

**BULLETIN N° 263**  
**ACADÉMIE EUROPÉENNE INTERDISCIPLINAIRE**  
**DES SCIENCES**

**INTERDISCIPLINARY EUROPEAN ACADEMY OF SCIENCES**



**Lundi 9 Janvier 2023** (en format mixte présence-distance) :

**15h00 :**

**Conférence :**

**« *Des modèles climatiques aux évolutions environnementales :  
comment s'en saisir* »**

**Par le Pr. Hervé LE TREUT**

Membre de l'Académie des Sciences  
Professeur à Sorbonne Université et à l'École Polytechnique  
Ancien directeur de l'Institut Pierre-Simon Laplace (IPSL)

**Notre Prochaine séance aura lieu le lundi 06 Février 2023 de 15h00 à 17h00**  
**Salle Annexe Amphi Burg**  
**Institut Curie, 12 rue Lhomond – 75005 Paris**

Elle sera consacrée, à **15h précises**, à la conférence invitée :

**LA CONTRIBUTION PASTEURIENNE À L'HISTOIRE DES VACCINS**  
**THE PASTEURIAN CONTRIBUTION TO THE HISTORY OF VACCINES**

**Par le Pr. Maxime Schwartz**

Directeur de recherche CNRS  
Professeur à l'Institut Pasteur

# ACADÉMIE EUROPÉENNE INTERDISCIPLINAIRE DES SCIENCES

## INTERDISCIPLINARY EUROPEAN ACADEMY OF SCIENCES

**PRÉSIDENT** : Pr Victor MASTRANGELO  
**VICE-PRÉSIDENTE** : Dr Edith PERRIER  
**VICE PRÉSIDENT BELGIQUE**(Liège) : Pr Jean SCHMETS  
**VICE PRÉSIDENT ITALIE**(Rome) : Pr Ernesto DI MAURO  
**VICE PRÉSIDENT Grèce (Athènes)** : Pr Anastassios METAXAS

**SECÉTAIRE GENERAL** : Eric CHENIN  
**SECÉTAIRE GÉNÉRALE adjointe** : Irène HERPE-LITWIN  
**TRÉSORIÈRE GÉNÉRALE** : Françoise DUTHEIL

**MEMBRES CONSULTATIFS DU CA** :  
 Gilbert BELAUBRE  
 Michel GONDRAN

**PRÉSIDENT FONDATEUR** : Dr. Lucien LÉVY (†)  
**PRÉSIDENT D'HONNEUR** : Gilbert BELAUBRE

**CONSEILLERS SCIENTIFIQUES** :  
**SCIENCES DE LA MATIÈRE** : Pr. Gilles COHEN-TANNOUJJI  
**SCIENCES DE LA VIE ET BIOTECHNIQUES** : Pr Ernesto DI MAURO

**CONSEILLERS SPÉCIAUX** :  
**ÉDITION** : Pr Robert FRANCK  
**RELATIONS EUROPÉENNES** : Pr Jean SCHMETS  
**RELATIONS avec AX** : Gilbert BELAUBRE  
**RELATIONS VILLE DE PARIS et IDF** : Michel GONDRAN et Jean BERBINAU  
**MOYENS MULTIMÉDIA et UNIVERSITÉS** : Pr Victor MASTRANGELO et Éric CHENIN  
**RECRUTEMENTS** : Pr. Sylvie DERENNE, Pr Anne BURBAN, Pr Jean-Pierre FRANÇOISE, Pr Christian GORINI, Pr Jacques PRINTZ, Jean BERBINAU  
**SYNTHÈSES SCIENTIFIQUES** : Dr Jean-Pierre TREUIL, Marie Françoise PASSINI  
**MECENAT** : Pr Jean Félix DURASTANTI, Jean BERBINAU, Anne BURBAN  
**GRANDS ORGANISMES DE RECHERCHE NATIONAUX ET INTERNATIONAUX** : Pr Michel SPIRO  
**THÈMES ET PROGRAMMES DE COLLOQUES** : Pr Jean SCHMETS et Dr Johanna HENRION-LATCHE

**SECTION DE NANCY** :  
**PRÉSIDENT** : Pr Pierre NABET  
**SECTION DE REIMS** :  
**PRÉSIDENTE** : Dr Johanna HENRION-LATCHE

Janvier 2023

# N°263

TABLE DES MATIERES

- p. 03 Séance du 9 Janvier 2023 : conférence du Pr. Hervé LE TREUT
- p. 07 Conférence du 6 Février 2023 : résumés en français et en anglais, et bref CV du conférencier
- p. 09 Document

**Prochaine séance : lundi 6 Février 2023 de 15h00 à 17h00**

**LA CONTRIBUTION PASTEURIENNE À L'HISTOIRE DES VACCINS**  
**THE PASTEURIAN CONTRIBUTION TO THE HISTORY OF VACCINES**

**Par le Pr. Maxime Schwartz**  
 Directeur de recherche CNRS  
 Professeur à l'Institut Pasteur

# ACADÉMIE EUROPÉENNE INTERDISCIPLINAIRE DES SCIENCES INTERDISCIPLINARY EUROPEAN ACADEMY OF SCIENCES

## Séance du Lundi 9 Janvier 2023 mixte présence-distance

La séance est ouverte à 15h, sous la Présidence de Victor MASTRANGELO

- **Étaient présents physiquement nos Collègues membres titulaires** de Paris : Gilbert BELAUBRE, Jean BERBINAU, Éric CHENIN, Ernesto DI MAURO, Jean-Félix DURASTANTI, Françoise DUTHEIL, Michel GONDRAN, Irène HERPE -LITWIN, Paul-Louis MEUNIER, Denise PUMAIN, René PUMAIN, Jean SCHMETS, Jean-Pierre TREUIL.
- **Étaient présents physiquement nos Collègues membres correspondants** : Benoît PRIEUR et Jacky ROUSSELLE et un visiteur Henri CABANAC
- **Étaient connectés à distance nos Collègues** : François BOUCHET, Anne BURBAN, Gilles COHEN-TANNOUDJI, Jacques FLEURET, Christian GORINI, Abdel KENOUIFI, Édith PERRIER, Jacques PRINTZ, Enrico SARTORI, Gérard VAUTRIN.

### Conférence du Pr. Hervé LE TREUT : « *Des modèles climatiques aux évolutions environnementales : comment s'en saisir* »

#### 1. Brève notice biographique du Conférencier

**Hervé Le TREUT est Professeur à Sorbonne Université et à l'Ecole Polytechnique  
Il a été Directeur de l'Institut Pierre Simon Laplace (IPSL)  
Il est membre de l'Académie des Sciences**

Hervé Le TREUT a étudié la physique à l'Ecole Normale Supérieure, et s'est orienté très tôt vers l'étude du système climatique. Après une longue carrière au CNRS, il est actuellement professeur à Sorbonne Université et à l'Ecole Polytechnique.

Ancien directeur de l'Institut Pierre Simon Laplace, membre de l'Académie des Sciences, il a participé à 5 rapports du GIEC, a été membre du Comité Scientifique Joint du programme Mondial de Recherche sur le Climat et a fait partie du comité de suivi de la COP21.

Une grande partie de son travail a été consacrée au développement des modèles climatiques planétaires, mais dans les dernières années il s'est surtout consacré à la dimension régionale des changements climatiques, au travers du projet Acclimaterra, en région Nouvelle-Aquitaine

## 2. Synthèse de la conférence

*(Synthèse rédigée par notre collègue Jacky Rousselle, également rédacteur de la synthèse de la conférence du 9 Décembre)*

### **« Des modèles climatiques aux évolutions environnementales : comment s'en saisir »**

#### **-Qu'est-ce que le climat ? -Comment le climat évolue ?**

Pour les grecs, le climat était l'axe de rotation de la planète.

La terminologie de système climatique est employée et le climat se définit comme la manière dont le système climatique se met en place. Il inclut l'atmosphère, la géosphère, l'hydrosphère, la biosphère. Le système climatique réel est très complexe et fait intervenir le rayonnement solaire et ses transformations énergétiques avec les composantes du système. Les concepts ont été élaborés par des scientifiques il y a très longtemps mais cela reste toujours très complexe aujourd'hui. La rotation de la terre joue aussi un rôle majeur.

Les événements de Heinrich et de Dansgaard-Oeschger sont des évolutions de températures extrêmement rapides enregistrées au Groenland au cours des 120000 dernières années et ces événements peuvent être impliqués dans le climat actuel.

Après les années de constat du changement climatique à partir des années 50, il se pose à présent la question de ce que l'on peut faire et quels sont les enjeux. On est dans un système climatique qui a évolué extrêmement rapidement depuis peu de temps.

Les émissions mondiales annuelles de CO<sub>2</sub> sont passées de 10 milliards de tonnes en 1960 à 37,4 milliards de tonnes en 2018.

Les émissions de CO<sub>2</sub> ont augmenté de 5% depuis 1990 dans les pays OCDE et elles ont doublées dans les pays non-OCDE. Elles sont émises par tous les pays et un acteur seul ne peut agir efficacement pour leur réduction globale.

90% de la chaleur anthropique accumulée dans le système climatique depuis 50 ans est contenue dans l'océan.

La répartition des émissions de CO<sub>2</sub> dans l'atmosphère est liée aux mouvements rapides de l'atmosphère et il y a une variation plus importante dans l'hémisphère nord car il y a plus de végétation que dans l'hémisphère sud.

Le méthane reste moins longtemps dans l'atmosphère.

Des scénarios ont été conçus après l'accord de Paris de 2015 pour déterminer des trajectoires de réduction d'émissions de CO<sub>2</sub> pour avoir une probabilité de 50% de limiter le réchauffement de l'atmosphère à 1,5°C. En fait il faudrait une réduction drastique en 30 ans d'environ 50% de ces émissions avec différents moyens comme la substitution technologique, la réduction de la demande énergétique, le stockage du CO<sub>2</sub>. C'est un objectif difficile à atteindre.

La surface actuelle de la banquise dans l'Océan Arctique à la fin de l'été a diminué de moitié par rapport à la moyenne 1981-2010. En octobre à présent les milliers de kilomètres de la côte au Nord de la Russie sont libres de glace au large.

#### **Le changement climatique à l'échelle des territoires : le cas de l'Aquitaine :**

On est confronté localement à des phénomènes extrêmement complexes touchant beaucoup de domaines et liés les uns aux autres. Hervé le Treut a réalisé des analyses dans le cadre d'Acclima Terra avec le soutien de la Région Aquitaine ; d'autres régions ont à présent entrepris une démarche similaire.

L'adaptation est nécessaire et doit être liée à l'atténuation avec prise en compte des enjeux de biodiversité, des ressources en eau, etc.

Comme moyen d'actions, il y a l'éducation et il y a un besoin d'écouter les personnes sur le terrain. Il faut mettre en œuvre la recherche et le suivi actif de l'environnement régional.

### 3. Échanges avec l'auditoire

Françoise Dutheil : Hervé Le Treut (HLT) a mis l'accent sur l'accélération du changement climatique. Le gouvernement français dit que nous sommes en retard. La France ne compte que pour moins de 1% des émissions mondiales, la Chine elle environ 20%. C'est un problème qui devrait se résoudre à l'échelle mondiale et les COP n'ont jusqu'à présent pas beaucoup abouties.

Réponse de HLT : Le rôle des COP est de mettre en place des manières d'agir par tout le monde. Ce qui a été fait à la COP de Paris, c'est quelque chose d'assez remarquable. Pour la première fois des pays ont signé pour des actions qu'ils n'ont pas tenues. Au niveau mondial il y a une nécessité.

Jean-Pierre Treuil évoque la nécessité que les médias soient rigoureux pour l'analyse des événements météorologiques en regard du changement climatique. HLT répond que les scientifiques ont une difficulté majeure avec les médias.

Jean Félix Durastanti pose la question s'il peut être imaginé un emballement du système climatique. HLT répond qu'il y a eu beaucoup de travaux dans ce domaine. La science au sens large n'a pas été énormément aidée.

Christian Gorini à distance revient sur le fait des émissions de la France ne représentant que 1% des émissions mondiales. Pour lui le problème est la communication dans les médias internet. Tout le monde devient spécialiste de n'importe quelle question. L'Amazonie depuis deux ans est devenue producteur de CO<sub>2</sub> à un niveau qui dépasse les émissions industrielles brésiliennes. Le problème climatique ce n'est pas seulement un problème de CO<sub>2</sub>, c'est un problème de population de mode d'alimentation. Si on mangeait moins de viande et plus localement cela devrait avoir un impact.

HLT répond qu'il faut avoir des valeurs. On est confronté à beaucoup de choses qui sont liées les unes aux autres. HLT pense que c'est quelque chose d'indispensable. Ce qui s'est passé dans l'Amazonie pose question pour des scientifiques. Ces derniers doivent prêter attention à la politique d'un pays en l'occurrence ici le Brésil. Il faut préserver des milieux qui existent depuis très longtemps.

Gilles Cohen-Tannoudji aborde le sujet de ce qu'il ne faudrait absolument pas faire., La course aux armements est relancée dans beaucoup de pays depuis de la guerre en Ukraine et on ne peut pas se permettre de ces risques accrus de guerre en ajout au changement climatique. Les scientifiques doivent alerter les politiques sur ces dangers. L'équilibre de la terre est tellement instable qu'il ne peut pas y avoir une catastrophe dans les 10, 20 ou 50 années qui viennent. Il faudra que dans notre colloque futur nous insistions beaucoup sur ces questions.

Puis en réponse à une participante, HLT précise que pour le programme en Aquitaine, il y a des thèmes qui ont été étudiés et beaucoup d'autres qui n'ont pas été étudiés par leur complexité.

La région Aquitaine était aussi motivée.

Jean Berbinou mentionne que le changement climatique dans le bordelais va avoir un effet sur la modification des cépages, aussi sur le maintien de la culture de la vigne dans des territoires et sa suppression dans d'autres territoires.

HLT répond que le plus gros problème est que les vins ont des marques et le gros souci va être de continuer à les commercialiser à leur niveau de prix actuel. Des vins basés sur d'autres cépages auront des prix très différents.

Irène Herpé-Litwin pose la question de la raison du pic de température il y a 140.000 ans et l'impact des explosions volcaniques sur le climat. HLT répond que c'est difficile de se protéger des effets induits.

Jacky Rousselle précise qu'un article récent dans le journal Le Monde affirme que les modèles actuels sous estiment l'amplitude du changement climatique. Il demande quel est le rôle de l'albédo des surfaces continentales et marines dans le changement climatique relativement aux gaz à effet de serre. HLT répond que

ce sont des choses complexes, il y a eu beaucoup d'études par exemple à l'Institut Pierre Simon Laplace. Mais qu'il y a des incertitudes, rien n'est parfait.

Benoit Prieur intervient pour préciser que le paramètre démographie est souvent oublié.

HLT répond qu'on en parle de temps en temps et il n'est pas évident d'agir sur ce thème.

Emesto Di Mauro précise qu'en Chine on vient d'ouvrir à Shangai une usine transformant le CO2 en alcool éthylique.

HLT répond que ce n'est pas un domaine qu'il connaît.

Françoise Dutheil demande si la Chine fait partie du GIEC parce qu'elle est le premier pollueur mondial avec 28% des émissions. HLT répond que l'on verra à l'avenir si elle est mauvais élève.

Jean-Pierre Treuil revient sur la sous-estimation des modèles par rapport au changement climatique. Il demande quelles sont les interactions du système climatique qui ont besoin d'être améliorées dans les modèles numériques.

HLT répond qu'il peut y avoir une forme de réflexion un peu différente par rapport aux modèles. Le système climatique est un système chaotique et on n'aura jamais la vérité.

Victor Mastrangelo intervient en précisant que le caractère de chaos est lissé mais on ne met jamais de barre d'erreur sur les projections dans le temps à 5 ans, à 100 ans. HLT répond que dans les travaux du GIEC il est présenté ces barres d'erreur et elles sont définies.

Paul-Louis Meunier demande quel est l'impact des changements climatiques, par exemple la fonte des glaces, sur la mécanique céleste de la Terre. HLT répond qu'il y a des travaux qui évaluent ces effets.

Benoit Prieur demande si les variations rapides de la position du pôle magnétique peuvent avoir des conséquences sur le changement climatique. HLT répond qu'il ne sait pas.

Christian Gorini : On parle toujours du CO2 mais on ne parle pas du dégazage du pergélisol qui serait supérieur à toutes les émissions pendant la période industrielle. Il y a 2.000 ans il n'y avait pas de glacier dans les Alpes et ce qui a permis à Hannibal de passer. C'est un équilibre tellement fragile et finalement il ne reste plus qu'à essayer de s'adapter. HLT répond que la question se pose fortement : qu'est-ce que l'on est capable de faire, la planète ne va pas disparaître. C'est une vraie question et HLT n'a pas la réponse.

*L'enregistrement intégral de la conférence et des échanges qui ont suivi est disponible sur le site de l'AEIS*

## **REMERCIEMENTS**

Nous tenons à remercier vivement M. Yann TRAN et Mme Annabelle POIRIER de l'Institut Curie pour la qualité de leur accueil.

Conférence du 6 Février :

**LA CONTRIBUTION PASTEURIENNE À L'HISTOIRE DES VACCINS  
THE PASTEURIAN CONTRIBUTION TO THE HISTORY OF VACCINES**

*Par le Pr. Maxime Schwartz*

**LA CONTRIBUTION PASTEURIENNE À L'HISTOIRE DES VACCINS  
THE PASTEURIAN CONTRIBUTION TO THE HISTORY OF VACCINES**

**Pr. Maxime Schwartz**

**Institut Pasteur**

**Résumé**

La vaccination, transmission de la vaccine, maladie bénigne des vaches, pour immuniser les humains contre la variole, a été inventée par Jenner à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle. Pasteur, convaincu que le microbe de la vaccine est une forme atténuée de celui de la variole, montre que des formes atténuées d'autres microbes immunisent des animaux contre des maladies. Lors de l'application à la rage, il comprend que la préparation vaccinale qu'il utilise dans ce cas est en fait constituée de microbes tués. Conclusion aussitôt exploitée par l'un de ses élèves dans la conception d'un vaccin contre la typhoïde. Les vaccins contre la diphtérie et le tétanos, en 1921, ouvrent une troisième voie, celle de l'immunisation par des molécules provenant des microbes pathogènes. La biologie moléculaire va permettre la production de ces molécules immunogènes par des microorganismes tels que des levures, ou bien l'immunisation par des virus génétiquement modifiés ou par de l'ARN messager, conduisant nos propres cellules à produire ces molécules.

**Summary**

Vaccination, the transmission of « vaccine », a benign disease of cows, to immunize human beings against smallpox, was invented by Jenner at the end of the eighteenth century. Pasteur, convinced that the vaccine microbe was an attenuated form of the smallpox microbe, showed that, similarly, attenuated forms of other microbes immunized against animal diseases. When applying this principle to rabies, he realized that, in this case, the vaccine was in fact composed of dead microbes. One of his students immediately exploited this result to devise a vaccine against typhoid. The vaccines against diphtheria and tetanus, in 1921, opened a new route, that of immunization with molecules from the pathogenic microbes. Molecular biology then allowed the production of the immunogenic molecules by microorganisms such as yeast, or immunization by genetically modified viruses or messenger RNA inducing our own cells to produce these molecules.

**CV succinct du Pr. Maxime Schwartz**

Ancien élève de l'Ecole Polytechnique, Maxime Schwartz a préparé une thèse de biologie moléculaire sous la direction conjointe de Jacques Monod et François Jacob, à l'Institut Pasteur, où il a effectué la quasi-totalité de sa carrière scientifique.

Directeur de recherche au CNRS et Professeur à l'Institut Pasteur, il a dirigé cet institut de 1988 à 1999.

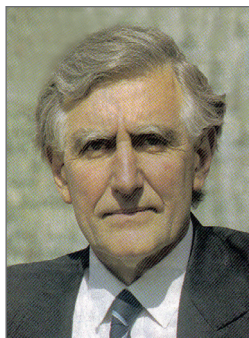
Il est membre correspondant de l'Académie des sciences. Depuis 2001 il a publié, seul ou en collaboration, plusieurs ouvrages sur Louis Pasteur et la science pasteurienne. Deux sont parus cette année, à l'occasion du bicentenaire de la naissance de Pasteur, *Pasteur, l'homme et le savant*, et *Pasteur à la plage, le monde des microbes dans un transat*.



## Document

Pour préparer la conférence du Pr Maxime Schwartz, nous vous proposons l'article associé suivant, librement téléchargeable et *disponible sur le site de l'AEIS* :

**Organoïdes : mini-organes pour la recherche médicale et pharmaceutique**, par *J.C. Chachques*, *Service de chirurgie cardiovasculaire, hôpital européen Georges-Pompidou ; laboratoire de recherches biochirurgicales, Fondation Alain- Carpentier, université Paris-Cité.*



## Organoïdes : mini-organes pour la recherche médicale et pharmaceutique

*Organoids: mini-organs for medical and pharmaceutical research*

J.C. Chachques\*

**A**ujourd'hui, il est possible de cultiver in vitro des organes miniatures que l'on appelle "organoïdes". Entre l'animal entier et les lignées cellulaires en culture, les biologistes élaborent actuellement un modèle intermédiaire : les organoïdes. Les techniques d'obtention et de production d'organoïdes de différents tissus se sont développées de manière accélérée depuis les années 2010 ; ces outils biologiques tendent à devenir incontournables et sont à la base d'avancées majeures en biologie et en médecine. Alors que les plateformes de cellules souches fondées sur la culture 2D sont utilisées avec succès pour la modélisation du développement humain et de la maladie aux niveaux cellulaire et moléculaire, elles n'ont pas les conditions imitant la signalisation spatiale et temporelle ainsi que les interactions des cellules dans leur niche naturelle [1]. Ces limites de la culture in vitro sont en voie de résolution grâce à l'application de technologies 3D biomimétiques, en particulier en combinant la bio-ingénierie microenvironnementale avec la capacité intrinsèque des cellules souches pluripotentes à construire des structures 3D. Cette capacité intrinsèque de cellules à s'auto-organiser en motifs tissulaires hautement structurés dans des conditions de culture in vitro 3D a ouvert l'ère des "organoïdes".

### Choix de cellules souches pour organoïdes

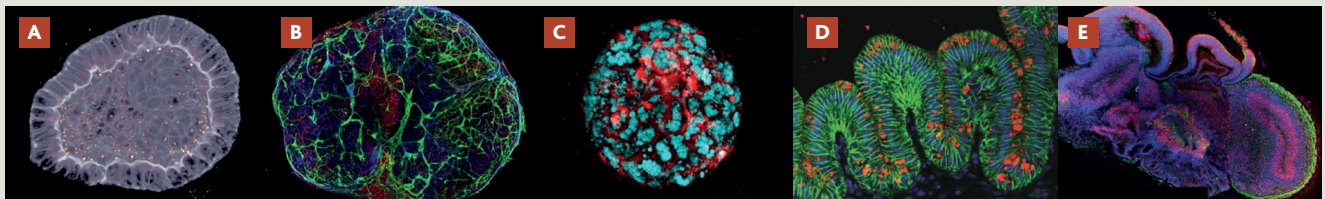
Les organoïdes sont des structures tridimensionnelles mesurant quelques millimètres, dérivées de l'auto-organisation des cellules souches car elles se différencient in vitro. La plasticité des cellules souches est l'un des principaux critères de génération d'organoïdes les plus semblables aux structures tissulaires qu'elles ont l'intention d'imiter. Les cellules souches sont des cellules ayant des propriétés uniques d'autorenouvellement et de différenciation [1]. Selon leur origine, une distinction est faite entre les cellules souches pluripotentes (embryonnaires), les cellules souches adultes (ou tissulaires) (CSA)

et celles obtenues par reprogrammation somatique, appelées cellules souches pluripotentes induites (CSPi). Le processus de reprogrammation somatique a révolutionné le domaine de la recherche sur les cellules souches, de nombreuses tentatives ont été faites pour obtenir des CSP et des CSPi, une approche qui permet d'omettre l'utilisation d'embryons pour dériver les cellules. Les progrès récents dans l'obtention de cellules reprogrammées sont encourageants. Avec les CSP et les CSPi, de nombreux organoïdes sont actuellement obtenus à partir de CSA (*figures 1 et 2*).

### Organoïdes cardiaques

Les organoïdes cardiaques humains autoassemblés sont élaborés pour la modélisation du développement cardiaque et l'analyse de malformations congénitales. Pour mieux comprendre les cardiopathies congénitales qui sont très fréquentes, et mieux les traiter, la recherche médicale a besoin d'avoir accès au matériel foetal, flirtant parfois avec les limites de l'éthique. Pour éviter ces situations floues, Y.R. Lewis-Israeli et al. de la Michigan State University (États-Unis) [2] ont créé récemment un organoïde cardiaque humain, comparable à un mini-cœur contenant toutes les fonctions primaires d'un véritable cœur et permettant d'étudier en détail le développement foetal. La compréhension de l'origine des malformations et des maladies est limitée par notre capacité à modéliser le cœur humain. Les organoïdes cardiaques constituent une méthode in vitro de modélisation utilisant l'autoassemblage à l'aide de CSP humaines. Les organoïdes sont générés par une stratégie de modulation de la voie de signalisation Wnt en 3 étapes, à l'aide d'inhibiteurs chimiques et de facteurs de croissance. Les organoïdes cardiaques ainsi développés sont comparables au cœur du fœtus humain, appariés selon l'âge du tissu cardiaque au niveau transcriptomique, structurel et cellulaire. Ils présentent des chambres avec des types

\* Service de chirurgie cardiovasculaire, hôpital européen Georges-Pompidou ; laboratoire de recherches biochirurgicales, Fondation Alain-Carpentier, université Paris-Cité.



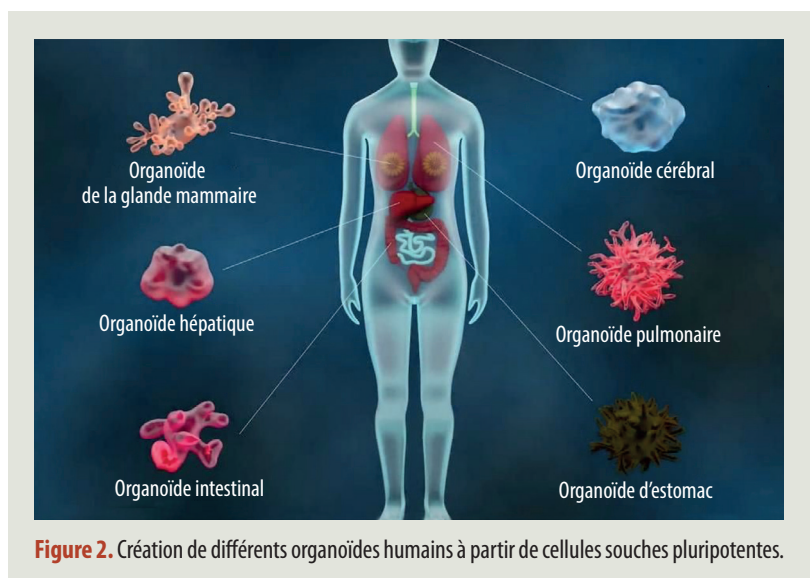
**Figure 1.** Organoïdes créés à partir de cellules souches humaines pluripotentes induites. **A.** Rein. **B.** Foie normal, vascularisation en vert. **C.** Foie avec infiltration adipeuse en bleu. **D.** Estomac. **E.** Cerveau.

de cellules cardiaques multilignées bien organisés, fondés sur le biomimétisme du cœur et ils imitent sa configuration auriculoventriculaire, développant une vascularisation complexe avec une activité fonctionnelle robuste. Cette approche est utile pour analyser les malformations cardiaques congénitales induites par le diabète prégestationnel [2].

### Organoïdes cérébraux

À partir de 2008, les premières structures neuronales générées à partir de CSP humaines ont été mises au point au Japon, ressemblant *in vitro* à un cortex cérébral composé de multicouches. Les développements ultérieurs ont apporté des avancées : structures 3D *in vitro* de type cérébral avec des régions identifiées du cortex, de la rétine, des méninges et du plexus choroïde [3]. Ces structures 3D représentent les principales étapes prénatales du développement du cerveau humain, avec des types de cellules du tissu nerveux fonctionnel et une architecture de couche corticale, offrant ainsi un modèle sans précédent pour l'étude du développement neurologique humain et des maladies neurodégénératives. Des analyses multimodales à cellule unique (qPCR en temps réel selon un système microfluidique) d'organoïdes cérébraux cultivés pendant plus de 9 mois ont révélé un niveau élevé de diversité neuronale et gliale, confirmant leur fonctionnalité avec une réactivité spécifique au type cellulaire (neurotransmission et potentiel d'action spontané) [3].

Les organoïdes cérébraux sont utiles pour étudier le neurodéveloppement humain précoce et comprendre les pathologies, cependant ils ont des limites anatomiques et fonctionnelles qui nuisent à leur utilisation pour évaluer les stades de développement ultérieur en raison du manque de connectivité et de vascularisation correctes du réseau neuronal. La mise au point de nouveaux protocoles génère des répliques de plusieurs régions du cerveau, organoïdes "dirigés", spécifiques à une région créée selon les procédés de bio-ingénierie. Outre la modélisation des maladies, la technologie des organoïdes cérébraux peut être



**Figure 2.** Création de différents organoïdes humains à partir de cellules souches pluripotentes.

personnalisée à des fins diagnostiques ou thérapeutiques si des CSP humaines spécifiques au patient sont appliquées. Aujourd'hui, des organoïdes spécifiques du cerveau antérieur sont utilisés pour étudier les troubles du spectre autistique, et des organoïdes du mésencéphale servent à étudier les maladies de Parkinson, d'Alzheimer, ainsi que d'autres maladies neurodégénératives. L'utilisation de gènes permet d'obtenir des organoïdes "sains/réparés" en produisant des CSPi isogéniques CRISPER/CAS9 dérivés du patient, pour évaluer le traitement de maladies génétiques lysosomales (maladie de Sandhoff).

### Organoïdes rénaux

Des développements récents ont permis la différenciation dirigée des CSPi pour générer des organoïdes rénaux. Ces organoïdes ressemblent au rein humain *in vitro* et peuvent être appliqués en médecine régénérative et utilisés dans le traitement d'intoxications chroniques. L'obtention d'organoïdes récapitulant la structure des canaux collecteurs à partir des cellules du patient permet l'étude de pathologies héréditaires [4].

## Références bibliographiques

1. Mitrečić D et al. Regenerative neurology and regenerative cardiology: shared hurdles and achievements. *Int J Mol Sci* 2022;23:855.
2. Lewis-Israeli YR et al. Self-assembling human heart organoids for the modeling of cardiac development and congenital heart disease. *Nat Commun* 2021;12:5142.
3. Khakipour S et al. Human organoids to model the developing human neocortex in health and disease. *Brain Res* 2020;1742:146803.
4. Gupta N et al. 3D kidney organoids for bench-to-bedside translation. *J Mol Med (Berl)* 2021;99:477-87.
5. Baquerre C et al. Liver organoids in domestic animals: an expected promise for metabolic studies. *Vet Res* 2021;52:47.
6. Han Y et al. Identification of SARS-CoV-2 inhibitors using lung and colonic organoids. *Nature* 2021;589:270-5.
7. Li Y et al. Organoids in lung cancer management. *Front Surg* 2021;8:753801.
8. Wells JM, Spence JR. How to make an intestine. *Development* 2014;141:752-60.
9. Park CS et al. Development of colonic organoids containing enteric nerves or blood vessels from human embryonic stem cells. *Cells* 2020;9:2209.
10. Chachques JC et al. Elastomeric cardiopatch scaffold for myocardial repair and ventricular support. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57:545-55.

J.C. Chachques déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Le syndrome néphrotique (SN) est caractérisé par une protéinurie sévère à la suite d'une lésion glomérulaire rénale due à des lésions podocytaires. Les modèles *in vitro* imitant les caractéristiques des podocytes *in vivo* sont une condition préalable à la résolution de la pathogenèse du SN. La caractérisation détaillée des podocytes organoïdes résultant d'un protocole de culture hybride a montré une population de podocytes qui ressemblent plus à des podocytes adultes que les homologues 2D, basé sur le séquençage de l'ARN unicellulaire. Dans cette étude, ces podocytes de nouvelle génération contenus dans les organoïdes rénaux ont permis une modélisation personnalisée du SN idiopathique. La recherche sur les organoïdes rénaux permettra d'accroître la connaissance sur la néphrogenèse.

### Organoïdes hépatiques

Le foie est l'un des organes les plus importants, tant au niveau des différents processus métaboliques (énergétique, lipidique, ferrique, urique, etc.) que de son rôle central dans les processus de désintoxication des substances d'origine alimentaire ou des substances nocives (alcool, drogues, antibiotiques, etc.). Des organoïdes hépatiques ont été dérivés de CSP humaines et représentent désormais une alternative prometteuse [5]. Ces structures 3D, complexes et organisées, utilisent un ou plusieurs types cellulaires, permettent de reproduire *in vitro* différentes fonctions de l'organe, ouvrant ainsi la voie à de nombreuses applications, comme l'étude du développement du foie, la production en masse de cellules hépatiques fonctionnelles pour la transplantation ou le développement de foies bioartificiels, sans oublier la modélisation de pathologies hépatiques permettant le criblage à haut débit de médicaments ou des études de toxicité.

### Organoïdes pulmonaires

Des organoïdes pulmonaires de plusieurs espèces sont en développement pour étudier les infections respiratoires. Un modèle d'organoïde pulmonaire a été mis au point à l'aide de CSP humaines et peut être utilisé pour tester des médicaments. Les organoïdes pulmonaires, en particulier les cellules alvéolaires de type II, exprimant ACE2, sont utilisés pour étudier l'infection due au virus SARS-CoV-2. Les traitements avec des médicaments à des niveaux physiologiquement pertinents ont diminué l'infection par le SARS-CoV-2 des organoïdes pulmonaires dérivés de CSP humaines. Ces données démontrent que les cellules pulmonaires dérivées de CSP humaines infectées par le SARS-CoV-2 peuvent modéliser la maladie humaine Covid-19 et offrent de précieuses possibilités pour identifier de nouveaux

médicaments [6]. Aussi les organoïdes du cancer du poumon sont devenus un modèle préclinique important pour les études en oncologie. Il pourrait être utilisé pour modéliser le développement du cancer du poumon, étudier le processus de tumorigenèse et les voies de signalisation. Les organoïdes pourraient également être utiles pour le dépistage des médicaments et la validation des biomarqueurs du cancer du poumon [7].

### Comment faire un intestin ?

Avec la forte prévalence des troubles gastro-intestinaux, il existe un grand intérêt pour les modèles *in vitro* de maladies intestinales humaines et pour le développement de plateformes de dépistage de médicaments qui représentent plus précisément la physiologie complexe de l'intestin. Les progrès récents de la biologie du développement et des cellules souches ont permis de générer des tissus intestinaux humains complexes et tridimensionnels *in vitro* grâce à la différenciation dirigée de CSP humaines [8]. Ceux-ci sont actuellement utilisés pour étudier les formes génétiques de maladies, les agents pathogènes intestinaux, les maladies métaboliques et le cancer. Des organoïdes coliques contenant des nerfs entériques et des vaisseaux sanguins ont été créés en utilisant des cocultures 3D. Le développement d'innervation et de vascularisation dans les organoïdes a été confirmé phénotypiquement et génétiquement par immunofluorescence et western blot [9].

### Conclusion

Les organoïdes mesurant quelques millimètres donnent lieu à de nombreuses applications : étude du développement, de mécanismes cellulaires, de pathologies, des effets des nutriments, criblage et toxicité des médicaments. Des nouvelles méthodes de génération d'organoïdes humains hautement reproductibles reposent sur l'auto-assemblage déclenché par des indices de développement et apportent une preuve de concept pour la modélisation de malformations congénitales et de maladies. Les nouveaux organoïdes présentent un type multicellulaire et une complexité morphologique rappelant les organes fœtaux humains en développement, y compris des formations anatomiques d'une certaine complexité cavitaire avec leur système d'innervation et de vascularisation. Les organoïdes pulmonaires et coliques infectés par le SARS-CoV-2 peuvent servir de modèles de maladie pour étudier la physiopathologie du Covid et fournir une information primordiale pour l'identification de nouveaux traitements contre cette maladie. Ainsi les organoïdes, organes miniatures, deviennent aujourd'hui incontournables pour la biologie, la médecine et l'industrie pharmaceutique [10]. ■