

BULLETIN N° 137
ACADÉMIE EUROPÉENNE
INTERDISCIPLINAIRE
DES SCIENCES



Séance du mardi 08 septembre 2009 :

Discussion sur le prochain colloque « Perspectives sur les théories de l'évolution » avec Emmanuel FARGE, Directeur de Recherche INSERM, spécialiste du « contrôle de l'expression des gènes par l'effet des contraintes mécaniques sur le développement »

Prochaine séance : mardi 13 octobre 2009 :

MSH, salle 215-18heures

Finalisation de la préparation du colloque « Perspectives des approches théoriques de l'évolution »

ACADEMIE EUROPEENNE INTERDISCIPLINAIRE DES SCIENCES

FONDATION DE LA MAISON DES SCIENCES DE L'HOMME

PRESIDENT : Michel GONDRAN
VICE PRESIDENT : Pr Victor MASTRANGELO
SECRETAIRE GENERAL : Irène HERPE-LITWIN
TRESORIER GENERAL : Bruno BLONDEL
MEMBRE DU CA Patrice CROSSA-RAYNAUD

PRESIDENT FONDATEUR : Dr. Lucien LEVY (†)
PRESIDENT D'HONNEUR : Gilbert BELAUBRE
SECRETAIRE GENERAL D'HONNEUR : Pr. P. LIACOPOULOS (†)

CONSEILLERS SCIENTIFIQUES :
SCIENCES DE LA MATIERE : Pr. Gilles COHEN-TANNOUDJI
SCIENCES DE LA VIE ET BIOTECHNIQUES : Pr François BEGON

SECTION DE NICE :
PRESIDENT : Doyen René DARS

SECTION DE NANCY :
PRESIDENT : Pr Pierre NABET

Septembre 2009

N°137

TABLE DES MATIERES

P. 03 Compte-rendu de la séance du mardi 8 septembre 2009
P. 05 Annonces
P.06 Documents

Prochaine séance: mardi 13 octobre 2009 18h

MSH, salle 215-18heures :

Finalisation de la préparation du colloque « Perspectives des approches théoriques de l'évolution »

ACADEMIE EUROPEENNE INTERDISCIPLINAIRE DES SCIENCES
Maison des Sciences de l'Homme, Paris.

Séance du
Mardi 08 septembre 2009

Maison des Sciences de l'Homme, salle 215, à 18 h.

La séance est ouverte à 18 h. 00 sous la Présidence de Michel GONDRAN et en la présence de nos collègues, François BEGON, Gilbert BELAUBRE, Bruno BLONDEL, Alain CARDON, Claude ELBAZ, Irène HERPE-LITWIN, Jacques LEVY, Pierre MARCHAIS, Victor MASTRANGEL, Alain STAHL.

Etaient excusés : Michel BERREBY, Gilles COHEN-TANNOUDJI, Françoise DUTHEIL,, Marie-Louise LABAT, Gérard LEVY, Saadi LAHLOU, Emmanuel NUNEZ

Etaient présents entant qu'invités : Charles Elie GARBARZ, Guy HANON, Jacques VIENNET

L'Ordre du jour appelle : une discussion sur le prochain colloque « Perspectives des approches théoriques de l'évolution » avec Emmanuel FARGE, Directeur de Recherche INSERM, spécialiste du « contrôle de l'expression des gènes par l'effet des contraintes mécaniques sur le développement ».

Après une brève présentation par notre Président Michel GONDRAN des objectifs du prochain congrès, notre conférencier – physicien à l'origine – nous présente les aspects physiques de l'embryogénèse.

Cette vision ne s'oppose pas à un certain déterminisme génétique mais elle s'intéresse aux interactions entre des facteurs mécaniques et l'expression de certains gènes. Les morphogénèses « chimiques » sont suivies de morphogénèses mécaniques. Il illustre ces interactions par une visualisation de la gastrulation in vivo chez la drosophile. Cette gastrulation peut en partie être modélisée par l'utilisation de l'équation de Stokes qui régit la mécanique des fluides.

Par ailleurs, les données de la génétiques sont modulées par des facteurs mécaniques lesquels peuvent s'ils sont perturbés entraîner des anomalies importantes de morphogénèse. Il existe par exemple des gènes très « mécano-sensibles » comme le gène TWIST qui contrôlent le développement du tube digestif de l'embryon. L'expression du gène Twist chez la drosophile étant elle-même modulée par une β -caténine nommée Armadillo. Cette protéine, qui relie le cytosquelette (l'armature des cellules) aux cadhérines E (des protéines de liaison entre les cellules), est libérée dans le cytoplasme et dans le noyau en réponse aux déformations; elle joue le rôle de facteur de transcription du gène *twist* dans le noyau, c'est-à-dire qu'elle en déclenche l'expression La conjugaison de certaines mutations génétiques et d'une action mécanique pouvant être à l'origine d'une cancérogénèse. Un scénario possible à l'échelle

moléculaire est le suivant: sous l'effet de la pression, la conformation de la protéine Armadillo change, ce qui dévoile un site sur lequel une enzyme peut fixer un groupe phosphate. Cette modification chimique décrocherait Armadillo de la cadhérine E. La protéine serait alors transportée jusque dans le noyau où elle activerait l'expression du gène *twist*. Un même mécanisme serait en jeu dans l'activation du gène *twist* dans des tumeurs cancéreuses.

Pour illustrer le rôle des facteurs mécaniques sur l'embryogénèse il nous montre également l'incidence de l'application d'une petite pression qui conduit à des anomalies majeures de développement

Il existe également des effets d'activation mécanique sur certaines protéines qui agissent sur le développement de l'embryon sans même impliquer l'action des gènes.

Après quoi, la séance a été levée à 20heures¹,

Bien amicalement à vous,

Irène HERPE-LITWIN

¹ Pour de plus amples détails nous vous suggérons la (re)lecture de l'article d'Emmanuel FARGE, du précédent bulletin (Juin 2009-n° 136) « L'Embryon sous l'emprise des gènes et de la Pression » paru dans « Pour la Science », mai 2009, n° 379, ainsi que l'articles consacré à « **Mécanique et génétique du développement embryonnaire et tumoral** » parus en documents du même auteur.

Annonces

Colloque de rentrée au Collège de France les 15 et 16 octobre 2009 :

« DARWIN A DEUX CENTS ANS »

Amphithéâtre Marguerite de Navarre

11 place Marcelin-Berthelot - 75005 Paris - Tél. : 01 44 27 11 47

www.college-de-france.fr

Entrée libre, sans inscription dans la limite des places disponibles

Comité scientifique :

J.-P. Changeux

A. Compagnon

M. Delmas-Marty

A. Prochiantz

Professeurs au Collège de France

2009 marque le bicentenaire de la *Philosophie zoologique* de Jean- Baptiste Lamarck, celui de la naissance de Charles Darwin, enfin les cent cinquante ans de *L'Origine des espèces*. Le Collège de France se devait de contribuer de manière originale aux célébrations de cette « année de l'évolution ».

Darwin a deux cents ans – et heureusement toutes ses dents, a-t-on envie d'ajouter. Car il en a besoin en des temps où, dans divers pays, et non pas les plus attardés scientifiquement, on milite, parfois avec succès, pour que la fable du « dessein intelligent » soit enseignée sur le même pied que la théorie de l'évolution. Si toutes les espèces étaient soumises au processus évolutif à l'exception de l'*homo sapiens*, l'offensive serait moins violente et susciterait moins de crédulité. Mais, aujourd'hui comme hier, renvoyer l'homme à son animalité reste inacceptable pour nombre d'humains.

Ce colloque de rentrée voudrait répondre aux questions posées par le débat contemporain. D'abord, il fera le point sur l'histoire de l'évolutionnisme et sur nos conceptions actuelles. La théorie de l'évolution, à la différence des dogmes, est elle-même évolutive et fait l'objet de discussions scientifiques souvent passionnées.

L'humain sera ensuite exploré suivant les deux angles de l'*hominisation* et de l'*humanisation*, façon de lier l'évolution biologique à ses dimensions sociales et culturelles. L'examen des rapports de la science et de l'art sera complété par une « installation ».

Les orateurs viennent de nombreuses disciplines, biologie bien sûr, mais aussi philosophie, droit, sociologie, anthropologie. La multiplicité des regards, conformément à l'esprit du Collège de France, devrait enrichir notre compréhension du phénomène humain. Ce sera l'occasion de réfléchir ensemble à l'évolution passée, et future, de notre espèce.

Documents

Nos collègues de la section de Nancy, à l'instigation du Pr Pierre NABET, nous proposent un travail réalisé par le Pr Claude HOUSSEMAND de l'Université de Luxembourg, :

p. 07 « Raccorder le tissu social ? »

Pour mieux éclairer la conférence d'Emmanuel FARGE sur l'embryogénèse, nous vous proposons un article d'Emmanuel FARGE,

p.17 : « Mécanique et génétique du développement embryonnaire et tumoral »

Une approche assez rigoureuse et mathématique de la morphogénèse s'appliquant au domaine biologique proposée par Pierre PELCE, Directeur de Recherche au CNRS, Université de Provence, Marseille

p. 29 : « Vers la morphogénèse » chapitre XII du livre de Pierre PELCE, « Théorie des formes de croissance »

Raccommoder le tissu social ?

Prof. Claude Houssemand

Université du Luxembourg

Académie Européenne Interdisciplinaire des Sciences

1. La médiation

Tout le monde comprend lorsque l'on parle de la médiation et se la représente apparemment d'une manière plus ou moins concrète et identique. Mais pour délimiter précisément ce phénomène, il est nécessaire de le définir. L'engouement pour la médiation est assez récent et débute dans les années soixante-dix en Europe. Pourtant, le terme en lui-même est beaucoup plus ancien et les dictionnaires le font remonter au XVe siècle voire au XIVe pour le mot « médiateur ». Le médiateur, au départ sans accent qui n'apparaîtra qu'en 1740, est la personne qui se met au milieu (du latin *medius*). Il s'agit de celui qui s'entretient pour créer un accord (Six, 2003). Ce sens est le même actuellement, mais la définition se précise puisque l'on décrit le médiateur comme « celui qui s'interpose entre des personnes et des groupes en conflits », et, elle peut aussi prendre une signification plus large, le médiateur étant « celui qui facilite un quelconque arrangement ».

Ces fragments de définition font référence à trois dimensions en interaction : des personnes ou groupes en conflit, une tierce personne s'interposant et un arrangement réduisant le conflit. Ces trois pôles sont nécessaires pour situer le processus de la médiation. Ils permettent également de proposer une définition plus précise et en même temps plus pragmatique de celle-ci : « la médiation se définit alors comme l'action de mettre en relation, par un tiers appelé « médiateur », deux personnes physiques ou morales, appelées « médiées », sur la base de règles et de moyens librement acceptés par elles, en vue soit de la prévention d'un différend ou de sa résolution, soit de l'établissement ou du rétablissement d'une relation sociale » (Briant & Palau, 1999). Cette définition est très intéressante, car elle situe la médiation dans un contexte moins limité que celui qu'on pourrait de prime abord lui attribuer. En effet, il ne s'agit pas seulement d'un moyen de résolution d'un conflit consommé, mais elle peut prévenir l'émergence de celui-ci. Elle permet aussi l'élaboration d'un lien social. On se situe donc dans un processus social, interactionnel et dynamique que le médiateur permet de déclencher entre des parties en opposition.

Si la définition paraît assez claire, elle laisse néanmoins des parties plus ou moins floues. En effet, elle est très large, s'attache à des situations très variées et ne rend pas compte des mécanismes réels de résolution des conflits. On pourrait penser que cet état est lié à une approche terminologique déficiente, mais il faut plutôt expliquer ces manques par la largesse des champs d'application de la médiation et à ses développements récents qui en font un moyen d'intervention sociale nouveau. En effet, il n'existe pas une médiation mais des médiations ayant des points communs et des spécificités. De plus, la médiation n'est pas seulement curative, mais peut prendre une forme préventive. Enfin, elle ne doit pas être comprise uniquement comme une technique ou une procédure de résolution des conflits mais comme une forme de régulation sociale (Bonafé-Schmitt, 1992).

On peut donc conclure avec Briant et Palau (1999) qu'il ne faut pas voir la médiation d'une manière statique mais dans un déroulement temporel dynamique qui rend compte de son importance. Des mutations sociales importantes ont lieu actuellement, il s'agit de restructurations sociétales qui touchent le mode d'insertion de l'individu dans la société. Les nouvelles pratiques de la médiation sont en même temps le reflet et l'accélérateur de ces mutations. D'abord le reflet, car les nouvelles formes de médiation témoignent de l'émergence de nouveaux conflits interpersonnels. Ensuite, il s'agit d'un accélérateur, car la reconnaissance de ces conflits nouveaux favorise la nouvelle

structuration de la société. En ce sens, la médiation peut être considérée comme politique, car elle est tout à la fois révélateur et moteur des changements sociaux.

2. Le conflit

Toute intervention sociale, dont la médiation, suppose au départ une situation particulière qui est celle de problème, c'est-à-dire d'une non-adéquation de positionnement entre deux individus par rapport à un objet. On pourrait également parler d'un désaccord pour lequel les parties en présence tiennent à faire respecter voire faire admettre leur opinion aux autres. Mais on parle généralement de conflit lorsque la situation est bloquée et qu'aucun compromis n'est directement envisageable dans l'état. Ce concept de conflit est important, car il permet à la médiation de trouver un premier ancrage théorique dans la sociologie. Les deux sociologues les plus fréquemment cités dans le cadre de la médiation sont Simmel (1918) et Freund (1983) qui ont tenté de définir ce concept et sa valeur sociale. Le premier reconnaît au conflit une dimension socialisante de l'individu par sa confrontation à l'autre pour un objet commun. Sans devenir trop académique, on doit néanmoins noter que la psychologie accorde également une place importante au conflit dans la construction de l'individu, et ceci tant au niveau social (Mead, 1947; Sherif, 1935) que cognitif (Mugny, 1985). Pourtant la médiation n'y fait en général pas référence.

Le second sociologue tente de définir le conflit comme un affrontement intentionnel entre personnes ou groupes de même espèce pour un droit et pouvant amener à la violence. Ces deux points de vue mettent en évidence le caractère « naturel » et social du conflit entre les individus mais en même temps soulignent les risques que la situation conflictuelle peut entraîner. Freund évoque par exemple l'anéantissement physique comme issue potentielle à celle-ci.

Le conflit est donc un phénomène social pouvant faire naître la violence et la médiation tend vers sa résolution non-violente (Prairat, 1993). En utilisant ces conceptions sociologiques, il faudrait alors comprendre la médiation comme un moyen pouvant s'intercaler à la jonction de deux espaces. Il y aurait d'abord un espace polémique ouvert à la violence dans lequel les protagonistes ne respectent pas les lois ni les règles et constituent une structure duelle d'ennemis. Ensuite, il y aurait un espace agonal où l'affrontement entre adversaires est un combat dans lequel il y a respect des lois et des conventions. Ce dernier espace est le seul à permettre une coexistence de la non-violence et du conflit et en même temps à laisser libre cours à l'intervention d'un tiers. C'est dans ce cas que le médiateur peut avoir un rôle à tenir. Il va donc de soi que toutes les situations pour lesquelles l'espace polémique reste constant (conflits avec violence entamée, situation de danger physique, grande dépendance à la drogue et à l'alcool...) sont des limites à la médiation.

3. La gestion des conflits

Dans la philosophie de la médiation, le conflit fait partie intégrante de la relation à l'autre. Contrairement à ce que l'on pourrait croire de prime abord il est un moteur de changement et un porteur d'innovation. Ceci sera possible dès lors qu'il y aura une tentative de gestion de ce conflit. Pourtant, la médiation n'est pas la seule forme relationnelle permettant d'atteindre un but similaire. En effet, on peut classer ces situations relationnelles selon qu'elles sont binaires ou ternaires. Dans le premier cas, chaque partie concernée exprime et défend sa position directement, passe par l'intermédiaire d'un représentant (avocat par exemple) ou une autre personne résout le différend à leur place (juge par exemple). Ici, l'intervenant extérieur n'a pas pour objectif de préserver ou de restaurer la relation défectueuse. Il s'agit soit de faire valoir les intérêts de la partie qui le mandate (pour l'avocat), soit de rétablir la justice ou la « paix » publique (pour le juge). Ces situations sont donc différentes du processus de médiation et se déclinent selon trois modalités : la négociation, l'arbitrage et le jugement.

La négociation est une confrontation directe entre les parties en conflits. Cette confrontation

peut être réalisée sans intermédiaire, c'est la négociation directe. Ou alors chaque partie est assistée d'un expert (souvent un avocat) qui prépare les discussions et/ou le protocole d'accord. Elle est un processus d'échange, de discussion, de valorisation de la position de chacun. L'intervention ou non de représentants est en relation directe avec l'état des communications entre les parties. Si celles-ci continuent à communiquer, la négociation peut être directe. Dans le cas d'une rupture de communication, la représentation est nécessaire.

Le processus de négociation s'attache à résoudre le conflit en parvenant à un compromis, c'est-à-dire une situation nouvelle, plus juste que la précédente et qui réponde au moins temporairement aux demandes des parties en présence. L'arbitrage est quant à lui un processus volontaire dans lequel les personnes en conflit demandent à une autre personne neutre et impartiale, de prendre une décision à leur place en vue de régler un différend. Enfin, le jugement est une décision prise par la justice pour trancher un différend selon les lois, les règles ou les coutumes en vigueur. C'est la procédure la plus traditionnellement utilisée en cas de conflit.

A ces trois formes de situations duelles de résolution des conflits, on oppose les situations triangulaires. Il s'agit de relations ternaires dans lesquelles la résolution d'un conflit peut être facilitée par l'intervention d'une tierce personne indépendante des parties en présence, respectueuse des deux, neutre et discrète. Ce tiers évite de situer son intervention dans le modèle conflictuel classique du type gagnant/perdant. Dans ce type de résolution des conflits, deux modes relationnels existent : la conciliation et la médiation. La conciliation est l'intervention d'une tierce personne dans un litige. Cette personne n'a pas de pouvoir de contrainte, mais elle aide à trouver une solution de compromis respectant les intérêts de chacun. Son rôle est de favoriser et d'attester le règlement à l'amiable des conflits qui lui sont soumis. Dans cette relation, ce sont les parties qui sont acteurs de la résolution, même si le conciliateur les y aide. Bien que présent, le conciliateur est en dehors du processus de résolution, même s'il concourt à celui-ci.

Enfin, la médiation est un processus mené par une tierce personne en vue d'amener les parties en conflit à se rencontrer et à renouer la communication. Le médiateur invite les personnes en litige à trouver elles-mêmes des solutions créatives conformes à leurs intérêts. Il n'a pas de pouvoir de contrainte mais offre seulement un lieu, une procédure, un savoir faire et une attitude qui peuvent favoriser le dialogue et rétablir la communication. La principale différence qui peut être faite entre les principes de conciliation et de médiation repose sur le degré d'implication de la tierce personne dans le processus. En effet, la conciliation définit un rôle moins actif de la part du tiers, dans le sens où il n'est qu'une aide à la recherche de compromis. Alors que dans la médiation, l'intervention directe du médiateur est moins présente en apparence, ceci afin de laisser aux acteurs le rôle principal dans la recherche d'une solution consensuelle. Par la même, elle détermine une implication plus importante des parties dans le processus de gestion (Leroy, 1995). En fait, le médiateur a la responsabilité du processus. Il est un guide qui permet aux individus de ne pas éviter les conflits et de traiter de leur différend sans couper les ponts d'une manière définitive (Lévesque, 1995).

Pour synthétiser cette partie sur les modes de gestion des conflits, il faut comprendre que ceux-ci passent par une modification de la structure du conflit. Pour qu'il y ait gestion, il est impératif de tenir compte des comportements des parties, d'identifier les options possibles et de faire ressortir les avantages d'une solution qui tienne compte des intérêts en jeu. Pour cela, il faut mettre en lumière l'origine du conflit, et ses répercussions pour l'individu.

4. Processus de gestion des conflits par la médiation

On peut alors donner une définition plus opérationnelle de la médiation qui tienne compte de ses objectifs sociaux. Il s'agit d'un « mode de construction et de gestion de la vie sociale grâce à l'entremise d'un tiers neutre, indépendant sans autre pouvoir que l'autorité que lui reconnaissent les médiateurs (médiés) qui l'auront choisi ou reconnu librement » (Guillaume- Hofnung, 1995, p. 76).

Partant de cette nouvelle définition, il est possible de décrire les particularités de la médiation par rapport aux autres modes de gestion des conflits. Il faut retenir quatre critères essentiels : l'intervention d'un tiers, l'indépendance du tiers, la neutralité de celui-ci et l'absence de pouvoir institutionnel.

L'intervention du tiers permet de sortir les parties d'une situation de face à face qui la plupart du temps n'évoluerait plus. Elle permet le passage d'une relation binaire à une relation ternaire. Des sociologues comme Simmel (1918) montrent que cette intervention peut avoir un effet réducteur ou amplificateur du conflit en fonction du degré d'implication du tiers dans celui-ci, mais que son intervention ne laisse pas la situation préalable immobile. Elle évolue. L'indépendance de la tierce personne est indispensable, sans quoi la situation ne peut prendre sa dimension ternaire. On comprend que l'intervention d'un avocat, d'un juge ou d'un arbitre ne permet pas cette situation. En même temps, on peut s'interroger sur la pertinence de voir ces professionnels devenir des médiateurs. Dans le cas de la médiation, cette indépendance dépasse la simple absence de soumission à des instances institutionnelles et doit être comprise également au niveau de la liberté même de pratiquer la médiation (indépendance de temps, d'action, de déroulement...). Or si cette indépendance semble aller de soi, on peut s'interroger sur les relations non-directes, non-contractuelles, pouvant se développer lors de la saisine du médiateur pas des instances, juridiques par exemple.

La neutralité du médiateur doit s'exercer tant au niveau de l'impartialité du tiers au regard des parties qu'au niveau de la distanciation. Dans le premier cas, il faut penser aux situations de médiation entre usagers et administrations ou encore entre consommateurs et sociétés. Sans mettre en doute la neutralité des médiateurs, elle ne va pas de soi et surtout, elle peut être un obstacle pour une des parties ayant une représentation particulière du médiateur. La distanciation du tiers est un phénomène très subtil qui implique que le médiateur soit capable d'analyser l'ensemble des éléments en présence dans la relation où il intervient. Ceci afin d'être certain qu'aucun biais n'influence son attitude ou ne provoque un phénomène de projection qui invaliderait la mise en place d'une situation ternaire. Cette projection amènerait une attraction inconsciente du médiateur à l'un des deux pôles en interaction.

Enfin, le médiateur ne doit pas avoir d'autre autorité que celle qui lui est reconnue par les demandeurs de médiation. Cette absence de pouvoir du médiateur va permettre chez le médiés la mise en place des processus actifs de dépassement de la situation et de recherche dynamique de solutions. Mais là encore, il faut être prudent et l'on doit dépasser la simple non-attribution officielle et déclarée d'autorité. Les représentations mentales des parties en relation sont aussi importantes dans ce processus. Que penser quand un magistrat exerce des activités de médiation ou même lorsqu'un intervenant est « mandaté » pour une médiation pénale qui peut être interprétée par le médié comme une transmission de pouvoir de la part du parquet ?

On le voit, d'un côté les critères relatifs à la médiation sont très simples et semblent a priori faciles à réunir. Mais, d'un autre côté, et puisque le processus touche directement l'humain et les relations interindividuelles, tous les biais psychologiques, toutes les embûches inconscientes des interactions, peuvent être des sources plus ou moins importantes d'obstacles qui font que la médiation reste un processus difficile et délicat.

Le processus de la médiation à proprement parler consiste en l'introduction d'un rapport direct entre les parties par l'intermédiaire du médiateur. Dans cette phase, ce dernier doit adapter une stratégie spécifique à chaque cas. Il peut choisir de mettre en rapport direct les protagonistes au cours de différentes séances. Il peut alterner des séances avec chaque partie et des réunions communes. Enfin, il peut choisir de faire intervenir au cours des échanges d'autres personnes (par exemple, des enfants au cours de la médiation familiale). On peut considérer, indépendamment de l'approche choisie, que différents points devront être abordés. Il s'agit dans un premier temps et sur la base des informations disponibles et des interventions des protagonistes de définir la nature exacte du conflit.

Dans une seconde phase, il faut établir les causes de celui-ci. Il ne s'agit donc pas ici de rester sur le manifeste du conflit, mais de tenter de dépasser les mots et les faits pour vérifier si le conflit apparent n'est pas seulement le reflet, le symptôme d'un conflit plus profond. Le médiateur doit pour cela analyser l'ensemble du discours : les malentendus, les mal-dits, les non-dits. Mais en même temps, il doit amener les parties à découvrir par elles-mêmes les parts de vérité et d'erreur qu'elles portent. C'est dans ce même élan qu'il sera alors possible dans une troisième phase de faire découvrir aux interlocuteurs qu'ils sont également porteurs de solutions aux tensions présentes sans qu'ils en soient eux-mêmes conscients spontanément ou qu'ils craignent, pour diverses raisons, de les exprimer directement. Il est évident que dans cette phase, la créativité du médiateur est mise à l'épreuve et qu'il lui est souvent nécessaire d'élaborer avec les protagonistes des tentatives multidirectionnelles afin d'explorer diverses solutions sur lesquelles les parties seront en accord. Et c'est seulement après cela qu'une dernière phase peut émerger, celle de l'accord entre les parties qui finalisent la médiation en « contractualisant » la solution décidée et reconnue par les protagonistes.

Ces quatre phases sont souvent résumées par quatre vocables : quoi, pourquoi, comment et comment vraiment. Mais le processus, même s'il est entamé, ne va pas obligatoirement à son terme. C'est à dire jusqu'à un accord ou jusqu'à la gestion du conflit. L'ensemble des étapes et objectifs du processus de médiation sont assez facilement repérables et énonçables. Mais il s'agit de comprendre comment le médiateur parvient à réaliser le tour de force de gérer un conflit potentiel et de créer ou recréer un lien social par le simple établissement d'une communication. La première question à se poser est de savoir si c'est effectivement lui qui réalise ce résultat parfois spectaculaire. On peut penser que lui n'est qu'un catalyseur permettant aux protagonistes de redresser une situation qui conflictuelle ou seulement tendue, est une source de désagrément et de stress des deux côtés. Il est évident qu'en fonction des situations le niveau de stress vécu par les deux parties n'est pas le même. Dans certains cas comme dans les litiges maritiaux, la répartition est plus égale que dans les litiges plus impersonnels comme ceux entre un citoyen et une administration. Néanmoins, on peut penser que dans tous les cas, il y a au moins inconsciemment une volonté intérieure de changement. Le médiateur devra faire émerger cette volonté à la surface afin que les parties « consentent » à définir un terrain d'entente. Ce point de vue m'est personnel, car autant le processus de médiation et les « outils » du médiateur sont exposés, autant les mécanismes psychologiques et cognitifs intramédiés et intermédiés sont peu étudiés.

Néanmoins, cette hypothèse semble confirmée si l'on tient compte des moyens par lesquels le médiateur peut faire déboucher les interlocuteurs sur un accord. Sa principale ressource et pratiquement sa seule option est le langage et la communication. La médiation se caractérise par le principe de la réappropriation de la gestion du conflit par les parties, ce qui implique l'existence d'un minimum de relations de confiance entre elles. Le processus de médiation est construit autour de l'objectif de créer un climat de confiance, tout d'abord entre les parties et le médiateur et puis, par la suite, entre les parties elles-mêmes. Les entretiens préliminaires constituent une phase importante, car c'est au cours de leur déroulement que vont se construire les premiers rapports de confiance entre les médiateurs et les parties. Afin d'établir ce climat de confiance, les médiateurs sont amenés à construire, au cours des rencontres de médiation, un espace de parole qui soit propice au rétablissement de la communication entre les parties.

5. Les types de médiation

Si les moyens du médiateur sont identiques en fonction des cas, il y a différents domaines de médiation. Il existe un nombre important de typologies des domaines de médiation. Pratiquement chaque auteur y va de sa classification.

Une première nomenclature des champs d'application de la médiation peut être trouvée dans le dictionnaire critique d'action sociale qui définit ainsi sept domaines : la médiation familiale, la médiation communautaire, la médiation sociale, la médiation dans le secteur public, la médiation contractuelle, la médiation dans le domaine de politique intérieure et la médiation pénale. Il est

intéressant de noter qu'un cas particulier de médiation peut à lui seul traverser une bonne partie des champs précédemment énoncés.

Une autre approche des domaines de médiation consiste, non à définir toutes les catégories ou sous-catégories de l'intervention, mais à rechercher des dimensions caractérisant intrinsèquement les champs d'action. C'est le parti pris par Briant et Palau (1999) qui décrivent deux types de médiation :

- les médiations traditionnelles, qui ne portent pas ce nom officiellement, mais qui selon eux ont la même fonction : la médiation religieuse, la médiation de voisinage et la médiation syndicale et politique,
- les nouvelles formes de médiation qui portent ostensiblement ce nom.

La seconde dimension caractérisant les champs de la médiation selon ces auteurs différencie la médiation privée ou extralégale et la médiation publique ou légale. La principale différenciation entre ces deux formes est que, dans un cas, la loi ou les actes administratifs organisent la médiation et que, dans l'autre, la loi ne prévoit rien et que la médiation n'engage que des personnes privées. Il est évident qu'une nomenclature basée sur ce critère, si elle intéressante, est totalement dépendante des systèmes légaux nationaux et permet difficilement des comparaisons internationales. De plus, il faut noter que les cas de médiation étant de plus en plus complexes par la nature des conflits, les types de parties en présence et les organismes de médiation intervenant, que la séparation stricte entre privée et publique n'est plus aussi évidente à établir. Il y a souvent une interpénétration de ces deux niveaux.

6. Recherches en médiation

Après une présentation théorique et pratique de la médiation et de son processus, il est certainement opportun de s'interroger sur son efficacité et sur les développements qu'il faudrait lui apporter afin de rendre ce mode de gestion des conflits plus utilisé. Pour ce faire, je prends quelques résultats d'études récentes réalisées par mon équipe de recherche de l'Université du Luxembourg.

Une étude réalisée en collaboration avec les universités Lyon2 et Murcia a tenté de répondre à la question de savoir si la médiation avait un effet réel sur les conflits et si ce résultat perdurait dans le temps. Autrement dit, nous avons voulu vérifier si l'objectif affiché de régulation de la vie sociale était atteint ou non. Pour cela, tous les dossiers de médiation familiale du Centre de Médiation de Luxembourg ont été analysés et un questionnaire de satisfaction a été envoyé par courrier postal aux parties des médiations réalisées. Il s'agissait généralement de couples en instance de divorce pour lesquels la question de la garde des enfants ou les aspects financiers de la séparation ne pouvaient être résolus directement. La médiation familiale avait été retenue car intégrée dans le champ de la médiation depuis assez longtemps dans les trois pays de l'étude et disposant d'un nombre de dossiers suffisants pour une investigation statistique robuste.

Les principaux résultats de cette enquête mettent en évidence un impact important de ce mode d'intervention puisque 72% des cas ont amené un accord total entre les parties et 8% abouti à un accord partiel. En revanche, il s'avère que cette procédure reste, malgré nombre de campagnes d'information et de diffusion, assez peu connue puisque 52% des personnes ayant suivi le processus ne connaissait pas la médiation avant et 37% en avaient entendu parlé sans savoir ce que c'était réellement. Une satisfaction générale de l'ensemble des protagonistes apparaît puisque 72% d'entre eux sont satisfaits de ce qu'ils ont vécu et 15% sont très satisfaits. D'ailleurs, plus des trois quarts pensent qu'il s'agit d'une procédure à développer, mais restent assez prudents à la conseiller à leurs proches. Il semble donc que la médiation soit bien acceptée et produise un effet assez positif sur les parties en conflit. Hélas, ce résultat est largement atténué si l'on demande aux personnes leur

avis sur l'impact de la médiation sur leurs relations actuelles. En effet, 39% estiment que celles-ci se sont améliorées, 39% qu'elles sont inchangées et pour 34% d'entre elles se sont détériorées depuis le suivi de la médiation. L'effet à long terme attendu de la médiation n'est donc pas visible pour ce type particulier de gestion de conflits familiaux.

Une seconde étude s'est intéressée à la représentation sociale de la médiation au Luxembourg et avait pour objectif de vérifier si la définition de cette intervention sociale était acquise et homogène auprès de la population. Des écarts importants entre la conception des spécialistes de la médiation et les personnes tout-venants pourraient alors expliquer pourquoi la médiation reste une procédure assez confidentielle. La connaissance de ces différences permettrait également une dissémination sous forme de campagne d'information dirigée selon des dimensions de communication plus spécifiques et ayant alors un effet plus grand. Les questions de recherche de cette étude étaient donc : Comment la représentation sociale de la médiation est-elle alors compatible avec la fonction réelle de cette intervention ? Parle-t-on tous de la même chose quand on évoque la médiation ? Peut-on concilier la représentation sociale de la médiation avec ce qu'elle voudrait être réellement dans nos sociétés ?

Les représentations sociales sont définies par Moscovici (1961) par *“des systèmes de valeurs, des idées et des pratiques dont la fonction est double: en premier lieu, établir un ordre qui permettra aux individus de s'orienter et de maîtriser leur environnement matériel, ensuite, faciliter la communication entre les membres d'une communauté en leur procurant un code pour désigner et classifier les différents aspects de leur monde et de leur histoire individuelle et de groupe.”* On peut constater une double dynamique, cognitive et sociale, des représentations. Les membres d'un groupe social ont en commun des croyances, des idées, des valeurs, en un mot des représentations. Celles-ci sont sociales car partagées par un grand nombre de personnes et peuvent dicter certaines conduites à suivre, transmises, dès le plus jeune âge, par différentes instances : famille, école, église, lieu de travail, associations, médias.... Elles sont également une forme de connaissance ayant une visée pratique et concourant à la construction d'une réalité commune à un ensemble social. Mais, si une représentation sociale est partagée par un grand nombre de personnes et qu'elle permet à l'individu d'interpréter son monde environnant, cette vision du monde agit également sur les pratiques. Il existe donc une relation bilatérale entre le concept de médiation et la construction cognitive que s'en sont faits les individus. Ceci est particulièrement important ici, puisque *“les comportements des sujets ou des groupes ne sont pas déterminés par les caractéristiques objectives de la situation mais par la représentation de cette situation”* (Abric, 1989). Ainsi, le choix d'utiliser la médiation ou non dans une situation spécifique dépendra de la représentation que les personnes concernées en ont. Ce n'est que si cette représentation est stable, positive et proche de sa réalité théorique que l'intérêt pour ce mode de résolution des conflits pourra être effectif. La représentation sociale de la médiation se structure autour de neuf dimensions qui sont communes à l'ensemble des personnes interrogées. Cette structure multidimensionnelle est donc partagée par l'ensemble des membres de la société luxembourgeoise. Les dimensions de cette représentation peuvent également être rassemblées selon des groupes plus larges. Un premier groupe est constitué de trois éléments composant la définition de la médiation et sa délimitation, les objectifs de son utilisation et ses intérêts. Ces éléments définitoires induisent une délimitation, car la médiation s'inscrit davantage dans une dimension dynamique que l'on retrouve dans les expressions utilisées pour la décrire : la médiation « permet des choses », « favorise des processus », elle « s'inscrit davantage dans le faire que dans l'être ». Ainsi, elle permet d'atteindre des objectifs et présente de nombreux intérêts. Ces derniers lui donnent une valeur ajoutée par comparaison avec d'autres modes de résolution de conflits.

Un second groupe constitué également de trois éléments permet de situer la médiation dans sa réalité sociale en décrivant ses champs d'intervention. Les éléments lui conférant son identité sociale sont repris au travers des dimensions : types de médiation, lieux de la médiation et publics. La réalité sociale de la médiation permet donc une différenciation rapide selon les caractéristiques de son champ d'action et d'intervention, même si cette réalité est fortement discriminante selon les échantillons de personnes répondantes. Une dimension concernant les conditions d'efficacité de la

médiation doit être principalement mise au crédit des experts de la médiation, qui considèrent le facteur temporel, le facteur financier ainsi que les attitudes des parties et du médiateur comme des éléments importants. Il est bien évident que ces points ne sont que légèrement repris par le groupe des sensibilisés et absolument pas par celui des « tout-venants ». Enfin, deux dernières dimensions peuvent être rapprochées dans un même groupe, puisqu'elles sont reliées aux moyens de connaissance par lesquels s'est construite la représentation sociale de la médiation. Il s'agit des aspects nationaux de la médiation, en l'occurrence ici la médiation au Luxembourg, et les vecteurs d'information et de sensibilisation utilisés.

Ces neuf dimensions reprises dans des groupes plus ou moins larges permettent de cerner la représentation de la médiation au sein de la société luxembourgeoise. Cette structure est générale pour l'ensemble des citoyens, mais des différences entre éléments constituants peuvent être repérées. Quelques-unes de ses différences ont déjà été indiquées, mais il est possible de revenir sur certaines d'entre elles qui sont peut-être plus prononcées. Ainsi, la dimension de définition de la médiation qui est présente dans tous les groupes rencontrés ne révèle pas une réalité unitaire. Pour les experts, elle est un outil régulateur de la vie sociale et créateur de lien social. Cette double finalité de la médiation se retrouve dans les définitions théoriques habituelles et rejoint celle décrite précédemment. Néanmoins, on constate que cette réalité est déjà moins proche de la théorie pour les personnes seulement sensibilisées à la médiation qui la voient uniquement comme un régulateur de la vie sociale et ce alors même qu'une partie d'entre eux sont étudiants et donc a priori très marqués par un savoir livresque. Cette différenciation est encore plus importante pour les personnes « tout-venants » qui n'y voient qu'un moyen de résoudre un problème ou un conflit. La définition de la médiation par la population luxembourgeoise est donc nuancée selon leur degré d'implication. Elle se place le long d'un double continuum ayant pour limites, d'une part, une conception philosophique (voire idéologique) versus pratique, et d'autre part, une conception sociale versus personnelle.

Cette divergence se retrouve également au niveau des objectifs de la médiation décrits lors des entretiens, et ceci alors même que chacun reconnaît à la médiation une propriété communicationnelle forte permettant d'entendre et d'être entendu. Ces objectifs peuvent être placés selon le degré d'implication avec la médiation le long d'une dimension prévention versus action. En effet, les experts de la médiation affirment que celle-ci permet la prévention des conflits, les personnes sensibilisées pensent qu'elle évite les conflits, alors que pour les citoyens tout-venants, elle apaise les conflits. Il en est aussi de même lorsque les différents types de médiation sont abordés. Plus les personnes interrogées sont novices, plus elles recentrent la médiation autour d'une intervention au sein de la famille. Pour elles, la médiation est avant tout familiale et pratiquement personne ne la situe dans un autre contexte. Les personnes sensibilisées élargissent légèrement ce champ en y introduisant également « tout ce qui concerne les jeunes ». A l'opposé, les experts voient une multiplicité presque illimitée à son utilisation. Ici encore, la conception est fortement différente. Enfin, et sans prétendre être exhaustif sur l'ensemble des divergences existantes, il est intéressant de noter qu'alors que la conception de la médiation est généralement plus ouverte et plus large pour chacune des dimensions structurelles repérées chez les experts, c'est l'inverse lorsque l'on s'intéresse aux publics. Les professionnels et scientifiques estiment que la médiation est une intervention réservée à une tranche de la population et que des conditions psychologiques et matérielles sont nécessaires à son utilisation.

Derrière la similitude apparente de la structure dimensionnelle de la représentation sociale de la médiation, se cachent donc des différences assez importantes quant aux éléments qui la composent. La définition et les objectifs de la médiation ne sont pas totalement compris de manière unitaire. Les personnes potentiellement intéressées à y souscrire y voient seulement un moyen de régler un conflit personnel, alors que pour les experts, elle peut prévenir les conflits, réguler la vie sociale et créer du lien social. Elle ne semblerait avoir de raison d'être que dans la sphère des conflits familiaux, alors que d'autres la voient nécessaires dans de multiples domaines. Il existe donc un décalage conceptuel entre la définition théorique de la médiation et sa réalité comprise par la société. Il est difficile d'évaluer l'importance que ce décalage peut avoir sur l'utilisation ou non de la

médiation. Il est néanmoins clair que les citoyens limiteraient considérablement leur vision de la médiation et donc les situations dans lesquelles y avoir recours, comparée à celle qu'en ont les professionnels. Il est évident que cette conclusion prend comme base de référence la vision de la médiation telle que donnée par ces experts. On pourrait tout aussi bien se demander si cette vision n'est pas par trop utopiste et si les attentes des professionnels ne sont pas trop élevées.

7. Conclusions

Il est possible de donner une définition précise de la médiation sur la base des points que nous venons de présenter. Elle nous est également donnée par les conclusions d'un colloque de 2000 à Créteil en France : «La médiation est un processus de création et de réparation du lien social et de règlement des conflits de la vie quotidienne dans lequel un tiers impartial et indépendant tente à travers l'organisation d'échanges entre les personnes ou les institutions de les aider à améliorer une relation ou de régler un conflit qui les oppose.»

La médiation tend à résoudre les conflits et tente de renouer des liens sociaux. Il faut s'interroger sur les conséquences de sa prise en compte en tant que mode de régulation sociale. L'acceptation de la régulation sociale par la médiation n'est pas neutre, car si elle entend régler des conflits d'intérêts, elle admet par là même que les modes traditionnels de régulation des conflits (en particulier bilatéraux) ne sont pas suffisants. De plus, il faut concevoir que si la médiation peut remplacer ces modes traditionnels, on passera d'une norme transcendante de règlements des conflits identique et s'imposant à tous, à des accords conclus entre parties et donc spécifiques et dépendants de ces parties. La société est-elle ouverte à accepter la diversité des règlements ? Si d'aucuns sont prompts à le faire pour des disputes de voisinages ou conjugales, est-on aussi enclin à concevoir une justice reposant principalement sur ce mode de règlement ?

De plus, les études réalisées sur cette thématique ne mettent pas obligatoirement en évidence un impact positif de ce mode de résolution des conflits. Les résultats sont mitigés et surtout semblent n'avoir qu'un effet assez limité dans le temps. Enfin, il faut noter que l'image de la médiation n'est pas univoque et de nombreuses conceptions apparaissent parmi des populations différentes. L'évolution de la représentation de la médiation peut néanmoins avoir un impact positif sur celle-ci. Des comparaisons entre experts issus de pays différents et ayant été interrogés de manière identique mettent en évidence des différences internationales assez fortes entre les représentations. Alors même que ces experts ont une formation, une pratique et une expérience pouvant être jugées proches, leur conception de la médiation n'est pas homogène. Un facteur temporel lié semble-t-il à la professionnalisation de la médiation apparaît comme l'élément différenciateur. On constate que les experts français et suisses sont beaucoup plus partisans de la nécessité d'un partenariat fort entre la justice et la médiation, alors que l'inverse s'observe pour les experts luxembourgeois qui préfèrent que les deux institutions restent beaucoup plus indépendantes l'une de l'autre. L'inverse s'observe au niveau de « l'idéalisation » de la médiation, c'est-à-dire le fait d'envisager comme faisable l'emploi très large de la médiation dans les différentes sphères de la société et dans des domaines très variés. Elle semble beaucoup plus présente au Luxembourg, comparé aux deux autres pays. Le délai d'institutionnalisation de la médiation dans les pays semble donc avoir un effet sur la conception de la médiation des spécialistes. Lorsque celle-ci est récente, les experts sont plus optimistes quant à ses champs d'intervention et ses implications sociales. Cet optimisme diminue lorsque l'institutionnalisation de la médiation est plus ancienne. Par le changement temporel de posture des experts et des professionnels de la médiation ainsi que par une information rendue plus précise par une connaissance exacte de l'image des citoyens tout-venants, il doit être possible de faire, à un moment donné, se rencontrer les conceptions de tous les groupes de la société.

- Abric, J. C. (1989). L'étude expérimentale des représentations sociales. In D. Jodelet (Ed.), *Les représentations sociales* (pp. 187-203). Paris : Presses Universitaires de France.
- Bonafé-Schmitt, J. P. (1992). *La médiation, une justice douce*. Paris : Syros-Alternatives.
- Briant, V., & Palau, Y. (1999). *La médiation. Définition, pratiques et perspectives*. Paris : Nathan Université.
- Freund, J. (1983). *Sociologie du conflit*. Paris : Presses Universitaires de France.
- Guillaume-Hofnung, M. (1995). *La médiation*. Paris : Presses Universitaires de France.
- Houssemand, C. (2008). La médiation vue par la société. L'exemple du Luxembourg. In F. Ben Mrad, H. Marchal & J.-M. Stébé (Eds). *Penser la médiation* (pp. 99-114). Paris : L'Harmattan.
- Leroy, E. (1995). La médiation mode d'emploi. *Droit et société*, 29, 39-55..
- Prairat, E. (1993). Un espace pour la médiation. In Y. Bailly, F. Bazier, G. Boubault & I. Filliozat (Eds). *La médiation* (pp. 14-16). Montargis : Non Violence Actualité.
- 11
- Simmel, G. (1918). *Der Konflikt der modernen Kultur*. Munich/Leipzig : Duncker und Humblot.
- Six, J. F. (1990). *Le temps des médiateurs*. Paris : Le Seuil.
- Six, J.F . (2003). *Les médiateurs*. Paris : Le Cavalier Bleu Editions.

MECANIQUE ET GENETIQUE DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE ET TUMORAL

Chef de groupe : *Emmanuel FARGE*

Inserm, Dr2

Affiliation administrative : UMR 168

http://www.curie.fr/upload/recherche/equipes/eq_320/umr168-cnrs-curie-ef-fr.pdf

Membres Actuels :

Laurent Henry, Post-doc

Philippe-Alexandre Pouille, PhD

Joanne Whitehead, Post-doc

Padra Ahmadi, Assistant de Recherche

Anne-Christine Brunet, Assistante
de Recherche

Anciens Membres:

Cyril Rauch (Lecturer, U. Nottingham, UK)

Eric Brouzés (post-doc Harvard, US)

Willy Supatto, (post-doc, Caltech, US)

Nicolas Desprat, post-doc, Inserm (MCU. Paris 7-Ens).

I. Thématique générale

La thématique du groupe est focalisée sur **le rôle joué par les propriétés épigénétiques d'élasticité ou de déformabilité des structures biologiques à l'échelle cellulaire ou multicellulaires, dans la régulation ou la génération de processus physiologiques**. Les deux thématiques principales abordées ces dernières années sont : d'une part la recherche des forces motrices de vésicularisation des membranes plasmiques initiant le processus d'endocytose ; d'autre part le rôle des contraintes et déformations mécaniques appliquées aux cellules, tissus embryonnaires et tissus tumoraux dans la régulation de l'expression de gènes du développement précoce de l'embryon de *Drosophila*, ou de la progression tumorale. Ces thèmes ont été et sont actuellement abordés par les membres du groupe *ex vivo* sur cellules en culture, ou *in vivo* sur embryon de *Drosophila* et explants d'intestin de souris. Sur système multicellulaire intégré, cette approche traite directement de l'interaction bilatérale génome - phénotype mécanique au cours de l'embryogenèse et de la progression tumorale.

II. Forces mécaniques motrices et régulatrices de la vésicularisation des membranes plasmiques, initiant le processus d'endocytose (C. Rauch, E. Farge)

Cette thématique n'est plus, actuellement, en cours d'étude au laboratoire. Il nous semble néanmoins toujours utile de la rappeler, compte tenu des résultats récents obtenus à l'aide d'approches génétiques obtenues sur la levure, par d'autres groupes étrangers convergents avec les résultats obtenus au laboratoire.

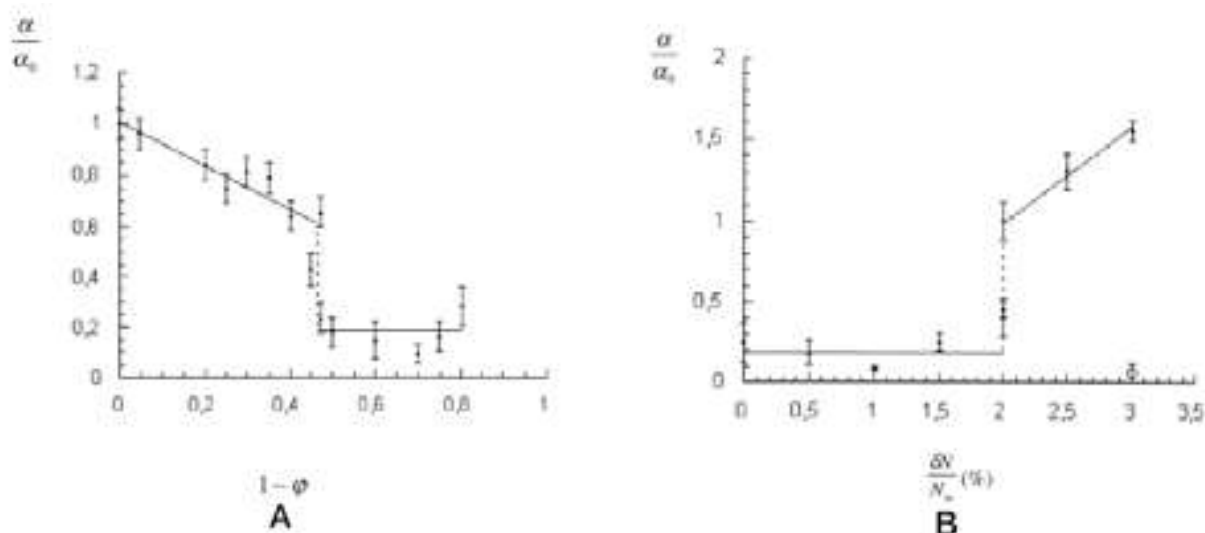


Fig.1 Une transition brutale d'inhibition de la dynamique d'endocytose $\langle \dot{V} \rangle_0$ est générée par l'application de contraintes mécaniques sur la membrane plasmique, via un gonflement osmotique par dilution Π du milieu isotonic extérieur (A). La transition inverse est observée sous contrainte hypo-osmotique, après stimulation de l'activité aminophospholipide translocase par l'accroissement $^{TM}N/N_0$ de concentration en son substrat spécifique PS. (B). C. Rauch and E. Farge, *Bioph.J.*, 2000.

La nature des forces à l'origine des processus de vésicularisation des membranes plasmiques reste depuis longtemps une question ouverte de la biologie cellulaire. Plusieurs grands types de mécanismes sont généralement avancés. L'un d'eux relève des forces de courbure locales qui seraient développées par la polymérisation de la clathrine sur la surface cytosolique de la membrane plasmique, entraînant la courbure de la membrane associée (K. Takei et al., *Cell* 94 :131, 1998). Une autre hypothèse repose sur la possibilité que les propriétés *épigénétiques* remarquables d'élasticité de la membrane soient à l'origine des forces motrices de courbure et de vésicularisation (M. Sheetz and S. Singer, *PNAS* 71:4457,1974). **En particulier, que l'activité ubiquitaire de pompage transmembranaire de phospholipides « Flippase » soit susceptible d'engendrer la force élastique de courbure nécessaire à la vésicularisation des membranes plasmiques en cellules vivantes, par induction d'une différence de surface entre les deux feuilletés couplés et élastiques que constitue toute membrane biologique** (E. Farge and P. Devaux, *Bioph. J.* 61 :347, 1992).

Dans le cadre de cette dernière hypothèse de travail, et dans la continuité des travaux initiés postérieurement à l'Institut Pasteur en collaboration avec Alice Dautry-Varsat (E. Farge et al., *Am. J. Physiol.* 276 :725, 1999), l'activité d'endocytose en phase fluide de cellules K562 a en effet été accéléré d'un facteur 2 à 4 en réponse à une stimulation de l'activité « Flippase » par augmentation de la concentration membranaire de son substrat spécifique, la Phosphatidylserine. De plus, nous avons observé que cette activation permet de contrebalancer les forces mécaniques d'inhibition de l'endocytose par gonflement osmotique de la cellule - selon un processus de transition de retour à l'endocytose brutal et du premier ordre (Fig.1), quantitativement prédit par le modèle théorique décrivant la nature des forces élastiques de courbure membranaires développées par l'activité « Flippase » (C. Rauch and E. Farge, *Bioph. J.* 78 :3036, 2000). Des travaux plus récents ont permis d'étayer ces résultats de façon indépendante, par un « screen » génétique dans la levure, lequel a abouti à l'observation selon laquelle les mutants de la « Flippase » sont totalement déficients en création de vésicules d'endocytose, mais aussi d'exocytose (C. Chen et al., *JCB* 147 :1223, 1999 ; T. Pomorski et al, *Mol Biol Cell* 14 : 1240, 2003, Futura et al., *Mol Biol Cell* 18: 295, 2007). Enfin ce mécanisme a de plus permis de comprendre l'une des caractéristiques de la maladie de Tangier (une dynamique d'endocytose anormalement élevée), laquelle a été reliée génétiquement à la mutation du transporteur de PS inverse du feuillet interne sur le feuillet externe ABCA1 (Zha et al, *JCB* 42 :39476, 2001).

III. Modulation mécanique de l'activité de transcription régulant la transdifférentiation cellulaire myoblaste/ostéoblaste, par inhibition mécanique de l'endocytose du morphogène BMP2 (C. Rauch, A-C. Brunet, E. Farge)

Une approche se situant à la frontière entre les deux thématiques du groupe a consisté à rechercher une voie particulière de « transduction mécano-transcriptionnelle » du signal, basée sur la modulation épigénétique de nature mécanique du processus cellulaire d'endocytose d'un morphogène impliqué dans le développement embryonnaire précoce de la *Drosophile*.

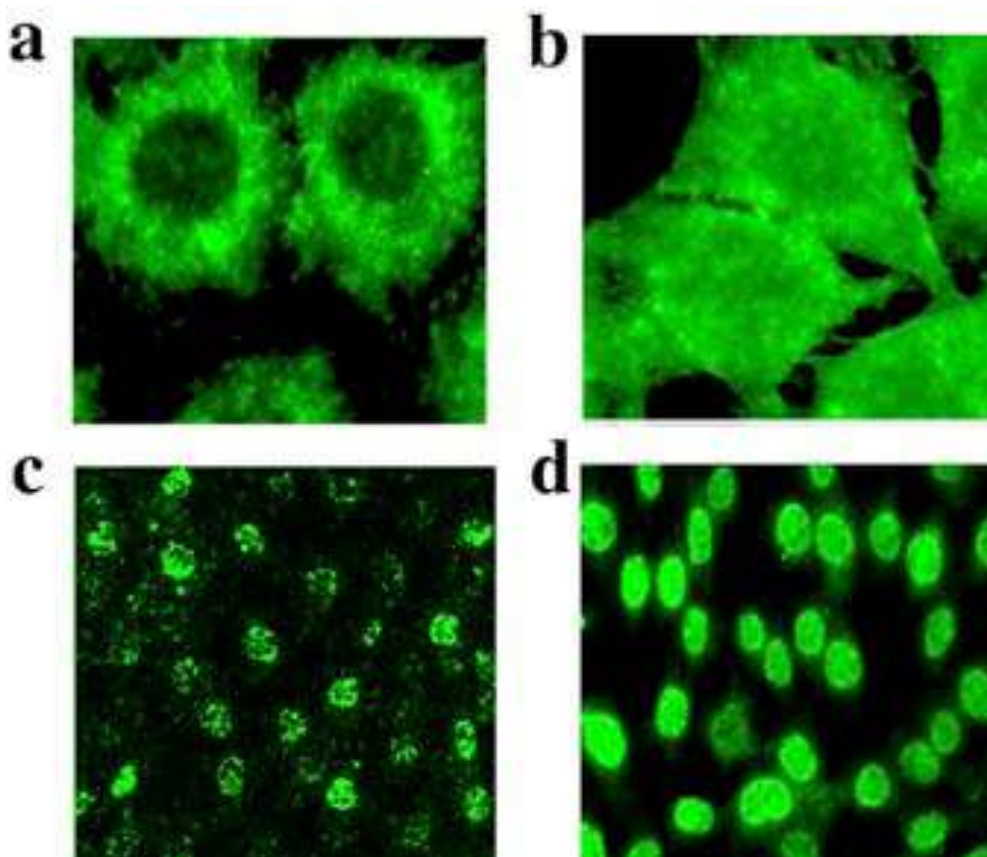


Fig.2 **a.** Internalisation en cytoplasme de BMP2 après 10 min d'endocytose. **b.** Blocage de BMP2 en membrane plasmique par inhibition mécanique de l'endocytose par contrainte hypo-osmotique, à 10 min. **c.** Expression BMP2-dépendante de JunB, sans contrainte hypo-osmotique après 30 min d'incubation en BMP2, dans les cellules C2C12 myoblastiques de souris. **d.** Expression de JunB en présence de BMP2, avec contrainte hypoosmotique bloquant mécaniquement le processus d'endocytose de BMP2, après 30 min d'incubation en BMP2.

L'étude a concerné l'inhibition par voie mécanique de l'endocytose de la protéine BMP2, protéine qui induit la transdifférentiation myoblaste-ostéoblaste dans les cellules myoblastiques de souris. Cette protéine est l'homologue du morphogène Dpp, qui induit la différenciation dorsale des tissus de l'embryon de *Drosophile*. Nous avons observé que l'altération de l'endocytose de BMP2 induit une forte amplification de la différenciation ostéoblastique. Cet effet implique une amplification de la signalisation, due au blocage de l'endocytose du complexe BMP2 couplé à son récepteur membranaire, empêchant ainsi le découplage du complexe dans les compartiments acides de la cellule, et donc l'inhibition de l'activation de la voie. Ce qui se traduit par la translocation nucléaire accélérée du facteur de transcription associé Smad1, qui, à son tour, amplifie la transcription des gènes JunB (inhibant la différenciation myoblastique), de l'Ostéopontine et de l'ALP (gènes de différenciation ostéoblastique), ainsi que la répression du gène Myogénine (gène de différenciation myoblastique), (Rauch et al., *Am. J. Physiol.*, 283 :235, 2002).

L'une des grandes questions ouvertes de la mécano-transcription est la dissection de la voie de transduction du signal complète impliquée dans le processus. L'autre question posée est celle de la spécificité de la réponse, dans un tissu où l'application des déformations endogènes peut se trouver être relativement peu précisément localisé. Ce résultat a permis d'apporter des éléments de réponse à ces deux questions, en montrant un mécanisme moléculaire sous-jacent complet, du capteur (la membrane) à la transcription (les gènes de trans-différentiation). Lequel pourrait *in vivo* être spécifique de tissus exprimant un morphogène donné (tel que BMP2). Ce mécanisme pourrait, parmi d'autres, permettre de comprendre la nature de la corrélation entre contraintes *épigénétiques* de nature mécanique et transcription de gènes utilisés par ailleurs dans le contrôle du développement.

IV. Mécano-sensibilité de l'expression des gènes du développement précoce de l'embryon de *Drosophile*

(N. Desprat, W. Suppato, E. Brouzés, P-A Pouille, P. Ahmadi, A.C. Brunet, E. Beaurepaire, E. Farge)

Au cours de l'embryogenèse, le développement de la forme géométrique de l'embryon est contrôlé par une séquence de mouvements morphogénétiques actifs, lesquels sont placés sous le contrôle étroit du plan d'instruction des gènes du développement. Des contraintes et déformations mécaniques, inhérentes à ces changements de forme actifs, s'exercent alors sur les cellules de l'embryon. Ces contraintes influencent-elles l'expression de certains gènes du développement ? Existe-t-il des gènes du développement dont l'expression soit « mécano-sensible » ? C'est à cette question qu'est consacré aujourd'hui l'activité du groupe.

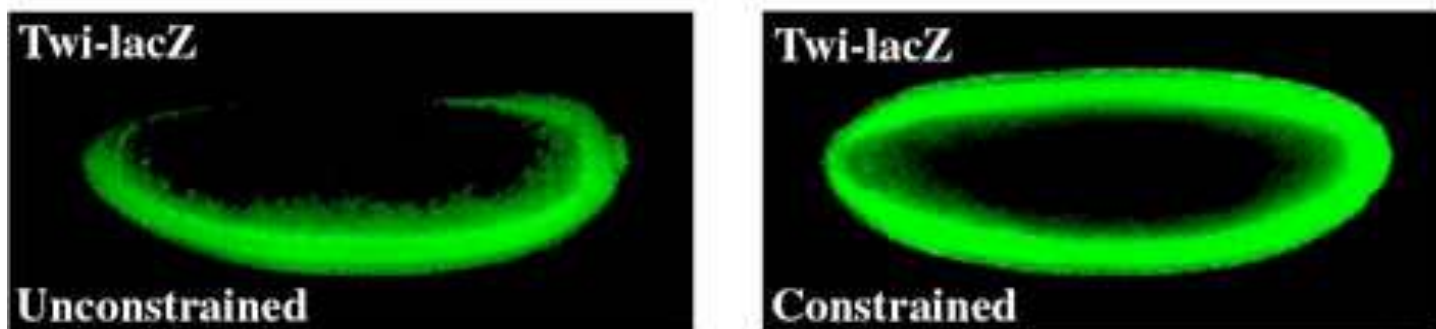


Fig.3 : A titre d'exemple, le gène *twist* (marquage de fluorescence de Twi-lacZ par FDG-C₁₂ sur la partie ventrale de l'embryon) est un des gènes dont la transcription est profondément modifiée par une expression ectopique en réponse à l'application de déformations globales sur l'embryon de *Drosophile*.

IV.1 Gènes mécano-sensibles

Le modèle choisi est celui de la *Drosophile* dont les gènes de développement sont bien connus aux stades précoces. Pour cela, le groupe a poursuivi jusqu'à présent deux pistes distinctes. La première phase du projet a été la recherche de gènes du développement dont le motif d'expression est profondément modifié en réponse à l'application de contraintes et déformations mécaniques extérieures sur l'embryon. Cinq gènes du développement ont été identifiés comme mécano-sensibles, dont les gènes régulant la polarité dorso-ventrale de l'embryon, et en particulier le gène *twist* (Fig.3).

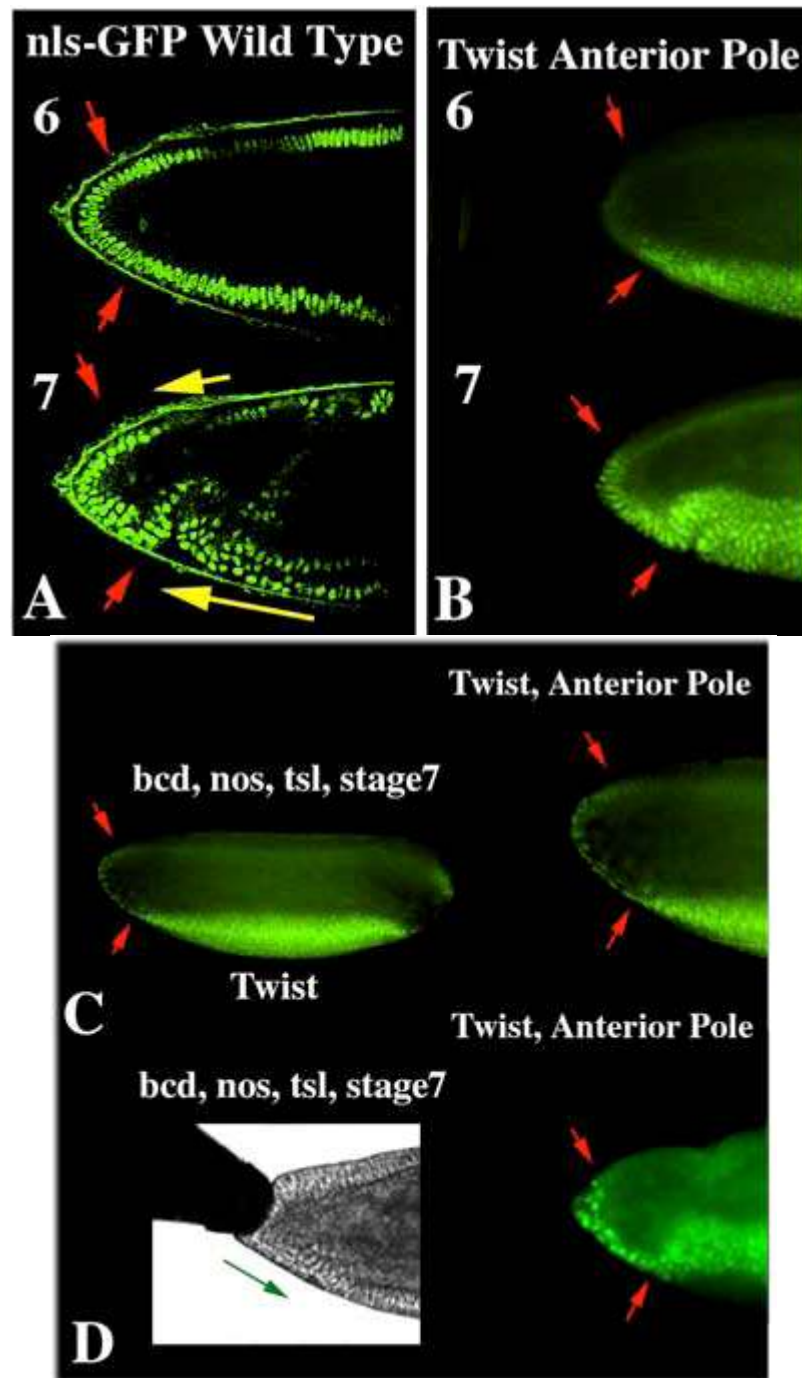


Fig.4 : **A** Les cellules stomodéales (flèches rouges) ne sont pas comprimées à stade 6, juste avant le démarrage du mouvement de convergence-extension induisant l'extension du mésoderme, mais sont comprimées à stade 7 par le mouvement de convergence-extension impliquant le mouvement antérieur des tissus dorsaux et ventraux (flèches jaunes). **B** Twist ne s'exprime que très faiblement à stade 6 dans les cellules stomodéales (flèches rouges). Twist s'exprime fortement dans les cellules stomodéales 10 minutes après l'initiation de leur compression, à stade 7. **C** Le mutant *bcd, nos, tsl*, qui ne développe strictement aucun mouvement d'extension, ne montre aucune compression des cellules stomodéales, et n'induit aucune expression forte de Twist dans ces cellules. **D** L'expression forte de Twist est rétablie après rétablissement de la déformation de compression des cellules antérieures dans le mutant, en utilisant une pointe micro-manipulée de 50 μ m.

IV.2 Implication de la mécano-sensibilité de Twist dans la régulation de l'embryogenèse précoce endogène

La seconde phase du projet a été l'identification de cellules particulièrement contraintes par les mouvements morphogénétiques endogènes de la gastrulation, susceptibles de subir la modulation de

l'expression de certains des gènes du développement mécano-sensibles, en réponse à leur déformation mécanique. **Il a en effet été montré que l'expression de *twist* est induite en réponse aux contraintes mécaniques endogènes dans les cellules stomodéales du pôle antérieur de l'embryon, dues au mouvement de convergence extension à la gastrulation (Fig. 4).** Cette expression mécaniquement induite pourrait participer au contrôle de la formation de l'intestin antérieur de l'embryon, puisque Twist est l'un des gènes nécessaires à sa formation à partir des cellules stomodéales (Farge, *Curr. Biol.* 2003, Brouzés et Farge, *Curr. Op. Gen. Dev.*, 2004).

Nous avons trouvé un élément clef du mécanisme moléculaire sous-jacent : la translocation nucléaire et l'activité transcriptionnelle de la bêta-caténine sont impliqués dans le processus de mécanotranscription de *twist* dans le cadre du mouvement artificiel, comme endogène (Farge, *Curr. Biol.* 2003).

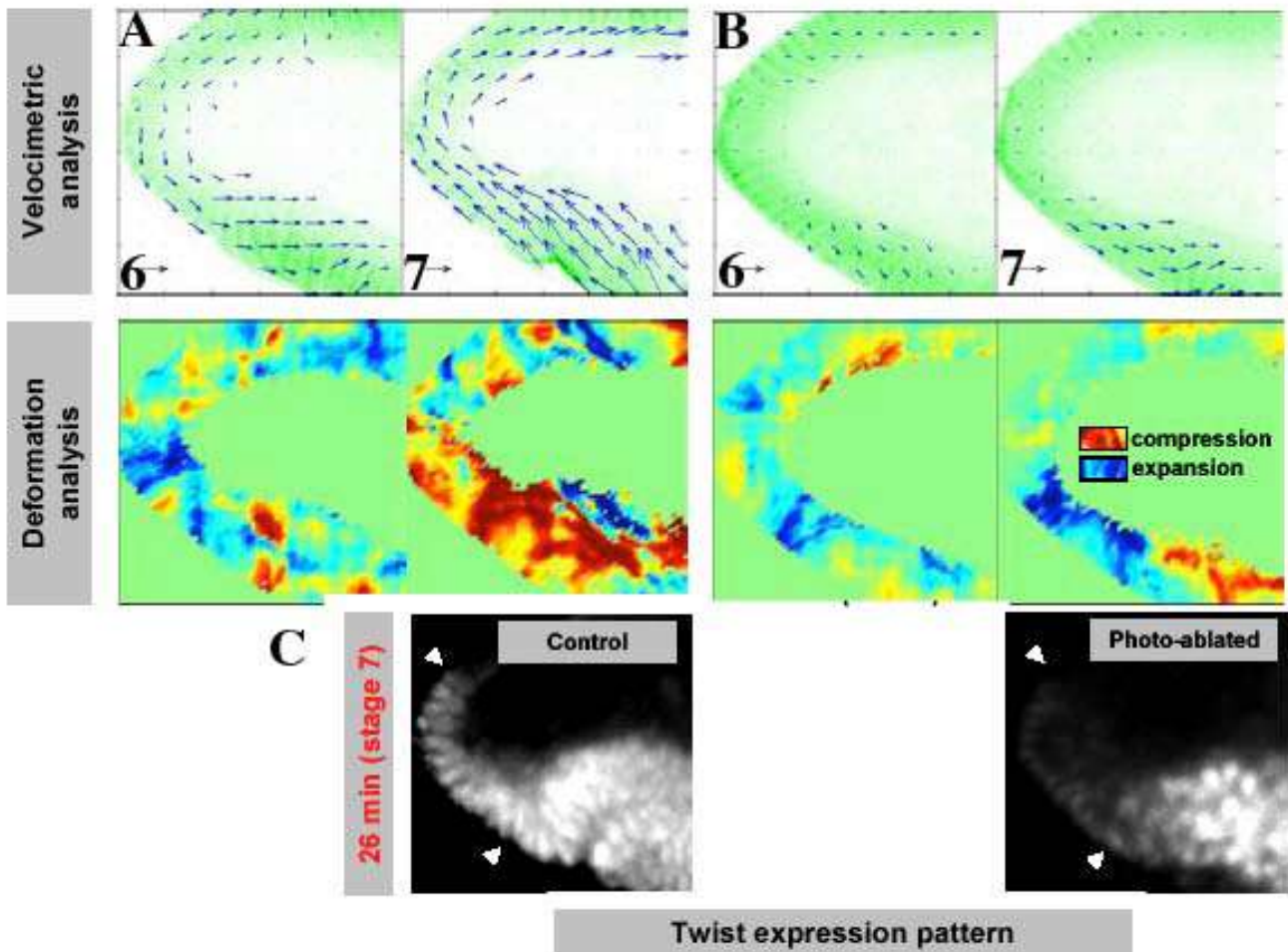


Fig.5: **A** Analyse dynamique du champ de vélocité des cellules stomodéales avant (stade 6) et pendant (stade 7) la première phase de l'extension du mésoderme, et champ de déformation associé (bleu : dilatation ; rouge : compression). **B** Même analyse dans un embryon photo-ablaté ayant pour effet l'inhibition des effets mécaniques de compression. **C** Pattern d'expression de Twist dans les cellules stomodéales durant la compression (stade 7) et au même stade dans un embryon photo-ablaté.

Une analyse fine de l'état de compression des cellules du pôle antérieur montre une bonne corrélation entre le motif de compression et celui d'expression de Twist au pôle antérieur (Fig. 5, Supatto et al, *PNAS*, 2005, col, B. Mouliia UEPF-INRA, Lusignan, E. Beaurepaire et J.L Martin, LOB Palaiseau).

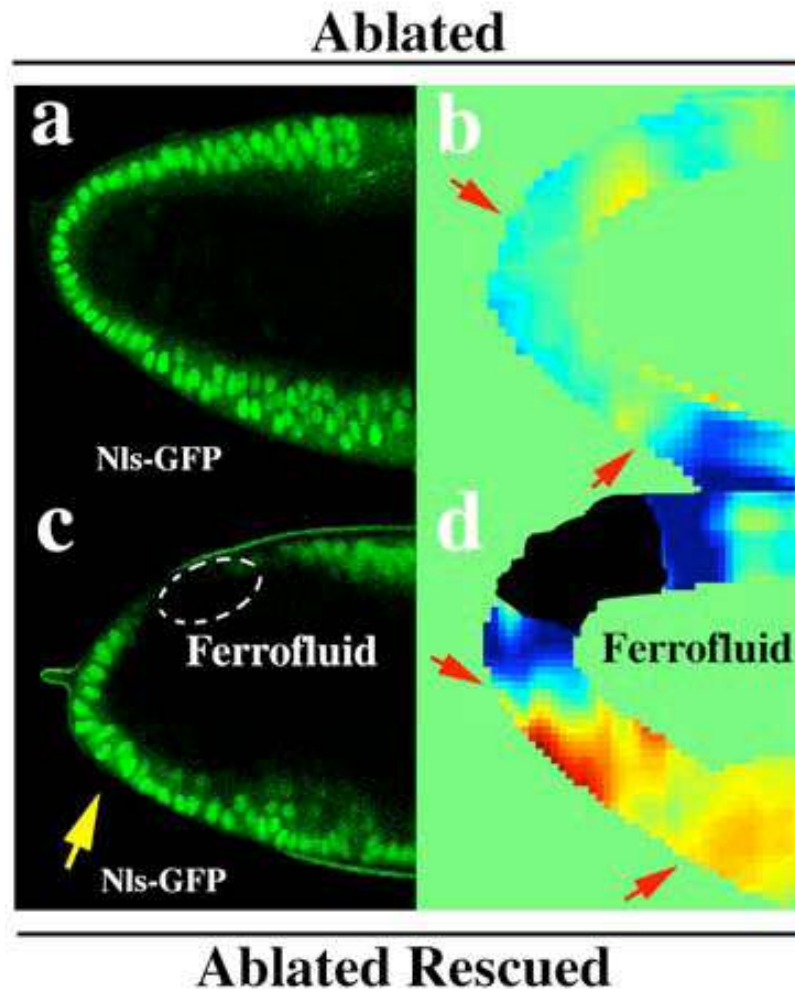


Fig.6: **(a,b)** Etat de compression nul dans l'embryon sauvage photo-ablaté au stade 7 de sa compression dans l'embryon non perturbé, analysé en PIV. **(c,d)** Rétablissement de la dynamique de compression endogène par manipulation magnétique des cellules injectées en ferrofluide, analysé en PIV. Le code couleur de déformation est le même que pour la Fig. 5 : la compression est rétablie avec la dynamique de compression endogène de la Figure 5A.

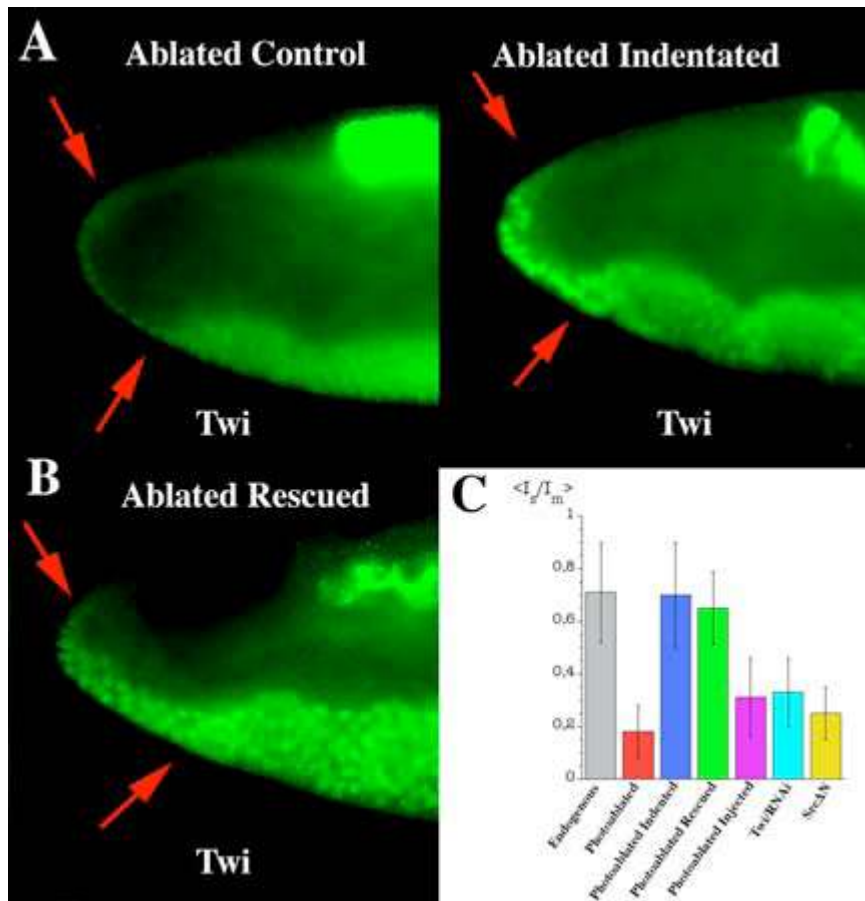


Fig.7: **A** Expression résiduelle de Twist dans les cellules stomodéales non comprimées de l'embryon sauvage photo-ablaté (gauche) et rétablissement de l'expression forte de Twist dans les cellules stomodéales par indentation à l'aide de la pointe micro-manipulée (droite). **B** Rétablissement de l'expression forte de Twist dans les cellules stomodéales re-comprimées par manipulation magnétique des cellules injectées en ferrofluide (masse noire antérieure dorsale). **C** Expression de Twist dans le stomodeum relativement au mésoderme à stade 7 dans l'embryon sauvage (Gris), ablaté (rouge), ablaté indenté (bleu) et ablaté rétabli par pince magnétique (vert). Le nombre d'embryons testés va de 20 à 40 en fonction des expériences réalisées.

Cela étant, l'expérience clef de la Figure 4D, qui montre un rétablissement mécanique de l'expression de Twist par rétablissement de la contrainte dans les cellules stomodéales, n'a pas été effectuées dans un contexte totalement physiologique.

En effet, l'embryon déficient en compressio du stomodeum est un triple mutant et non un embryon sauvage. De plus, la déformation appliquée est en ordre de grandeur la déformation subie par ces cellules, mais la dynamique de compression et la force appliquées ne sont pas physiologiques avec l'utilisation de la pointe. Nous avons donc mis au point une méthode permettant de contrôler la compression des cellules stomodéales de l'embryon sauvage avec une dynamique et une symétrie de compression mimant la compression endogène. Pour ce faire, nous avons injecté un ferro-fluide magnétique dans les cellules dorsales antérieures adjacentes au stomodeum dans l'embryon photo-ablaté. L'ablation inhibe la compression, et nous avons rétabli la compression en attirant les cellules magnétisées par l'injection, avec la dynamique observée *in vivo*, à l'aide d'une pince magnétique (Figure 6). Dans ce contexte nous observons un rétablissement de l'expression de Twist dans le stomodeum (Figure 7). La démonstration de l'induction mécanique de Twist a donc été finalisée dans les conditions les plus proches des conditions physiologiques normales (*N. Desprat et al., Dev Cell, 2008*). Par ailleurs, nous avons montré qu'un défaut d'expression de Twist dans les cellules stomodéales induit par TwiRNAi, identique au défaut d'expression de Twist sans signalisation mécanique (dans l'embryon photo-ablaté), provoque un défaut vital de différenciation des cellules de l'intestin antérieur qui dérivent des cellules stomodéales - défaut d'expression de Dve accompagné d'une léthalité larvaire à 80% (*N. Desprat et al., Dev Cell 2008*). Ce résultat indique que le signal

mécanique inducteur de la forte expression de Twist dans le stomodeum est nécessaire au développement fonctionnel correct de l'intestin antérieur de l'embryon.

En conclusion, l'une des fonctions vitales de l'induction mécanique de Twist dans les cellules stomodéales est la différenciation correcte des cellules de l'intestin antérieur qui en dérivent. Enfin, nous avons de plus trouvé que le mécanisme moléculaire sous-jacent au processus de mécano-transduction est dans ce cas le re-largage de la bêta-caténine des jonctions dans le cytoplasme puis le noyau en réponse au stress mécanique, donnant lieu à l'expression du gène cible twist. Ce processus s'effectue selon un mécanisme src42A dépendent, une molécule connue pour réguler l'interaction de la bêta-caténine avec la Ecadherine.

V. INDUCTION MECANIQUE DE L'EXPRESSION DE GENES DU DEVELOPPEMENT TUMORAL DANS LES TISSUS DU COLON AU STADE PRE-TUMORAL (J. Whitehead, D. Vignjevic, C. Fütterer, E. Beaurepaire, S. Robine, E. Farge).

Du fait de l'altération de la voie wnt/bétacaténine à l'origine de 80% des cancers du colon d'origine génétique, nous avons posé la question d'une possible implication des contraintes mécaniques associées soit au transit intestinal, soit à la croissance tumorale elle-même, dans l'expression des gènes cibles de la bêta-caténine Twist-1 (impliqués dans la perte d'adhésion et l'invasivité) et de c-Myc (impliqué dans la division cellulaire).

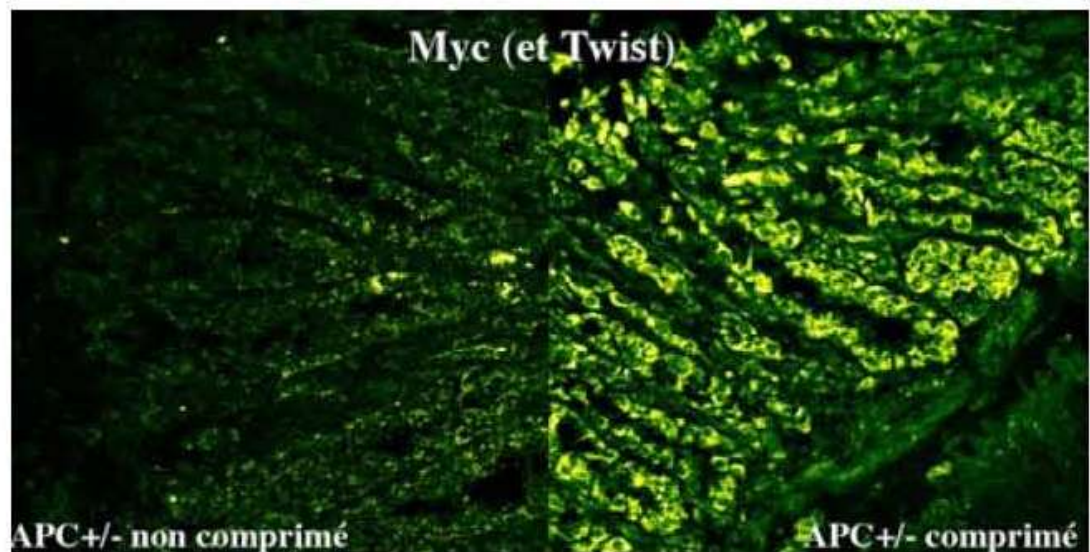


Fig.8: Expression résiduelle de Twist dans un tissu pré-tumoral non comprimé APC+/- (gauche), avec une forte expression de Twist dans un tissu APC+/- comprimé (droite).

Nous avons trouvé que la bêta-caténine se redistribue des jonctions dans le noyau en réponse à la contrainte, donnant lieu à l'expression de Twist-1 et de c-Myc dans le tissu pré-tumoral muté pour une copie d'APC (APC+/-), mais pas dans le WT, et ce selon un processus src-familly kinase dependent (Whitehead et al, *HFSPJ* 2008, Fig. 8). Nous proposons que le manque d'une copie d'APC soit suffisant pour ne pas permettre l'envoi en voie de dégradation de l'ensemble du pool de bêta-caténine relargué des jonctions dans le cytoplasme en réponse au stress mécanique, dont la partie non dégradée entre dans le noyau et transcrit les gènes initiant le processus de progression tumorale. Nous proposons que les contraintes mécaniques associées au transit intestinal puissent augmenter la probabilité de déclencher le processus tumoral dans un tissu APC+/- rendu sensible aux contraintes mécaniques. Ou encore que les tissus APC+/- entourant une tumeur en croissance APC-/- répondent aux contraintes mécaniques de la croissance par l'expression de ces mêmes gènes et favorisent la croissance tumorale et l'invasivité.

VI. SIMULATION HYDRODYNAMIQUE DE LA GASTRULATION DE L'EMBRYON DE DROSOPHILE . (Philippe-Alexandre Pouille and Emmanuel Farge)

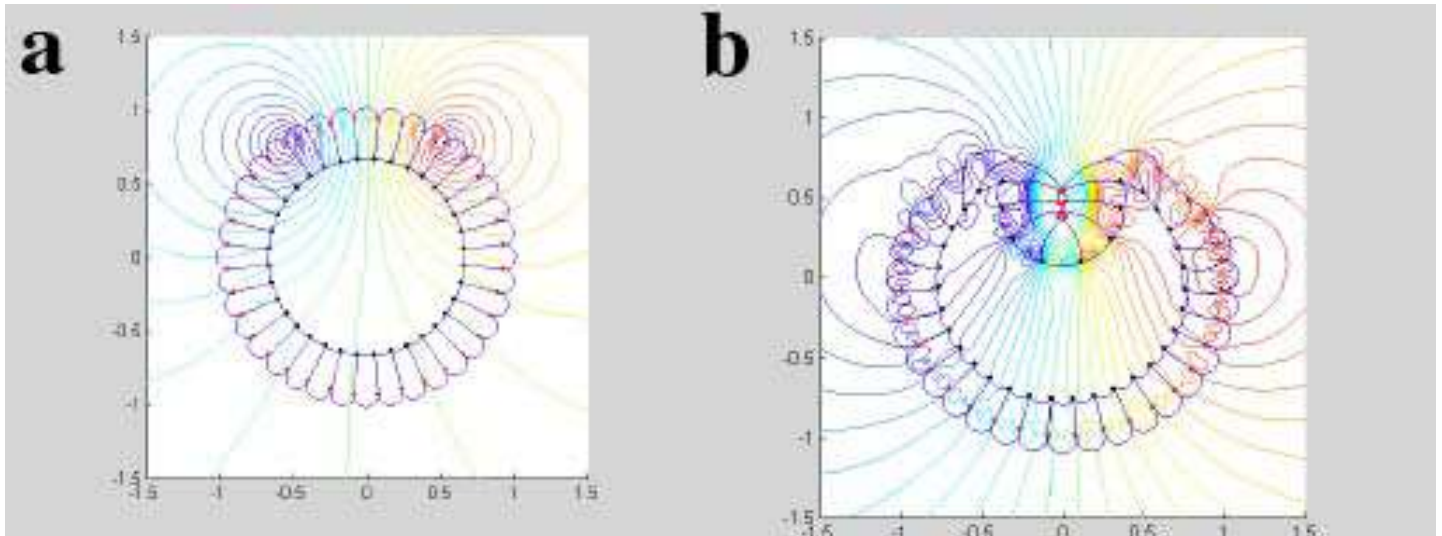


Fig. 9 : Simulation de l'invagination d'un embryon multi-cellulaire en réponse à l'accroissement de tension membranaire apicale du mésoderme Myo-II dépendent généré par la voie de signalisation Dorsal/Twist/Snail.

Nous avons développé une simulation de l'invagination du mésoderme qui n'est pas basée sur les méthodes classiques d'éléments finis (qui considèrent le tissu comme un milieu continu), mais plutôt décrit le tissu comme une structure multi-cellulaire composée de membranes élastiques, de jonctions et de composants cytosqueletiques sub-cellulaires. Nous avons trouvé que la simulation reproduit fidèlement tous les mouvements multi-cellulaires, cellulaires et sub-cellulaires observés dans la littérature en réponse à un simple événement génétiquement contrôlé : l'accroissement de tension de surface apicale des cellules du mésoderme (associé au contrôle Twis/Snail dépendent de la redistribution apicale de la Myosine-II). Nous suggérons donc qu'il est possible que ce seul processus actif soit à l'origine de l'invagination, tous les autres mouvements observés en étant la conséquence passive.

VII. CONTEXTE INTERNATIONAL

Le concept introduit par le groupe, initialement inédit à l'échelle internationale (voir commentaire de l'article dans *News & Views*, IC Scott and DV Stainer, 425 :461, *Nature*), est aujourd'hui utilisé par différents groupes en embryogenèse (i.e P. Rorth, EMBL). L'activation mécanique de l'activité transcriptionnelle bêta-caténine dépendante a été depuis confirmée sur ostéoblastes par d'autres équipes (Norvell *et al*, *Calc. Tiss.* 75 : 396, 2004, Hens *et al*, 20 :1103, 2004, *J. Bone Min. Res*). Le concept permet de plus proposer que les déformations mécaniques des tissus puissent servir de support à des interactions génétiques rapides et à longues portées, entre des domaines cellulaires distants et non-adjacents. (E. Brouzés and E. Farge, *Curr. Op. Gene Dev.*, 2004). Nos travaux continuent à être commentés dans les meilleurs revues internationales (B. Purnell, *Science*, 2008, A. Ainsworth, *Nature*, 2008, Wozniac and Chen, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009).

VIII. PERSPECTIVES

Embryogenèse. Nous testons actuellement l'existence de processus homologues d'induction mécanique dans le développement embryonnaire de zebrafish, dans le cadre d'une collaboration HFSP avec Lilianna Solnica-Krezel (US, Vanderbilt), avec pour objectif de tester la possible conservation de ces processus dans les vertébrés et les invertébrés (Laurent Henry Post-doc).

Progression Tumorale.

Nous sommes en train de rechercher les éléments de la voie de transduction du signal qui activent le relargage de la bêta-caténine des jonctions, dans le but à la fois de trouver le capteur mécanique moléculaire primaire, et les drogues inhibant ces effets. Nous sommes dans le même temps en train de chercher l'existence d'effets similaires dans le foie (collaboration Chantal Housset, Hôpital Saint-Antoine).

IX- Publications and conferences. *Publications des 5 dernières années*

“Tissue Deformation Modulates Twist Expression to Determine Anterior Midgut Differentiation in *Drosophila* Embryos”, **Nicolas Desprat, Willy Supatto, Philippe-Alexandre Pouille, Emmanuel Beaurepaire, and Emmanuel Farge**, *Developmental Cell*, 15, 470-477 (2008).

"Mechanical factors activate beta-catenin independent oncogene expression in APC1638N/+ mouse colon", **Joanne Whitehead, Danijela Vignjevic, Claus Fütterer, Emmanuel Beaurepaire, Sylvie Robine & Emmanuel Farge**, *HSF PJ*, 2, 286- 294, (2008).

« Hydrodynamic simulation of multi-cellular embryo invagination ». **Pouille, P.A and E.Farge**, *Physical Biology*, 10;5(1):15005 (2008).

“Cooperation of polarized cell intercalations drives convergence and extension of presomitic mesoderm during zebrafish gastrulation”. **Yin, C., Kiskowski, M, Pouille, P.A., Farge, E. and Solnica-Krezel, L. J. Cell Biol**, 14;180(1):221, (2008).

« In search of the Molecular Mechano-Transducers of the Cell », **Nicolas Desprat and Emmanuel Farge**, *Medecine Science* 23:583-5, (2007).

“*In vivo* modulation of morphogenetic movements in *Drosophila* embryos with femtosecond laser pulses.”, **W. Supatto, E. Brouzés, J.L. Martin, E. Farge and E. Beaurepaire.**, *PNAS*, 102:1047-1052, (2005).

“Interplay of Mechanical Deformation and Patterned Gene Expression in Developing Embryos”, **Brouzés, E., and Farge, E.** *Current Opinion in Genetics and Development*, 4:367-374, (2004).

“Mechanical Induction of Twist in the *Drosophila* Fore-Gut/Stomodaeal Primordium” **E.Farge**, *Current Biology*, 13:1365-1377, (2003).

Conferences Invité

Mars 2008, « American Physical Society meeting », invited conference, New Orleans Marsh, US, E. Farge.

July 2008, “European Conference on Mathematical and Theoretical Biology" (Edinburgh, 29th June - 4th July, 2008), Pattern Formation and Mechanics in Developmental Biology, invited conference, UK, E. Farge.

July 2008 “Cell Biology of *Drosophila* Development Workshop”, invited conference, Caldes de Malavella, Spain, E. Farge.

July 2008 « Geometry and Mechanics of Growth in Biological Systems », Summer School of Cargèse, E. Farge.

Novembre 2008 “3rd MPG-CNRS joint workshop in Systems Biology, invited conference Grenoble, France, E. Farge.

Conferences

August 2008, Soft Matter Phsyic Workshop, Cargèse, France, P-A Pouille

Marsh 2008, Conference ADIC Jeunes chercheurs Institut Curie, P-A Pouille

Posters

February 2008 Wnt/ β -catenin signaling in development & disease, Keystone, USA; J. Whitehead

August 2008 UICC World Cancer Congress Geneva, Switzerland; J. Whitehead

November 2008 CNRS-MPG Systems Biology Workshop Grenoble, France, J. Whitehead

Collaborations

- Third harmonic optics in embryogenesis. Emmanuel Beaurepaire, LOB, Polytechnique, France
- Simulations of morphogenetic movements *in silico*, Denis Aubry, Ecole Centrale Paris, France.
- Mechanical induction in Cancérogenèse : Sylvie Robine, Institut Curie, Paris, France, K. Fütterer (Jülich, Allemagne) et Chantal Housset Hôpital St Antoine, France.
- Generalisation of mechanical induction concepts in embryogenesis: Bénédicte Sanson (Cambridge,UK), Lilianna Solnica-Krezel (Vanderbilt-Nashville, US) and Thierry Lepage (CNRS,Villefranche).

Vers la morphogenèse

Extrait du Chapitre XII du livre de Pierre PELCE

THEORIES DES FORMES DE CROISSANCE

(CNRS éditions -EDP Sciences)

XIII UNE CERTAINE UNIVERSALITE

On peut réunir les formes de croissance présentées dans le livre en une classe, la *dynamique de fronts courbés* (Pelcé 1986), ou *fingered growth* (Kessler *et al.* 1988). Elles ne constituent qu'une classe des formes de croissance existant dans la nature, mais qui est sans doute la plus intéressante par la richesse de leurs formes. Ces formes, ornementées, résultent d'instabilités associant en général un phénomène de transport et une dynamique interfaciale, comme l'illustre le tableau ci-après.

Transport Dynamique Interfaciale	Écoulement	Diffusion	Électrodifusion
Tension superficielle	Digitations visqueuses	Dendrites	
Réaction-Diffusion	Flammes	Dépôts électrolytiques	

Ainsi, les digitations visqueuses résultent d'une dynamique impliquant un écoulement et la tension superficielle. Les dendrites se situent à l'intersection de la diffusion et de la tension superficielle, les flammes entre écoulement, réaction et diffusion. Les dépôts électrolytiques présentent une complexité plus grande, qui se constate par la diversité des formes qu'ils adoptent. Résultant d'un peu toutes les dynamiques des formes de croissance précédentes, ils sont situés au centre du tableau ci-dessus.

Il est intéressant de noter que chacun des problèmes (formes stationnaires, vitesse de croissance, stabilité, branchement secondaire), qui se posait de façon naturelle dans chacun des domaines, a été résolu sur l'une d'entre elles, puis transposé sur les autres. Ainsi, le problème de forme et de vitesse de croissance a été résolu dans le domaine des digitations visqueuses, car le potentiel des vitesses Φ qui modèle la forme satisfait une équation très simple, l'équation de Laplace. Le même problème se posait de façon aussi claire pour la croissance dendritique, mais de façon techniquement plus difficile, avec le rôle du facteur d'anisotropie sur la sélection. La stabilité d'une forme courbée a été raisonnablement comprise pour les flammes, où elle apparaissait de façon paradoxale. Il est donc apparu comme essentiel d'étudier toutes ces formes à la fois.

Si l'on revient maintenant à la morphogenèse proprement dite, et donc à la croissance de formes biologiques, avant de commencer notre étude, il semble naturel de se demander si une classe de formes analogues existe dans la nature, afin que la transposition des problèmes posés sur l'une de ces formes puisse permettre d'en résoudre d'autres. Dans le monde des cellules végétales, les biologistes distinguent deux types de croissance: la croissance diffuse (*diffuse growth*), et la croissance par les pointes (*tip growth*). Le premier concerne plutôt les organismes multicellulaires, à savoir la croissance de cellules dans un tissu. C'est le mode de croissance le plus simple, par lequel les dimensions de la cellule s'accroissent de façon proportionnelle, en raison de leurs inhomogénéités initiales. Le second concerne plutôt des cellules uniques, telles que des algues unicellulaires, des champignons filamenteux, ou des neurones qui ont la propriété de croître à la pointe de dômes ou de cônes de croissance, et donnent à la cellule une morphologie tubulaire ou dendritique (Heath 1990). Ce mode de croissance est d'autant plus en rapport avec la matière traitée dans ce livre, que la forme de ces cellules est largement influencée par les conditions du milieu

extérieur, en particulier par la présence de champ électrique, de gradients de différentes substances, et même d'écoulements. En suivant la méthode utilisée ici, il apparaît nécessaire de focaliser l'étude sur quelques cellules typiques, pour lesquelles de nombreux résultats expérimentaux sont déjà obtenus, et de poser quelques questions claires, pouvant être résolues à partir de l'une de ces formes. Notons cependant que *fingered growth*, n'est pas tout à fait *tip growth*, et il se pourrait bien que cette subtile différence d'appellation révèle quelque importante différence entre la croissance de la forme inanimée et vivante.

XII2 CROISSANCE PAR LES POINTES

L'organisme le plus représentatif de cette classe est certainement l'oeuf de *Fucus*, algue brune très répandue sur les côtes rocheuses de l'hémisphère nord. L'oeuf non fécondé est une cellule très isotrope, sans axe de développement visible. Après fécondation, une série d'événements conduisent à une polarisation de la cellule qui se manifeste finalement par la germination d'un rhizoïde, donnant à la cellule une forme de poire assez caractéristique (Kropf 1992). Quelques minutes après fécondation, le potentiel de membrane, de l'ordre de - 20 mV, croît pendant quelques minutes jusqu'à une valeur voisine de 0 mV, puis décroît sur l'échelle de temps de quelques heures, pour se stabiliser à une valeur de l'ordre de - 80 mV, qui dépend en fait de la concentration externe en potassium (Bentrop 1970, Weisenseel and Jaffe 1972, Taylor and Brownlee 1993). A peu près quatre heures après fécondation, une boucle de courant ionique apparaît dans le milieu extracellulaire, les charges positives entrant dans le lieu de formation du futur rhizoïde. L'intensité du courant électrique associé, tout d'abord faible de l'ordre de $0,05 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ s'accroît pour se stabiliser à $1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ (Jaffe *et al.* 1974). La mesure d'un courant d'aussi faible intensité a pu être réalisée par une électrode vibrante (Jaffe and Nucitelli 1974), avec une résolution spatiale de $30 \mu\text{m}$, de l'ordre de la taille de la cellule. L'axe ainsi formé est tout d'abord labile, c'est-à-dire de direction variable, puis il est fixé par le cytosquelette. Quelques heures plus tard, la germination commence. La croissance de la cellule a lieu alors essentiellement à la pointe du rhizoïde, où, en particulier, une concentration plus forte en calcium intracellulaire (Berger and Brownlee 1993), et un pH plus acide (Gibbon and Kropf 1994) sont mis en évidence. En l'absence de tout gradient externe, l'axe de croissance est déterminé par le lieu de la fécondation.

Lorsqu'un gradient externe est appliqué (flux lumineux, gradients de Ca^{2+} , K^+ , potentiel, écoulement), l'axe de croissance s'aligne selon le gradient. Il en résulte un effet de groupe, où différentes cellules assez rapprochées influencent la direction de leur axe de croissance (Bentrop and Jaffe 1968).

Comme les tubes de Pollen, certains champignons filamenteux tels que *Neuraspura crassa* ou *Achlya bisexualis* développent de longs tubes de diamètre de l'ordre de $30 \mu\text{m}$ qui croissent à une vitesse de 1 à $10 \mu\text{m}/\text{min}$. Dans ce cas aussi, l'activité de croissance a lieu essentiellement à la pointe de la cellule. Des vésicules, transportant différents types de protéines (cellulose, polysaccharides, canaux ioniques) sont synthétisées par l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique, situés à quelques centaines de microns en arrière de la pointe. Elles sont transportées vers la pointe par un mécanisme de nature encore incertaine (moteurs moléculaires, électrophorèse) et délivrent leur contenu à la membrane, dans une région d'extension très limitée au voisinage de la pointe. Là aussi, une grande boucle de courant est observée dans le milieu extracellulaire, essentiellement des protons, qui en général sort du flanc de la cellule et rentre à la pointe. Les caractéristiques du courant sont plutôt reproductibles d'une espèce à l'autre: c'est une intensité variant de $0,1$ à $10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, mesurée par électrode vibrante, qui est sensible à la présence d'autres substances telles que des acides aminés ou des sucres dans le milieu extracellulaire (Kropf *et al.* 1983, Kropf *et al.* 1984, Gow 1984). Une dépolarisation de la pointe mesurée par des électrodes extra et intra-cellulaires en résulte, de l'ordre de $200 \text{mV}/\text{cm}$ (Slayman and Slayman 1962, Kropf 1986).

Ces cellules ont la propriété de chemotropisme avec certaines substances. Lorsqu'une source d'acide aminé est appliquée à quelques rayons de courbure de la pointe d'une hyphes d'*Achlya bisexualis*, sur le côté, la pointe de la cellule dévie sa trajectoire pour aligner son axe de croissance dans l'axe du gradient appliqué (Schreurs *et al.* 1989). Ces formes tubulaires maintiennent souvent un gradient de Ca^{2+} interne, la concentration de Ca^{2+} étant plus élevée à la pointe (Reiss and Herth 1979), et parfois un gradient de pH (Bachewich and Heath 1997, Robson *et al.* 1996). La forme de certaines de ces cellules est très sensible à la température du milieu. Par exemple, le mutant cot-1 de *Neurospora crassa* transféré de 25 à 37°C accroît le nombre de ses branches secondaires d'un ordre de grandeur (Trinci 1979).

Les neurones sont, avec les cellules gliales et les cellules de Schwann, des cellules animales qui croissent par le mécanisme de croissance par les pointes. Déposés à l'état embryonnaire dans un milieu de culture, ils ont, au début de la croissance, l'apparence d'un oeuf sur le plat: une membrane aplatie sur le substrat, avec une protubérance vers le centre, le noyau cellulaire. Après 30 min., les premières neurites se développent, au début de morphologies voisines. Après un jour, l'une des neurites se distingue par sa croissance plus rapide et, finalement, devient l'axone. Après quelques jours, le neurone est essentiellement formé d'un arbre dendritique, avec des ramifications plus ou moins

denses selon les neurones considérés, et d'un axone, de dimensions plus grandes, structurellement différent des dendrites, essentiellement par la présence de microtubules (Lafont *et al.* 1993). Sur une même lamelle, dont les conditions d'uniformité ont été soigneusement vérifiées, les neurones ont des formes variables, caractérisées par le nombre de leurs neurites et la longueur relative de l'axone par rapport aux neurites. Ces caractéristiques morphologiques dépendent de façon importante de la présence ou de l'absence de molécules d'adhésion déposées sur la lamelle, comme la laminine ou la fibronectine (Chamak et Prochiantz 1989). De façon très reproductible, le nombre de neurites s'accroît, et la longueur relative de l'axone par rapport aux neurites décroît de façon régulière lorsque l'adhésion du substrat, par exemple caractérisée par la concentration en molécules d'adhésion, est de plus en plus grande (Bohin et Ternaux 1998). Comme pour les champignons évoqués plus haut, certains neurones ont la propriété de chemotropisme avec certains neurotransmetteurs comme l'acétylcholine et le glutamate (Zheng *et al.* 1994, Zheng *et al.* 1996). Par exemple, lorsqu'une source d'acétylcholine (ACh) est appliquée à quelque distance du cône de croissance d'un axone de motoneurone de Xénope, le cône de croissance dévie vers le lieu où la concentration d'ACh est la plus élevée. Dans une autre expérience, l'élévation de concentration d'ACh a un rôle inhibiteur sur la croissance des neurites (Lipton and Kater 1989). Dans d'autres expériences, il est montré que certains motoneurones libèrent de l'ACh (Young and Poo 1983). Ainsi, si un cône de croissance libère de l'ACh, il peut inhiber la croissance de neurites voisines (Layer 1990). Il y a alors possibilité d'interaction autocrine, par laquelle la forme de la cellule interagit avec elle-même, un peu comme les dendrites cristallines décrites dans les chapitres précédents. Cette interaction est modulée par la présence d'acétylcholinesterase (AChE), ce qui est en général le cas *in vivo*, qui hydrolyse l'ACh. Le neurone s'enveloppe alors d'une couche d'ACh, dont l'épaisseur locale dépend de la concentration d'AChE (Limozin *et al.* 1997). La modulation de concentration membranaire d'ACh qui en résulte influence la croissance locale des neurites. Cette dynamique de croissance prend toute son importance dès lors qu'elle est associée à la libération d'ACh dans les fentes synaptiques, par le passage d'un potentiel d'action. Ces variations de concentration locale ne pourraient-elles pas créer un lien entre la perception de certains *stimuli* et une modification à plus long terme de la forme de certains neurones?

Comme les hyphes, la forme du neurone développé en culture dépend fortement de la température du milieu. Par exemple, un motoneurone de rat développe essentiellement un axone relativement court à 29°C, alors qu'à 37 °C, il génère un axone plus long entouré de quelques neurites primaires (Ternaux 1999, communication privée). Cette observation est à rapprocher de celle de Cancalon (1983), qui constate que la vitesse d'un cône de croissance s'accroît, comme une flamme, de façon exponentielle avec la température.