez les araignées

Clotuche G, et al. *C.R. Biologies* 2013, 336 : 93-101

Chez les arthropodes tisseurs, la soie peut être utilisée non seulement pour la construction et la protection, mais aussi pour la communication. L'influence de la soie lors de la sélection d'un microhabitat a été étudiée chez l'acarien tisserand *Tetranychus urticae* : les femelles adultes ont tendance à s'installer plus volontiers sur une zone couverte de soie tissée par de nombreux congénères, et les larves semblent plus sensibles que les adultes à la présence de soie. Celle-ci est donc utilisée comme indice social pour choisir le microhabitat : dès lors, l'organisation spatiale et l'agrégation de ces acariens semblent être façonnées par leur réponse à des signaux sociaux, telle la quantité de soie ■

Femmes scientifiques au palmarès 2013

Margaret Buckingham, médaille d'or du CNRS

Membre de l'Académie des sciences depuis 2005, directeur de recherche de classe exceptionnelle au CNRS, professeur à l'Institut Pasteur, Margaret Buckingham a reçu la médaille d'or du CNRS le 14 novembre dernier. Cette récompense prestigieuse consacre cette année une carrière hors pair, consacrée à la biologie du développement. Les travaux de Margaret



Buckingham sur la myogenèse et la cardiogenèse ont notamment ouvert de nouvelles perspectives en matière de thérapie pour la régénération musculaire, et contribué à la compréhension de malformations congénitales cardiaques chez l'homme.

Joan Steitz, Grande médaille de l'Académie des sciences

La Grande médaille est la plus haute distinction de l'Académie des sciences. Attribuée chaque année depuis 1997, elle récompense cette année une femme, pour la deuxième fois de son histoire. Joan Argetsinger Steitz, qui fit sa thèse dans le laboratoire de James Watson, à Harvard, a effectué toute sa carrière à Yale. La



« grande dame de l'ARN », comme elle a souvent été appelée, a marqué la biologie moléculaire par ses découvertes majeures relatives à l'épissage de l'ARN et à l'initiation de la traduction des protéines, contribuant ainsi à mieux comprendre le fonctionnement

cellulaire. Philippe Taquet, président de l'Académie des sciences, lui a remis la Grande médaille sous la coupole de l'Institut de France, le 26 novembre 2013.

Pascale Cossart, prix de la Fondation Balzan

Membre de l'Académie des sciences depuis 2002, professeur de classe exceptionnelle à l'Institut Pasteur, Pascale Cossart

a reçu le très prestigieux prix 2013 de la Fondation Balzan, un des prix mondiaux les plus importants (www.balzan.org), dans la discipline des maladies infectieuses, qui était l'un des quatre domaines récompensés cette année. Pascale Cossart a découvert des voies et des mécanismes utilisés par les agents pathogènes pour rendre l'infection efficace chez l'hôte qu'ils attaquent. Ses résultats ouvrent à de nouvelles stratégies thérapeutiques. Pascale Cossart a reçu le prix Balzan le 15 novembre 2013, en compagnie d'Alain Aspect, physicien et membre de l'Académie des sciences. Ainsi, la France a réussi un doublé en obtenant le prix Balzan dans deux des quatre disciplines honorées, la même année.



Edith Heard, prix de la Fondation Allianz

Le jury de la Fondation Allianz (Institut de France), présidé par l'Académie des sciences, a récompensé le rôle fondamental des travaux d'Edith Heard, notamment dans la compréhension des mécanismes impliqués dans l'inactivation du chromosome X au cours de l'embryogenèse. Professeur au Collège de France, chercheur à l'Institut Curie, elle a reçu son prix des mains de Bernard Meunier, vice-président de l'Académie des sciences, sous la coupole de l'Institut de France, le 26 novembre 2013.



Le prix Irène-Joliot-Curie

Le ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche et la *Fondation d'entreprise EADS*, s'appuyant sur le jury constitué par l'Académie des sciences et l'Académie des technologies, ont récompensé du prix Irène-Joliot-Curie, pour leur parcours professionnel dans la recherche publique ou l'industrie, Valérie Masson-Delmotte, Wiebke Drenckhan, Claire Wyart et Véronique Newland. Catherine Bréchnignac, Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences, a remis leur prix aux lauréates le 26 novembre 2013, sous la coupole de l'Institut de France ■

La Lettre

de l'Académie des sciences

n° 32 automne-hiver 2013

Publication de l'Académie des sciences

Délégation à l'information scientifique
et à la communication

23, quai de Conti 75 006 Paris

Tél. : 01 44 41 44 60

www.academie-sciences.fr

Directrice de la publication

Catherine Bréchnignac

Directoire

Jean-François Bach

Catherine Bréchnignac

Alain-Jacques Valleron

Comité éditorial

Jean-François Bach,

Catherine Bréchnignac,

Vincent Courtillot, Bernard Dujon,

Christian Dumas, Marc Fontecave,

Uriel Frisch, Étienne Ghys,

Denis Jérôme, Michel Le Moal,

Bernard Meunier, Daniel Ricquier,

Didier Roux, Christophe Soulé,

Philippe Taquet,

Alain-Jacques Valleron

Rédactrice en chef

Emmanuelle Chollet

Conception graphique & réalisation

Nicolas Guilbert

Recherche iconographique

Natacha Oliveira

Impression

Boudard Imprimeur

ISSN 2102-5398



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences