

Récepteur bifonctionnel

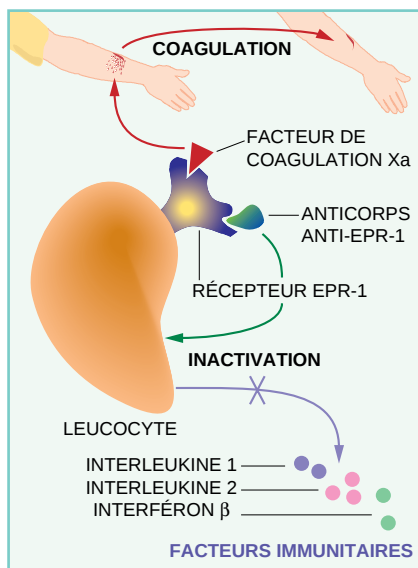
Une nouvelle molécule, bloquant un récepteur identifié pour une autre fonction, inhibe le système immunitaire.

Comment le système immunitaire est-il activé ou, au contraire, mis au repos? On connaît plusieurs acteurs cellulaires (les différents lymphocytes, les macrophages, les cellules auxiliaires...) et moléculaires (les interleukines, les interférons...) qui commandent ces mécanismes d'activation ou d'inhibition. On pensait les avoir tous identifiés. Or, Michel Duchosal et ses collègues du Centre hospitalier universitaire de Lausanne, et l'équipe de Dario Altieri, de l'Université Yale, ont identifié une nouvelle molécule qui inhibe le système immunitaire.

Le plus étonnant, c'est que le récepteur de cette molécule immunosuppressive a d'abord été identifié pour une autre fonction. Ainsi, ce récepteur, nommé EPR-1, a été isolé il y a quelques années. C'est un récepteur transmembranaire : une partie de la molécule est localisée à l'extérieur de la cellule, la deuxième traverse la membrane et la troisième baigne dans le milieu intracellulaire. Il est localisé sur les lymphocytes et sur les macrophages, et fixe le facteur Xa : cette molécule participe à la chaîne des réactions qui aboutissent à la coagulation du sang.

On a alors constaté, *in vitro*, que la densité des récepteurs EPR-1 augmente quand les lymphocytes qui portent ce type de récepteurs sont activés : l'expression de ces molécules est liée à l'activation de cellules du système immunitaire. C'était un premier indice du rôle de ce récepteur dans la régulation immunitaire. L'équipe de Yale a alors mis au point un anticorps qui se lie au récepteur EPR-1, sur un site de liaison différent de celui où se lie le facteur Xa.

Les biochimistes en conclurent que ce récepteur a deux sites de liaison et donc deux fonctions : l'une, connue, dans la chaîne de coagulation, et une autre, inconnue. On disposait d'une deuxième clé pour une porte à deux serrures ouvrant sur deux pièces, dont l'une était déjà explorée. Cet anticorps a permis aux biochimistes de mettre en évidence la deuxième fonction de ce récepteur.



Le récepteur EPR-1 peut fixer le facteur Xa qui intervient dans les mécanismes de coagulation du sang et un anticorps qui inhibe le système immunitaire, l'empêchant de libérer divers agents de défense de l'organisme.

L'équipe américaine a montré que l'anticorps anti-EPR-1 a une action sur des cultures de leucocytes stimulés : l'anticorps inhibe la libération des interleukines 1 et 2 et de l'interféron β . Plusieurs expériences réalisées *in vitro* ont montré le rôle immunosuppresseur de l'anticorps anti-EPR-1. De surcroît, l'action de l'anticorps cesse dès qu'il quitte son récepteur.

Le rôle immunosuppresseur de l'anticorps anti-EPR-1 a été démontré *in vivo* par l'équipe de M. Duchosal. Pour ce faire, ces biologistes ont greffé des cellules humaines sur des souris dépourvues de système immunitaire. Normalement, on constate une réaction de rejet du greffon contre l'hôte. Quand les cellules humaines sont préalablement traitées avec l'anticorps anti-EPR-1 ou que cet anticorps est injecté en même temps que sont greffées des cellules humaines, le greffon ne réagit pas : les cellules du système immunitaire greffées restent inactives, inhibées par l'anticorps.

Ainsi dispose-t-on d'une molécule qui met le système immunitaire au repos, comme le fait la ciclosporine utilisée aujourd'hui pour éviter les rejets de greffes. Toutefois cette molécule a été synthétisée et n'est pas une molécule fabriquée par l'organisme. Comme le récepteur EPR-1 a une fonction immunitaire naturelle, quel est son ligand endogène? C'est bien sûr une des questions qui préoccupent les deux équipes. Quand on l'aura isolé, on disposera d'un nouvel immunosuppresseur dont il faudra explorer les applications thérapeutiques potentielles. □

Sentez-vous bien!

Mauvaise haleine et psychologie

Faut-il avoir quelqu'un dans le nez pour sentir sa mauvaise haleine? Ce n'est pas sûr. En revanche, un mauvais jugement sur sa propre haleine témoignerait de troubles psychologiques plutôt que digestifs ou d'un manque d'hygiène.

Des psychologues de l'Université de Tel-Aviv ont étudié la qualité de l'haleine de 38 personnes qui venaient consulter pour ce trouble. Ils leur ont demandé de noter leur haleine de zéro à dix sur une échelle de puanteur. Une rose aurait reçu un zéro, tandis que le souffle diabolique que Linda Blair projette vers le prêtre, dans le film *L'exorciste*, aurait atteint dix. Ils ont aussi soufflé, à une distance de dix centimètres, dans le nez d'un juge d'odeurs, qui a noté ces émissions sur la même échelle. Pour affranchir la notation des sensibilités individuelles, tous les participants à l'étude, juge compris, ont reniflé une odeur de référence : celle d'un engrais à base de fumier. La notation du fumier assurait aussi que l'odorat des patients était normal.

Le fumier a remporté la note de neuf, à l'unanimité. En revanche, tandis que le juge avait noté les patients, en moyenne, plus près de la menthe que du purin, à 2,7, le groupe s'était accordé à lui-même une moyenne de 6,7.

Le questionnaire de personnalité préalablement rempli fournit l'explication : les personnes hypersensibles accuseraient leur haleine de leurs difficultés relationnelles, tandis que des troubles obsessionnels compulsifs conduiraient d'autres à une trop grande attention à l'hygiène personnelle, en particulier aux odeurs buccales. Si vous ne vous sentez pas bon, c'est que vous ne vous sentez pas bien! □



La vie sur Mars ?

Des chercheurs de la NASA pensent avoir trouvé des traces de vie dans une météorite martienne qui date de 3,6 milliards d'années.

La NASA aurait voulu attirer l'attention sur ses recherches qu'elle n'aurait pas agi autrement : 24 heures avant la publication de résultats obtenus par David McKay et ses collègues, l'organisme a tenu une conférence de presse pour annoncer «la possibilité d'une étonnante découverte : il y a plus de trois milliards d'années, une forme primitive de vie microscopique aurait existé sur Mars.» Cette découverte est-elle réelle ? La NASA avait-elle besoin de redorer son blason, pour obtenir les subsides qui lui permettraient d'envoyer la sonde *Mars Global Surveyor*, le 6 novembre 1996, puis la sonde *Mars Pathfinder*, le 2 décembre ? En tout cas, Bill Clinton a immédiatement souligné l'importance de la découverte et assuré l'organisme de son soutien.

Mars est aujourd'hui une planète inhospitalière : son atmosphère contient 95 pour cent de dioxyde de carbone, et cinq pour cent d'azote, de gaz rares, avec des traces de d'oxygène et de vapeur d'eau. La pression atmosphérique à sa surface est 100 fois inférieure à celle de la Terre, et les températures sont comprises entre -120 et +25 °C. Grâce aux missions spatiales des années 1960 à 1980, on sait que l'atmosphère et les climats martiens ressemblaient jadis à ceux de la Terre ; il y

avait même de l'eau en quantité considérable, comme le révèlent les canaux observables en surface. Toutefois, l'atmosphère évolua très différemment de celle de la Terre, perdant progressivement la plus grande partie de sa substance, se refroidissant et s'asséchant.

Y a-t-il de la vie sur Mars ? En juillet et en septembre 1976, les sondes *Viking 1* et *Viking 2*, qui se posèrent à la surface de Mars, cherchèrent des traces d'activité biologique. Elles ne trouvèrent pas d'activité photosynthétique, ni de métabolisme du carbone, qui aurait été révélé par le suivi de carbone radioactif. Tout espoir de trouver de la vie sur Mars devait-il être abandonné ? Les expériences n'ayant été effectuées qu'au voisinage de la sonde, il n'était pas exclu que de la vie florisse ailleurs. Comme on n'avait pas rapporté d'échantillons de sol martien, les planétologues s'intéressèrent aux météorites.

LES MÉTÉORITES SNC

Des milliers de tonnes de matériaux météoritiques tombent chaque année dans l'atmosphère terrestre ; la plupart ont été formés lorsque le Système solaire s'est constitué, il y a 4,5 milliards d'années, mais environ dix pour cent des

météorites sont des roches volcaniques, éjectées par des volcans de la Lune, de Mars, de Io ou de Triton, par exemple.

Douze de ces météorites volcaniques se distinguent par leur âge et par leur composition : ces météorites dénommées SNC doivent leur nom aux premiers sites où on les a trouvées : Shergotty (Inde), Nakhla (Égypte) et Chassigny (France). Les douze objets SNC sont gris ou noirs, comme les roches du sol martien (la couleur rouge de la surface provient de l'oxydation de ces roches et, notamment, de l'oxydation du fer). L'un d'entre eux, ALH84001, a été trouvé en 1984 en Antarctique ; sa masse est de 1,9 kilogramme.

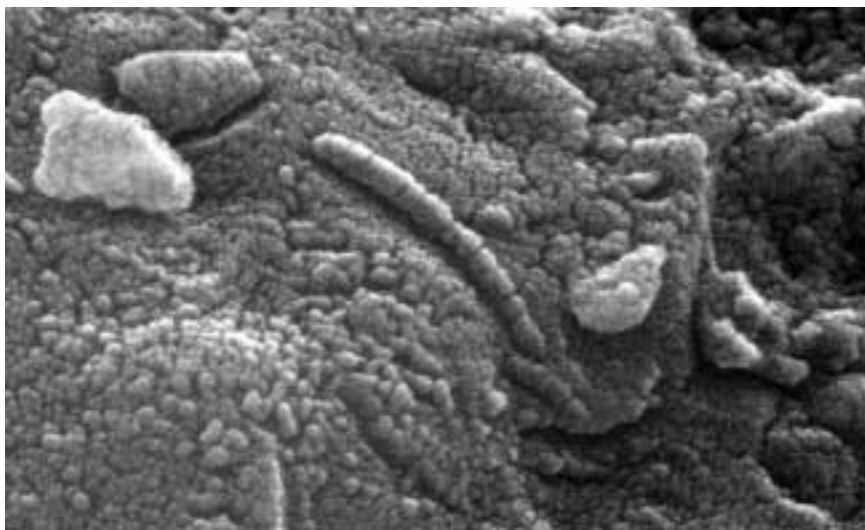
Il présente plusieurs caractéristiques remarquables. Tout d'abord, des fractures renferment des dépôts de carbonates, ainsi que des hydrocarbures polycycliques aromatiques, tel le naphthalène ou le phénanthrène. Les chercheurs américains supposent que ces composés organiques, ainsi que les dépôts de carbonates, proviennent de micro-organismes martiens, dont des fossiles, pensent-ils, sont présents dans la roche. De surcroît, toujours au voisinage des globules de carbonates et des fractures, les minéralogistes ont trouvé des composés inhabituels, des sulfures de fers et de la magnétite, qui sont communément produits par des bactéries anaérobies et par d'autres organismes terrestres.

Les scientifiques de la NASA ont récusé l'hypothèse d'une contamination par des matériaux terrestres, au cours du séjour de 13 000 ans dans l'Antarctique. Notamment les molécules organiques ont été détectées à l'intérieur des dépôts de carbonate, lesquels datent de 3,6 milliards d'années.

Pourtant leurs conclusions sont largement contestées, et les critiques sont variées : des traces de vie aussi anciennes sont très rares, sur la Terre ; la météorite a tant voyagé, depuis Mars, qu'elle aurait pu être contaminée de façons variées ; les hydrocarbures polycycliques aromatiques sont présents partout, dans l'espace et sur la Terre...

Alors que la controverse scientifique fait rage, Carl Sagan, l'un des principaux spécialistes de la vie extraterrestre, est peut-être celui qui a fait la remarque la plus définitive : une annonce aussi extraordinaire que la découverte de vie extraterrestre nécessite des preuves à la hauteur. Ce n'est pas le cas : même les chercheurs de la NASA admettent qu'ils n'ont qu'un faisceau de présomption.

Aussi continuent-ils l'exploration de la météorite ALH84001 ; ils recherchent notamment des acides aminés et des traces de paroi cellulaire dans les objets qu'ils croient être des microfossiles. □



Cette image prise au microscope électronique montre une structure tubulaire trouvée dans la météorite ALH84001, d'origine probablement martienne. Cette structure de quelques micromètres de long pourrait être une trace d'un micro-organisme qui aurait vécu sur Mars il y a 3,6 milliards d'années.

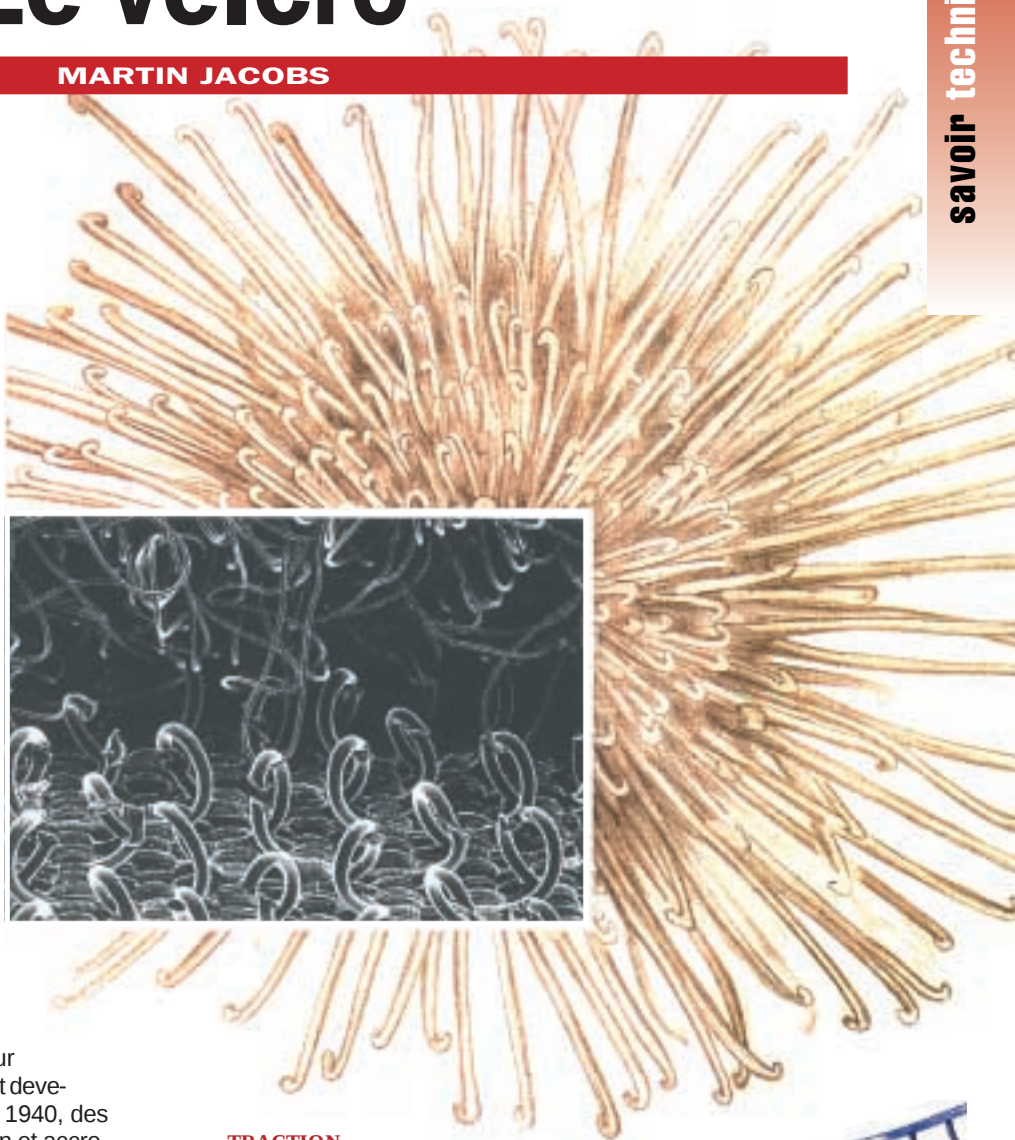
Le velcro

MARTIN JACOBS



GEORGE DE MESTRAL

Cet ingénieur suisse eut l'idée des crochets et des boucles du velcro après avoir examiné au microscope les petits fruits de la bardane, que les enfants aiment cueillir dans les champs et s'envoyer, car ils restent accrochés aux vêtements.



Le velcro tire son nom d'une contraction des mots *velours* et *crochet*. Comme le fil de fer barbelé imite les buissons de ronces, le velcro est un de ces produits que l'homme a conçu, inspiré par la nature. George de Mestral, un ingénieur suisse décédé en 1990, eut l'idée de ce qui allait devenir le velcro en retirant, au début des années 1940, des petits fruits de bardane collés sur son pantalon et accrochés au pelage de son chien. Il les observa au microscope et découvrit des myriades de minuscules crochets qui s'attachaient à tout ce qui avait une forme de boucle. Cette baie épineuse inspira la conception des crochets et des boucles en nylon qui sont utilisés depuis les années 1950 dans de nombreux dispositifs de fermeture, tels ceux des couches-culottes pour les nouveau-nés, des chaussures et de divers vêtements, ou encore pour diverses fixations industrielles.

La force d'attachement de rangées de crochets et de boucles qui mesurent moins de deux millimètres de hauteur est surprenante. Une pièce de velcro de six centimètres carrés peut renfermer 3000 boucles et crochets (même si un tiers seulement sont réellement appariés). Ce petit morceau de velcro résiste à une charge de 80 kilogrammes que l'on y suspendrait. Les boucles et les crochets se séparent plus facilement quand on tire de biais, car on sépare alors les rangées de crochets et de boucles les unes après les autres, et non toutes en même temps comme lorsque l'on tire perpendiculairement. La séparation de la première rangée, puis de la deuxième, et ainsi de suite, produit le bruit de déchirement caractéristique du velcro que l'on ouvre.

TRACTION

Lorsque la force visant à séparer les crochets et les boucles est exercée perpendiculairement au plan de base des crochets, la résistance à l'arrachement atteint 1,5 kilogramme par centimètre carré.



ARRACHEMENT

Lorsque la force est exercée de biais, les rangées de boucles et de crochets se séparent assez facilement : une masse de 300 grammes suffit à libérer un centimètre d'une rangée de crochets.



CISAILLEMENT

Contre une force exercée parallèlement au plan de base des crochets, la résistance à l'ouverture peut atteindre trois kilogrammes par centimètre carré.

Les modèles en biologie et en médecine

DANIEL SCHWARTZ

La biologie et la médecine désignent par le nom de modèles des démarches tout à fait différentes : abstraites (mathématiques) ou concrètes (biologiques). Les unes comme les autres ont pour but l'acquisition de connaissances difficilement accessibles par une autre voie ou l'aide à la décision.

Qu'est-ce qu'un modèle ? Sa définition est imprécise, parce que ce mot a des acceptions très différentes. Un des premiers modèles biologiques connus, établi par Fibonacci en 1228, décrivait en langage mathématique la dynamique d'une population de lapins. Mais ne dit-on pas aussi que, pour l'évaluation des médicaments, la souris est un modèle de l'homme ? Faut-il en déduire que les divers modèles biologiques et médicaux n'ont en commun que le nom ? On pressent que non, mais quel lien unit les différents types de modèles ? Quelques exemples faciliteront la réponse.

Les modèles que nous examinerons seront pris aux étapes essentielles de la vie : la naissance, la croissance, la maladie, la mort. Après l'étude de ces situations particulières, nous aborderons le modèle probabiliste, omniprésent dans l'étude du vivant, et nous insisterons sur l'importante distinction entre connaissance et décision. Cet examen n'est pas un exercice de lexicologie : dans la lutte contre une maladie comme le SIDA, où l'on doit évaluer dans l'urgence l'efficacité des stratégies thérapeutiques, l'emploi de modèles est une des clefs du succès.

Naître ou ne pas naître

Une des difficultés de la recherche médicale est qu'on ne peut pas expérimenter sur l'homme. Le problème de la procréation est, à cet égard, parti-

culièrement sensible. Ce domaine est l'un de ceux où un modèle, de type probabiliste, s'est révélé utile.

On sait aujourd'hui que la majorité des œufs humains fécondés n'arrivent pas au terme de leur développement, mais l'importance de cette hécatombe a été longtemps sous-estimée. Il y a quelques dizaines d'années, on croyait que la fréquence des avortements spontanés était inférieure à moins de dix pour cent, mais on les distinguait mal des avortements provoqués. La première enquête sérieuse, due aux démographes F.E. French et J.E. Bierman, sembla montrer, en 1960, qu'environ 25 pour cent des femmes qui se savaient enceintes avortaient spontanément ! En outre, des avortements pouvaient se produire plus tôt, alors que les femmes ne savaient pas qu'elles étaient enceintes, l'expulsion d'œufs microscopiques échappant à leur attention.

Comment dénombrer ces avortements « infracliniques » ? Devait-on opérer des femmes, prélever et observer des œufs ? Cette solution fut adoptée par le chirurgien américain A.T. Hertig, dans les années 1940 : des femmes opérées pour hystérectomie, de fertilité normale, acceptaient d'avoir un rapport sexuel au moment favorable de leur cycle, juste avant l'opération. Hertig pouvait ainsi voir s'il y avait des œufs et apprécier leur viabilité. Il mit plusieurs années à réunir une centaine de cas. En ne retenant que les cas bien évaluables, il conclut que, sur 100 ovules ayant eu un contact avec

le sperme, 84 étaient fécondés, dont 42 mouraient dans les deux semaines suivant l'ovulation, c'est-à-dire avant les premières règles manquantes. Le bilan de la mortalité cliniquement non décelable était de 50 pour cent.

À l'extrême opposé de cette méthode directe et invasive, une méthode indirecte et abstraite a été imaginée : l'utilisation d'un modèle mathématique. L'un des modèles possibles, que j'ai mis au point, est le suivant.

La probabilité qu'un cycle conduise à un œuf viable jusqu'à un temps t (ce que nous nommerons succès) est exprimée en fonction de probabilités élémentaires : la probabilité d'émission d'un ovule, les probabilités de fécondation de cet ovule, compte tenu des rapports sexuels qui ont eu lieu dans le cycle, et la probabilité de survie de l'œuf jusqu'au temps t . Ces probabilités élémentaires sont inconnues ; la probabilité de survie de l'œuf, en particulier, est précisément celle que l'on cherche à connaître. En revanche, les probabilités de succès pour divers moments des rapports sexuels dans le cycle peuvent être estimées, si l'on s'en donne le mal. C'est le but, et tout l'art de certains modèles mathématiques, d'induire des valeurs de paramètres inconnus : ce sont celles qui correspondent le mieux aux données observées.

Cette démarche demandait que l'on dispose d'une population de couples adéquate. Situation rare, mais qui a été réalisée par les chercheurs britanniques J.C. Barret et J. Marshall, qui avaient

réuni 2 192 cycles ovulatoires de 241 couples, pour lesquels on possédait la courbe de température, la répartition des rapports sexuels et l'état de l'œuf fécondé six semaines après la date estimée d'ovulation.

En appliquant notre modèle à cette série, nous avons estimé la probabilité de survie d'un œuf jusqu'à six semaines. La valeur trouvée était de l'ordre de 52 pour cent. La mortalité dans les six premières semaines, complémentaire de la survie, serait donc également de l'ordre de 50 pour cent. Hertig avait obtenu le même résultat, mais pour la mortalité à deux semaines ; pour la mortalité à six semaines, il trouvait 58 pour cent, résultat encore voisin de celui du modèle.

Les deux méthodes sont fondées sur des hypothèses, mais la plupart ont été confirmées. En outre, la concordance entre les résultats de deux démarches différentes donne confiance dans les estimations obtenues. Des approches récentes (tests précoces de grossesse, fécondation *in vitro*) ont apporté des informations nouvelles, qui suscitent également quelques réserves, mais, dans l'ensemble, elles donnent des valeurs voisines de celles qui avaient été obtenues. N'est-il pas admirable que la fréquence d'un événement invisible ait ainsi été, sans audacieux coup de bistouri, mesurée par un modèle mathématique ?

L'artificiel, modèle du naturel

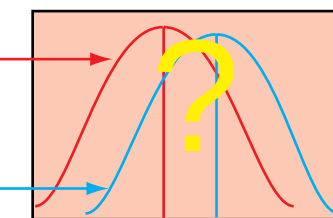
L'étude de la fertilité humaine est particulièrement ardue, ne fût-ce qu'en raison des résistances qui empêchent d'obtenir des informations. À cet égard, l'insémination artificielle avec donneur de sperme congelé présente des avantages considérables : on dispose d'une multitude de renseignements sur la femme et sur le donneur ; un donneur de sperme a des enfants avec plusieurs femmes ; on connaît la date exacte des inséminations et la date présumée de l'ovulation ; la fécondation est, sauf cas exceptionnel, due au donneur ; enfin, avantage incomparable, c'est le sperme inséminé qu'on analyse.

Lorsque fut créé par Georges David le premier Centre d'étude et de conservation du sperme (CECOS), on établit en outre un protocole précis et utile pour la recherche ; il était prévu, en particulier, que le premier cycle ne comporterait qu'une seule insémination.

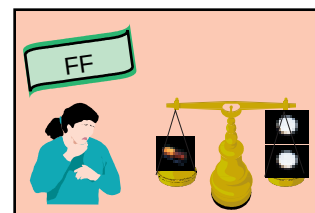
Ainsi a-t-on déterminé le rôle du jour d'insémination : sur 1 000 cycles à insémination unique, on identifia la place de la période de fertilité, ainsi que les «meilleurs jours» (c'étaient, dans l'ordre, les jours -1 et -3 par rapport au jour zéro, dernier minimum de la courbe thermique).

La fertilité dépendait-elle de l'âge des membres du couple ? De nombreux démographes avaient cherché cette rela-

tion, mais il était difficile de séparer le facteur âge de la femme de facteurs concomitants tels que l'âge du mari et la fréquence des rapports sexuels. Dans l'insémination artificielle avec donneur, l'âge du donneur et le nombre des inséminations par cycle sont indépendants de l'âge de la femme. Les dix CECOS d'alors découvrirent, à partir de 2 000 cas de femmes inséminées, que la fécondabilité (taux de succès par cycle) dimi-



TEST STATISTIQUE



BILAN GLOBAL



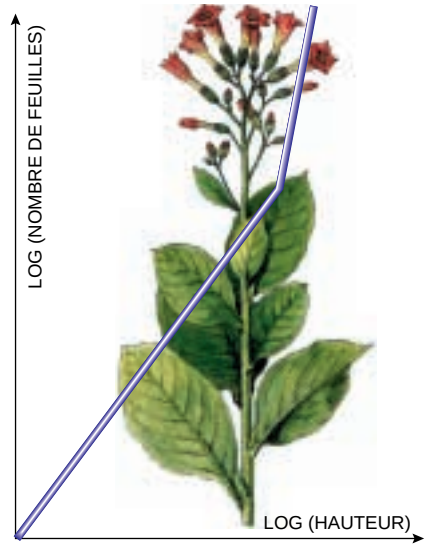
1. LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES sont de deux types : essais de connaissance et essais de décision. Dans le premier (*en haut*), l'essai peut porter sur un échantillon sélectionné, des personnes âgées par exemple. On crée deux groupes par tirage au sort, on administre les traitements en conditions égales (notamment même présentation) et l'on ne mesure si possible qu'un seul effet. La comparaison utilise un test statistique. Dans les essais de décision (*en bas*), les deux groupes sont tirés au sort dans un échantillon représentatif ; on administre les traitements en conditions optimales et l'on compare leur bilan coût-efficacité ; on n'effectue pas de test statistique.

La croissance du tabac

Des modifications brusques de la croissance s'observent dans le règne végétal et dans le règne animal.

Dans le cas du tabac, par exemple, on met en évidence ces phases de la croissance en portant sur un graphique la variation de la hauteur de la plante en fonction du nombre de feuilles produites, en coordonnées logarithmiques.

On observe ainsi une brusque montée en hauteur : c'est la montée en graines, ou montée en fleurs, que les jardiniers appréhendent chez les laitues. Or, à ce même moment, des coupes dans le bourgeon terminal révèlent l'apparition des premières ébauches florales : c'est l'âge ingrat du tabac...



nue légèrement dès la trentaine, et notamment après. Pour cette étude du rôle de l'âge, le modèle de l'insémination artificielle avec donneur est probablement un des meilleurs. La publication du résultat dans le *New England Journal of Medicine* était accompagnée d'un éditorial qui concluait de façon péremptoire : que les femmes commencent par faire des enfants et travaillent plus tard. Cet oukase provoqua de violentes controverses.

La croissance

Un type de modèle différent des deux précédents a été utilisé dans le domaine de la croissance. Des milliers d'articles scientifiques ont été consacrés à la croissance, donnant des formules qui expriment la variation de divers paramètres (poids, taille...) en fonction du temps. Dans les années 1930, Georges Teissier, en France, et J.M. Huxley, en Grande-Bretagne, ont proposé d'étudier plutôt la variation d'un paramètre en fonction d'un autre, sans considérer le temps : par exemple, le poids en fonction de la taille. Teissier et Huxley ont montré qu'entre deux paramètres x et y d'un individu au cours de sa croissance existe, pendant de larges périodes de temps, une relation du type $y = kx^\alpha$, où k et α sont des constantes, différentes pour les différents couples de paramètres. Le cas où α est égal à 1, qui correspond au maintien des proportions y/x , donc à une conservation homothétique de la forme, est exceptionnel ;

généralement y augmente plus vite ou moins vite que x , entraînant une déformation continue. C'est ce que montre, à titre d'exemple, la figure 2 pour notre espèce.

Ce phénomène, nommé allométrie de croissance, est très général : non seulement parce qu'il s'applique à la majorité des êtres, mais aussi parce qu'il est vérifié par un très grand nombre de paramètres, morphologiques ou physico-chimiques. Si x et y sont portés sur des axes gradués en logarithmes (avec les valeurs 1, 10, 100, 1 000... à intervalles égaux), la relation est traduite par une droite nommée «droite d'allométrie». Une même droite ne convient généralement pas pour toute la vie de l'individu ; la croissance est représentée par plusieurs segments successifs, déterminant des points anguleux où α change de valeur.

Il est remarquable que les points anguleux coïncident dans le temps pour différents couples de paramètres : les segments correspondent à des étapes de la croissance, et les points anguleux à des crises physiologiques.

Dans le cas de l'espèce humaine, des points anguleux apparaissent simultanément pour plusieurs couples de paramètres morphologiques ; ainsi, vers l'âge de 13-14 ans, la largeur des épaules et la longueur du torse croissent moins vite que la taille avant le point anguleux, plus vite après. L'inverse a lieu de manière particulièrement frappante pour la longueur des jambes, justifiant le nom d'âge ingrat, l'âge où la forme est disgracieuse. Au

même moment se produisent de profondes modifications physiologiques (notamment l'entrée en activité des glandes sexuelles) et psychologiques. C'est la crise de la puberté.

De même, divers statisticiens, tels Philippe Lazar et Nicole Mamelle, ont étudié les relations allométriques dans les périodes pré- et postnatales, à partir de mesures échographiques de fœtus ou de mesures directes sur des fœtus avortés et des nouveau-nés.

Pour le couple taille-périmètre crânien, le tracé allométrique comporte trois étapes : dans la première, qui va jusqu'à la 30^e semaine, le périmètre crânien croît presque comme le carré de la taille, tandis qu'après cette date, il varie au contraire moins vite que la taille (comme sa racine carrée) ; à la naissance, il recommence à croître plus vite que la taille, quoique moins nettement que dans la période initiale.

Ces tracés correspondent à une naissance «normale». Ils sont différents pour les grands prématurés, nés avant 30 semaines (il n'y a alors pas de point anguleux à 30 semaines) et pour les bébés qui se présentent par le siège (le cerveau croît plus vite dans la deuxième étape). L'ensemble de ces observations a permis à Ph. Lazar de formuler des hypothèses que nous exprimerons en termes finalistes.

Dans la première étape, le cerveau croît si rapidement que, si la croissance continuait au même rythme, elle rendrait sans doute l'accouchement impossible et compromettrait en tout cas la survie de la mère et de l'enfant. À la 30^e semaine se produit un renversement salutaire : la tête croît moins vite, c'est par ailleurs le moment où le bébé se place tête en avant. La forte croissance de la tête reprend après l'accouchement.

Cependant le changement de rythme à la 30^e semaine ne serait pas suffisant si l'accouchement devait tarder. Qu'il ait lieu à la 40^e semaine paraît un deuxième moyen de protection, car cette durée de gestation semble anormalement courte : on sait combien le bébé de l'homme a l'air inachevé à la naissance et, en comparant l'homme à divers primates, certains biologistes ont estimé que la durée de gestation, chez la femme, devrait être de l'ordre de 21 mois. La reprise de la croissance rapide du cerveau après l'accouchement suggère que le développement n'était pas achevé. Enfin la station debout avance la naissance du bébé : les femmes

qui travaillent debout pendant leur grossesse ont davantage de prématurés. Ainsi le modèle allométrique prouve son utilité en montrant que trois caractéristiques de l'espèce humaine, apparemment indépendantes, ont été associées au cours de l'évolution : l'importance du volume crânien, la précocité de la naissance et la bipédie.

La maladie

Comment prévoir si une molécule est ou non efficace contre une maladie ? Un modèle, qu'on n'avait sans doute pas nommé ainsi, a été proposé au XVI^e siècle par l'alchimiste et médecin suisse Paracelse (1493-1541) : la théorie des signatures. Cette théorie stipulait que Dieu, regrettant d'avoir créé les maladies, aurait donné à l'homme les plantes permettant de les combattre, en leur affectant un signe de reconnaissance.

Ce modèle fait aujourd'hui sourire, mais, le hasard aidant, la théorie des signatures aboutit à une découverte de taille : puisque les saules prospéraient les pieds dans l'eau, ils devaient contenir des remèdes contre les fièvres et les rhumatismes ; on chercha dans leur écorce, et l'on trouva l'acide salicylique, dont l'aspirine est un dérivé.

Depuis Paracelse, les modèles qui permettent de prévoir l'activité des molécules ont évolué... Dans le cas du cancer, par exemple, on a cherché des substances qui s'intercalent dans

la double hélice de l'ADN des chromosomes. Si ce modèle moléculaire n'a pas encore vaincu le cancer, il a donné, de bons résultats dans d'autres maladies : quand on identifie des cibles biologiques, on peut les activer, pour inhiber ou pour amplifier des effets physiologiques, ou les bloquer, afin de diminuer les hyperfonctionnements.

Ces cibles sont généralement des récepteurs, protéines disposées à la surface des cellules et qui participent aux échanges d'informations dans l'organisme, ou des enzymes qui assurent certaines étapes des diverses réactions physiologiques. Connaissant les récepteurs ou les enzymes, on tente de mettre au point des molécules capables d'agir sur eux. Cependant les pharmaciens ne savent pas encore prédire à coup sûr l'action d'une molécule entièrement nouvelle, sur un récepteur ou sur une enzyme ; l'un des Graal de la pharmacie est la prédiction des relations structure-activité. En l'absence d'un tel modèle, notre allié le plus efficace reste souvent le hasard érigé en système par un criblage : on teste des milliers, voire des dizaines de milliers de substances pour découvrir un petit nombre de composés efficaces.

La mort

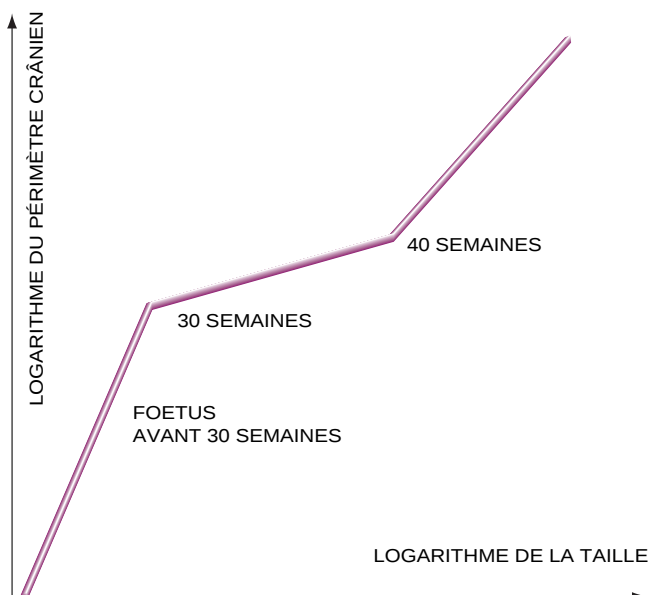
Nous avons présenté des modèles pour la naissance, la croissance, la maladie. Un modèle peut-il expliquer la pro-

gression vers la mort ? Nous avons cherché à le vérifier à partir de la répartition (les statisticiens disent « distribution ») des durées de vie.

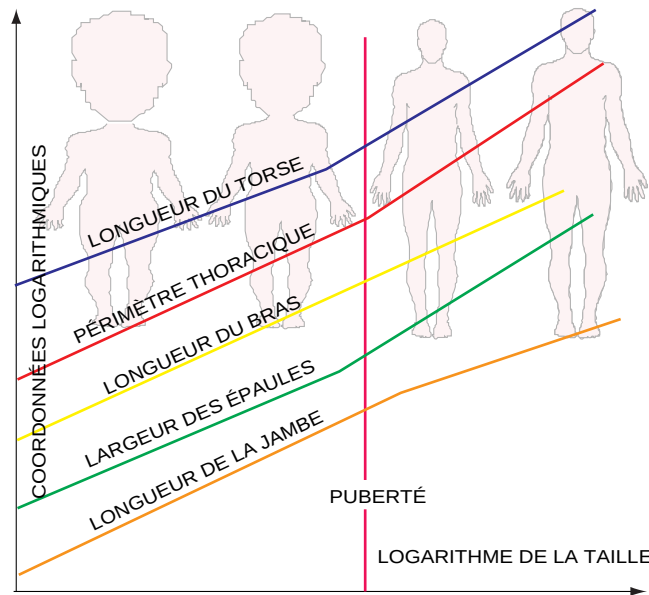
Tout caractère, en biologie, varie selon les individus. Cette variabilité, pour un caractère quantitatif continu et pour un échantillon d'individus, est classiquement représentée par un diagramme en bâtons (histogramme), et la distribution qui représente cette variabilité pour la population dont provient l'échantillon est une courbe qui sous-tend l'histogramme. Ainsi la figure 4 indique la loi de distribution du poids de nouveau-nés, loi établie à partir de l'histogramme observé pour 200 sujets. Une distribution, ou loi de probabilité, est un modèle.

La forme d'une courbe de distribution permet-elle de suggérer des hypothèses ? C'est ce que nous examinerons, avant d'étudier la mortalité, sur deux distributions classiques.

La distribution normale, ou loi de Laplace-Gauss, est la plus célèbre des lois de probabilité. Sa forme est une courbe en cloche, symétrique, qui s'étend de moins l'infini à plus l'infini (c'est la courbe en rouge de la figure 4). Un théorème qui joue un rôle fondamental en statistique énonce que la somme de variables nombreuses et indépendantes, aucune n'atteignant des valeurs bien supérieures aux autres, tend vers une loi normale quand le nombre des variables augmente.



2. LES MODÈLES ALLOMÉTRIQUES identifient des phénomènes physiologiques. Par exemple, quand on trace la variation de diverses mensurations en fonction du périmètre crânien (à gauche) ou de la taille (à droite) en coordonnées logarithmiques, on observe



que les points se répartissent sur des segments de droite, raccordés par des points anguleux. Le point anguleux de la courbe de droite correspond à la puberté. Les silhouettes montrent que les proportions du corps évoluent avec l'âge.

On est alors tenté de retourner ce résultat : puisque le poids de naissance des nouveau-nés dans une population suit une loi très proche de la normale, ne peut-on supposer que ce poids se constitue, pendant la gestation, par addition de multiples effets indépendants ?

Le terme «loi normale» incite à croire que les variables biologiques doivent lui être «normalement» assujetties. Or bien des variables suivent d'autres lois. Une loi fréquemment rencontrée est la loi log-normale : c'est alors le logarithme de la variable qui est normalement distribué, la courbe représentant la loi ayant une forme en cloche dissymétrique plus étendue à droite qu'à gauche (voir la figure 5). Un exemple dans le domaine économique illustre cette situation : les modifications de salaires ne se font généralement pas par addition d'une somme identique pour tous, mais par l'octroi de sommes proportionnelles aux salaires existants. Ce sont là des effets multiplicatifs ; le logarithme des salaires est donc déterminé par des effets additifs. On conçoit, dans cet exemple, l'existence d'une distribution log-normale.

Dans le domaine biologique, un cas intéressant de répartition log-normale est celui de la concentration en cholestérol total dans le sang, ou cholestérolémie : cette concentration serait donc déterminée par des effets multiplicatifs, tandis que le poids à la naissance le serait par des effets additifs. Pourquoi ? Il faudrait qu'on en cherche une explication physiologique.

Il reste, après ces deux préalables, à voir ce qu'il en est de la durée D de la vie humaine. La courbe de distribution de la durée de vie après 20 ans, dans nos contrées à l'époque actuelle, est représentée sur la partie inférieure de la figure 5. Elle ne ressemble pas aux distributions précédemment envisagées. Toutefois cette courbe ressemble à la symétrique d'une courbe de loi log-normale par rapport à une verticale d'abscisse L . Autrement dit, $\log(L-D)$ aurait une distribution normale, L serait un âge limite, et c'est l'écart à cet âge limite qui serait réparti selon une loi log-normale.

Partant des données de l'INED publiées par Jacques Vallin pour le sexe féminin, en France en 1969, nous avons montré que, pour cette population, le

modèle s'ajustait bien aux données pour une durée de vie limite de 105 ans. L'hypothèse d'une durée de vie limite choque ; on ne peut naturellement l'admettre qu'en première approximation. Par ailleurs, une répartition quasi normale de $\log(L-D)$ suggère que les individus recevraient à la naissance un capital de L années, auquel les aléas de la vie opéreraient un retrait distribué de manière log-normale, donc relativement banale.

Le modèle fait penser que «ce qui compte» dans le vieillissement, c'est, non le nombre total d'années, mais la diminution du temps restant, et cela en pourcentage, puisqu'il s'agit de son logarithme. Si l'on conserve pour limite L une valeur égale à 105 ans, passer de 55 à 80 ans représente une division par deux du temps restant ($105 - 55 = 50$; $105 - 80 = 25$) ; il en est de même du passage de 100 à 102,5. Ces deux vieillissements, l'un de 25 ans et l'autre de 2,5 ans, seraient donc «équivalents» ; une année d'âge compterait beaucoup plus pour un sujet âgé que pour un sujet jeune (pour le vieillissement).

Le modèle nous a conduits bien loin. Nous n'ignorons pas son côté hypo-



3. LA THÉORIE DES SIGNATURES FUT UN MODÈLE : selon l'alchimiste et médecin suisse Paracelse (au centre), la pulmonaire (à gauche), avec ses feuilles aux taches blanches évoquant la couleur des expectorations des maladies broncho-pulmonaires, en constituait un remède de choix ; la noix (en haut à gauche) était

bonne pour le cerveau, dont elle imite les deux hémisphères ; les racines de ginseng (en haut à droite), en formes de cuisses, étaient des aphrodisiaques ; la colchicine, médicament de la goutte, est extraite du colchique, dont le bulbe a précisément la forme d'un gros orteil (à droite).

thétique, mais, du fait qu'il décrit bien les données, tout se passe comme s'il avait une certaine réalité, et les conclusions qu'on en a tirées méritent réflexion.

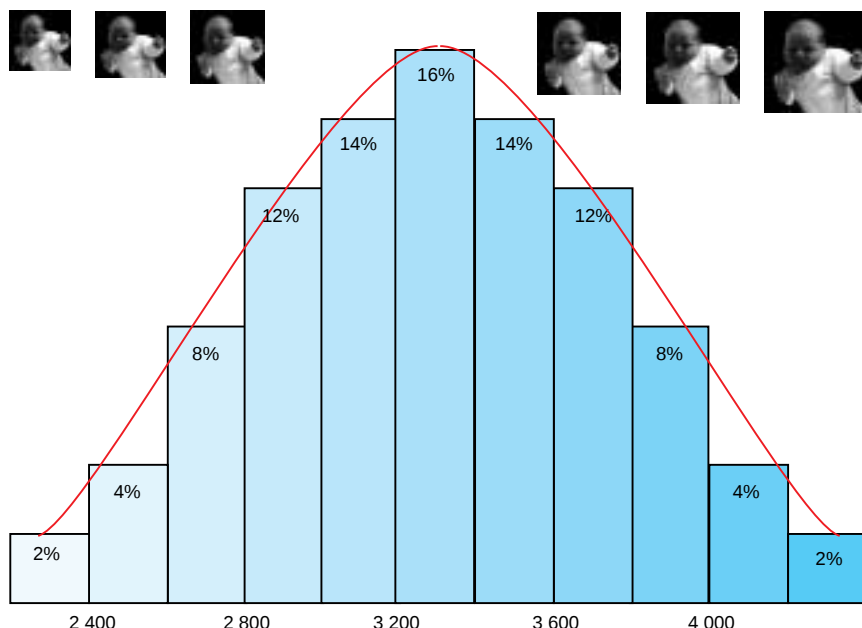
Le modèle probabiliste

L'évaluation de traitements (l'essai thérapeutique) consiste à comparer, pour la guérison d'une maladie par exemple, un groupe recevant un traitement A et un groupe recevant un traitement B (qui peut être l'absence de traitement).

La difficulté d'une telle comparaison provient de la variabilité des caractères biologiques selon les individus. Certaines personnes atteintes d'une maladie guérissent et d'autres non, et, parmi le premier groupe, le temps de maladie est variable selon les personnes. Le médecin qui veut évaluer l'efficacité d'un traitement ne peut étudier ce traitement chez une seule personne, et doit mesurer une proportion de guéris ou des durées moyennes de maladie. Comment déterminer ces valeurs ? Ces moyennes vraies, ces taux vrais, ou probabilités, nous échappent nécessairement, car on ne peut tester le médicament chez tous les individus ; nous ne pouvons qu'estimer ces valeurs sur des échantillons de taille finie. Et ces estimations diffèrent plus ou moins des vraies valeurs, en raison des fluctuations d'échantillonnage, ou fluctuations de hasard : si on tire un échantillon de boules dans une urne à 20 pour cent de boules blanches, on n'observera pas nécessairement 20 pour cent de blanches. Voilà le problème : l'épidémiologiste veut comparer le taux de guéris chez des malades traités par le médicament A ou par le médicament B, ou la durée moyenne de la maladie, mais la connaissance de ces taux ou de ces moyennes est hors de portée.

Avant le XX^e siècle, la méthode était simple, mais absolument pas rigoureuse : on concluait selon la grandeur de la différence observée. Grande de combien ? Le hasard est capable de tous les caprices : il peut conduire à des taux de guéris très différents, même si les probabilités de guérison sont les mêmes avec A et B, et à des taux voisins ou identiques, alors que les chances de guérison sont différentes. C'est ici que le calcul des probabilités donne une solution, avec le test statistique.

Supposons que, sur deux échantillons de 200 malades, on observe 100 guéris avec le traitement A et 60 guéris avec le traitement B. Le calcul



4. LE POIDS des nouveau-nés est distribué de façon « normale » : la proportion de nouveau-nés ayant un poids donné, en fonction du poids, est sous-tendue par une courbe en forme de cloche symétrique. Une telle distribution se retrouve pour plusieurs paramètres physiologiques.

des probabilités indique que, si les vrais taux de guérison étaient identiques, on aurait moins d'une chance sur 10 000 d'obtenir une telle différence de taux. L'hypothèse d'égalité des vrais taux est donc très peu vraisemblable.

La différence observée est généralement considérée comme significative quand la probabilité d'atteindre la différence observée (le fameux « petit p » des statisticiens) est inférieure à cinq pour cent. Pour la probabilité précédente, de 1 pour 10 000, la différence est donc très significative.

Si la probabilité est supérieure à cinq pour cent, on ne dira pas que les vrais taux de guérison sont identiques, mais seulement qu'on n'a pas mis en évidence de différence : une telle attitude de « non conclusion » peut être illustrée par une analogie : si on trouve l'arme du meurtre chez un accusé, on pourra conclure, avec un risque d'erreur, qu'il est le criminel, mais si on ne trouve pas l'arme, on ne conclura pas qu'il est innocent.

On comprend le progrès apporté par le test statistique : on conclut non d'après l'importance de la différence observée, qui n'a pas de sens, mais d'après la probabilité d'obtenir une telle différence si les traitements sont équivalents.

La différence admise comme significative, un nouveau problème se pose : la différence peut-elle être attribuée aux traitements ? Cette imputation causale n'est possible que si les deux groupes sont, à part les traitements, comparables à tous les points de vue.

On peut montrer que cela n'est réalisé que si les deux groupes de malades ont été obtenus par tirage au sort dans l'ensemble des 200 malades considérés et que les groupes ainsi constitués sont restés comparables pendant l'essai.

Connaissance ou décision

Parmi de nombreuses classifications des modèles, l'une des plus importantes porte sur la distinction entre les modèles de connaissance ou de compréhension, d'une part, et les modèles de prévision ou de décision, d'autre part. La quête de connaissance et l'aide à la décision sont deux attitudes si différentes qu'elles devraient nécessiter des approches radicalement différentes. Toutefois cette distinction est souvent mal perçue, conduisant à une mauvaise formulation des problèmes.

Le protocole de tout essai visant à comparer les effets de traitements doit définir avec précision quatre mots clefs : comparer, effets, traitements, patients. Deux exemples montreront comment ces définitions peuvent revêtir des aspects très différents, y compris celle du mot « comparer » qui, contrairement aux apparences, est ambigu.

Les essais de connaissance

Soit à éprouver l'efficacité d'une nouvelle molécule, par exemple un hypocholestérolémiant ou un hypnotique. Pour attribuer une différence observée

aux traitements (problème d'imputation causale), il est essentiel que les deux groupes soient identiques, à part le traitement, et qu'ils le restent. Aussi les traitements doivent-ils être donnés avec le même mode d'administration (voie sanguine, ou bien voie orale, etc.) et sous une présentation identique (une pastille rouge n'a pas le même effet qu'une pastille verte). Plus généralement, la connaissance du traitement par le malade ou par son médecin peut provoquer, par autosuggestion ou par hétérosuggestion, des différences, non seulement dans l'appréciation des résultats, mais aussi dans l'évolution de la maladie. Toutes les fois qu'on le peut, on présentera donc les traitements sous des formes indiscernables, leur identité étant ignorée du malade (essai en «aveugle»), voire du malade et du médecin (essai en «double aveugle»). Si le groupe témoin peut ne pas être traité, on lui administrera un placebo, substance inerte imitant, dans sa présentation, le traitement à évaluer.

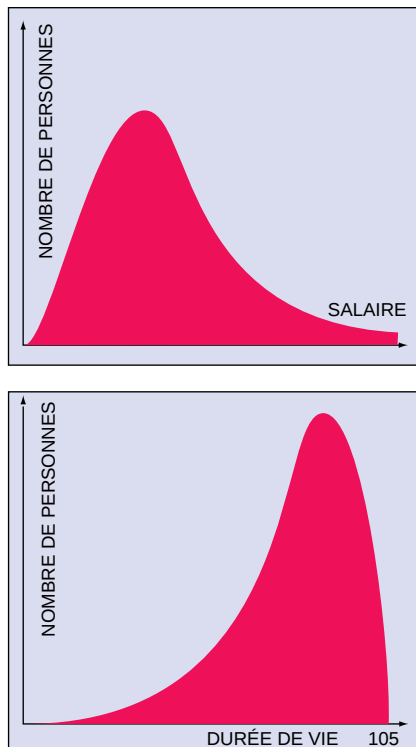
Les critères de jugement doivent être peu nombreux, un seul si possible : baisse de la cholestérolémie ou nombre d'heures de sommeil.

Les patients seront sélectionnés selon des critères d'optimisation : homogénéité, sensibilité..., le souci de représentativité étant secondaire : on teste une propriété pharmacologique vraisemblablement extrapolable d'une population à l'autre, l'essai prolongeant l'expérimentation sur l'animal. Enfin la comparaison sera effectuée par un test statistique. Cette démarche est celle de l'essai thérapeutique classique, qui est le plus couramment pratiqué.

Les essais de décision

Supposons que nous devons choisir entre deux traitements de la polyarthrite rhumatoïde : par exemple, entre un nouveau traitement de fond *N* et un traitement de fond classique *C*. Un essai de décision est entrepris pour déterminer quel traitement est le plus intéressant ou le plus utile dans ses conditions habituelles d'emploi, de manière à opter pour l'un ou l'autre, à la fin de l'essai. Les quatre mots clefs du protocole doivent alors être définis d'une nouvelle façon.

On administrera le traitement nouveau *N* pour un groupe, le traitement classique *C* pour l'autre, chacun avec ses conditions d'administration optimales : la meilleure dose (il n'est pas question de donner des doses égales,



5. LA DISTRIBUTION des durées de vie après 20 ans (en bas) peut se ramener à une distribution log-normale, telle que celle des salaires (en haut), quand on considère la différence de la durée de vie à une valeur limite, égale à 105 ans dans la population féminine française, en 1969.

si les substances sont différentes), la meilleure voie d'administration, éventuellement les traitements adjuvants (si le régime sans sel est indiqué pour un des traitements, on ne privera pas de sel les patients de l'autre groupe). Ainsi on ne se préoccupe pas de réaliser des conditions égales, mais des conditions optimales.

Pour juger des résultats, on retiendra non seulement les nombreux critères cliniques et de qualité de vie, permettant d'apprécier l'état d'un malade souffrant de polyarthrite rhumatoïde, mais aussi les inconvénients de ces traitements. Il faudra ensuite bâtir, à partir de ces critères, un score exprimant le bilan. Il est cette fois indispensable d'avoir un échantillon de patients aussi représentatif que possible de la population à laquelle on voudra appliquer les conclusions de l'essai. En effet, le résultat (*N* plus ou moins intéressant que *C*, dans un bilan global) n'est pas, comme la propriété pharmacologique testée dans le premier exemple, une conclusion de portée générale vraisemblablement extrapolable d'une population à l'autre.

Enfin la comparaison est l'élément le plus original de la démarche. Elle ne

fait pas appel à un test statistique. En premier lieu, dans un bilan, l'hypothèse soumise à un test, qui serait l'équivalence des deux traitements, n'a aucune raison d'être. En second lieu, un test statistique peut conduire à une non conclusion, alors qu'il faut, en l'occurrence, aboutir à un choix : on doit dire lequel des deux traitements est le plus intéressant.

La solution est à emprunter à la théorie de la décision. À Villejuif, avec Joseph Lellouch, professeur à l'Université Paris XI, nous avons mis au point une méthode simple : elle consiste à opter, sans test statistique, pour celui des deux traitements dont le bilan dans l'essai a été le meilleur, sous la condition que le nombre de sujets de l'essai, calculé à l'avance, minimise le risque que le traitement ainsi adopté soit le moins bon.

Le premier essai, qui vise à éprouver une hypothèse biologique, a tous les caractères d'une expérience de laboratoire. Le second, qui vise à choisir le plus intéressant de deux traitements pour une population donnée, est une sorte de répétition générale, un banc d'essai des traitements en conditions réelles. La première démarche est une quête de connaissance : c'est l'attitude explicative. La seconde aboutit à une prise de décision : c'est une attitude pragmatique.

On conçoit facilement qu'un choix inapproprié à l'un quelconque des niveaux de définition peut rendre inutilisables, ou du moins limitées, les conclusions d'un essai. Citons, à titre d'exemple, la célèbre étude sur l'effet de l'aspirine dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Sur près de 260 000 sujets sollicités, les nombreux critères exigés pour la participation à l'essai n'en laissaient subsister que 22 000, soit huit pour cent.

L'inconvénient de cette sélection n'était pas tant la réduction de l'effectif, qui restait notable, que la non-représentativité résultant des critères d'exclusion. L'essai, de type explicatif, prouva l'efficacité de l'aspirine, dans ces «conditions de laboratoire», ce qui était déjà beaucoup, mais l'extrapolation à l'ensemble de la population n'était pas possible.

En particulier, la prise d'aspirine au long cours présente aussi des inconvénients, notamment un risque d'hémorragie. Les clauses d'exclusion éliminaient, entre autres, tous les sujets pour lesquels cet événement risquait

de se produire : l'échantillonnage n'était pas satisfaisant. C'est sans doute une des raisons pour lesquelles la communauté médicale n'a pas emboîté le pas d'emblée. Au fond, la démarche logique que l'on devrait adopter est : d'abord des tests sur l'animal, puis des essais cliniques chez l'homme en échantillons sélectionnés (essai explicatif), puis des essais chez l'homme en échantillon représentatif (essai pragmatique).

Néanmoins la recherche médicale s'est, presque toujours, limitée aux essais explicatifs. Le développement des essais pragmatiques a été lent, pour plusieurs raisons. D'abord parce que la méthode est nouvelle, donc mal connue. Ensuite parce qu'elle donne l'impression d'un manque de rigueur : absence de test statistique, recherche d'une situation aussi voisine que possible de la pratique courante, souplesse dans la définition des traitements. Bref on se rapproche de la médecine quotidienne, ce qui fait craindre un retour à l'empirisme, alors qu'il s'agit d'un essai de rationalisation de la conduite médicale.

En revanche, ici comme dans d'autres domaines, un «effet SIDA» s'est révélé bénéfique : l'essai pragmatique est apparu soudain comme une panacée. La plupart des molécules étant toxiques, on a d'abord demandé que leur évaluation tienne compte d'un bilan coût-avantage. Ensuite il a paru intolérable que des essais, souvent très longs et portant sur des milliers de malades, risquent d'aboutir à la non conclusion, à la suite d'un test statistique. Enfin c'est surtout la définition des traitements qui pose problème. En raison de leur toxicité, un grand pourcentage de malades ne les supportent pas et doivent les abandonner. En général, dans la comparaison de deux traitements A et B, ceux qui ne supportent pas A l'abandonnent au profit de B et réciproquement. La comparaison des deux groupes en ressort très affaiblie et, dans la plupart des cas, la différence est non significative.

C'est ici que l'attitude pragmatique est avantageuse : ce qui arrivera, en dehors de tout essai, dans les conditions de la pratique courante, c'est que les sujets intolérants à A recevront B, et réciproquement. On ne comparera donc pas les traitements A et B, mais les stratégies «traitement A, puis traitement B si intolérance au traitement A» et «traitement B, puis traitement A si intolérance au traitement B» ; autrement dit,

on cherchera s'il faut d'abord administrer A, puis B, ou B, puis A. Remis en selle par le SIDA, les essais pragmatiques sont revenus à l'ordre du jour, et nul doute qu'ils ne se répandront.

Il serait utile que la distinction soit perçue dans de nombreux domaines de recherche. En agronomie, par exemple, un chercheur voulut un jour comparer deux races A et B de haricots. Il constitua des parcelles de haricots A et des parcelles de haricots B. Les premiers poussaient tout en hauteur, les seconds formaient des boules s'étendant en largeur et se gênant dans leur croissance. L'agronome avait utilisé le même nombre de graines par mètre carré. Pourquoi ? Parce que, pour comparer l'effet d'un facteur, il devait, pensait-il, constituer deux groupes comparables pour tous les autres facteurs. Que vient faire ici ce souci d'égalisation ? Le problème était de nature pragmatique. Il n'était pas de tester l'hypothèse, tout à fait invraisemblable, d'égalité des deux races, mais de choisir la meilleure. Il fallait donc donner à chacune ses chances optimales.

Les modèles

Qu'est-ce qu'un modèle ? Cette question, éludée au début de l'article, avait été reportée avec l'idée que la réponse se concevrait mieux à la lumière de quelques exemples. Nous avons annoncé qu'il y avait, dans l'utilisation du mot, différences et points communs. Les différences sont évidentes : entre le modèle de conception, l'insémination artificielle et la théorie des signaux, elle saute aux yeux.

Cette différence existe d'ailleurs dans l'utilisation du mot en langage courant : on parle des petites filles modèles, du fusil modèle 1936, d'Harpagon comme modèle de l'avare, de la personne qui pose pour les artistes. Dans le domaine scientifique, on justifie cette diversité en instituant des catégories : il y a les modèles dialectiques, parmi lesquels figurent les modèles mathématiques, et les modèles physiques (comme le pendule, modèle du mouvement périodique) ou biologiques (comme la souris, modèle de l'homme pour l'étude d'un médicament).

D'autres parlent de modèles abstraits et concrets, mais la question reste le pourquoi de l'utilisation d'un même mot. Une définition courante du modèle est «instrument d'étude de la réalité», mais cette définition manque

de spécificité : ne s'applique-t-elle pas à un microscope, voire à un crayon ? Suzanne Bachelard dit plutôt «instrument d'intelligibilité». Il faudrait ajouter «ou d'aide à la décision». Même imparfaites, ces définitions mettent l'accent sur ce but commun des divers modèles, concrets comme abstraits. Ce but ressort clairement des exemples que nous avons présentés.

Nous avons dû faire un choix : ainsi nous avons ignoré les modèles à compartiments, qui décrivent la circulation d'éléments entre des départements qui communiquent, par exemple les échanges d'hormones entre divers organes. De tels modèles font l'objet de nombreuses études, mais ils n'auraient rien ajouté à notre propos. Nous avons préféré retenir quelques modèles très différents et que nous avons nous-mêmes utilisés.

Certains pourront paraître s'écarter de la notion stricte de modèle. Le modèle probabiliste, par exemple, est-il vraiment un modèle ? Il en crée en tous cas plusieurs. Ainsi l'essai thérapeutique avec le tirage au sort des patients, son protocole précis, un médicament administré à l'aveugle, n'est-il pas typiquement un modèle construit pour prouver la causalité ? Où s'arrête d'ailleurs la frontière des modèles ? Selon Boltzmann, l'hypothèse, la théorie, la science elle-même sont des modèles de la réalité.

Daniel SCHWARTZ est professeur émérite à la Faculté de médecine de Paris Sud.

Henri LERIDON, *Les enfants du désir*, éditions Julliard, 1995.

H. Le BRAS, *Lois de mortalité et âge limite*, in *Populations*, n° 3, 1976.

G. DAVID, *L'insémination artificielle et le système CECOS*, in *L'insémination artificielle*, éditions Masson, 1991.

Ph. LAZAR, *La naissance prématurée*, in *L'anthropologie*, tome 90, n° 3, 1986.

G. BOUVENOT, E. ESCHWÈGE et D. SCHWARTZ, *Le médicament*, éditions de l'INSERM et Nathan, 1993.

J. M. LEGAY, *La méthode des modèles, état actuel de la méthode expérimentale*, éditions Informatique et biosphère.

D. SCHWARTZ, *Le jeu de la science et du hasard*, éditions Flammarion, 1994.

D. SCHWARTZ et J. LELLOUCH, *Exploratory and Pragmatic Attitudes in Clinical Trials*, in *J. of Chronic Diseases*, vol. 20, 1967.

La nature de l'espace et du temps

STEPHEN HAWKING • ROGER PENROSE

Deux éminents spécialistes de la relativité exposent leurs conceptions de l'Univers, son évolution, et l'impact de la théorie quantique.

En 1994, Stephen Hawking et Roger Penrose donnèrent une série de cours publics sur la relativité générale à l'Institut Isaac Newton de l'Université de Cambridge. Ces conférences ont été publiées cette année par Princeton University Press, sous le titre *The Nature of Space and Time*, et les extraits choisis dans cet article permettent de comparer, voire d'opposer, les opinions des deux scientifiques. Bien qu'ils partagent un héritage commun en physique – Penrose siégeait dans le jury de thèse de Hawking, à Cambridge –, les orateurs ont une vision différente de la mécanique quantique et de ses conséquences sur l'évolution de l'Univers. Ils s'opposent, en particulier, sur ce qu'il advient de l'information emmagasinée par un trou noir et sur la raison de la différence entre le début et la fin de l'Univers.

Stephen Hawking a découvert, dans les années 1970, que, par des effets tunnels quantiques, les trous noirs émettent des particules. Le trou noir s'évapore au cours du processus, de sorte qu'il ne subsistera peut-être plus rien de la masse originelle. Toutefois, pendant leur formation, les trous noirs engloutissent énormément de données : les types, propriétés et configurations des particules englouties. Selon la théorie quantique, l'information doit être conservée, mais ce qu'il en advient demeure l'objet d'un vif débat. Stephen Hawking et Roger Penrose pensent tous deux que, lorsqu'un trou noir rayonne, il perd l'information qu'il contenait. Toutefois Stephen Hawking prétend que cette perte est irrémédiable, tandis que Roger Penrose affirme que la perte est compensée par des mesures spontanées des états quantiques qui réintroduisent de l'information dans le système.

S'ils sont tous deux d'accord sur la nécessité d'une théorie quantique de la gravité pour décrire la nature, ils divergent sur certains aspects de cette théorie. R. Penrose pense que, même si les forces fondamentales de la

physique des particules sont symétriques dans le temps – inchangées après renversement du sens du temps –, la gravité quantique violera cette symétrie. Cette asymétrie temporelle expliquera alors pourquoi l'Univers était quasi uniforme au début, ainsi qu'en témoigne le rayonnement fossile vestige du Big Bang, tandis qu'à sa fin l'Univers sera fortement hétérogène.

R. Penrose tente d'incorporer cette asymétrie temporelle dans son hypothèse de la courbure de Weyl. Albert Einstein découvrit que la présence de matière déforme l'espace-temps, mais que celui-ci peut aussi posséder une courbure intrinsèque dénommée courbure de Weyl. Les ondes gravitationnelles et les trous noirs, par exemple, permettent à l'espace-temps de se courber, même dans des régions vides. Au début de l'Univers, la courbure de Weyl valait probablement zéro, mais selon R. Penrose, dans un Univers moribond, les très nombreux trous noirs entraîneront une courbure de Weyl importante. Cette propriété distinguera la fin de l'Univers de son commencement.

S. Hawking convient que l'explosion primordiale (Big Bang) et l'implosion finale (Big Crunch) seront différentes, mais il ne souscrit pas à une asymétrie temporelle des lois de la nature. Pour lui, la raison sous-jacente de cette différence réside dans la manière dont l'évolution de l'Univers est programmée. Il postule une sorte de démocratie, déclarant qu'aucun point de l'Univers ne peut être particulier ; pour cette raison, l'Univers ne peut avoir de frontière. S. Hawking affirme que cette absence de frontière explique l'uniformité du rayonnement cosmologique.

Les physiciens divergent, enfin, dans leur interprétation de la mécanique quantique. S. Hawking croit que toute théorie doit simplement fournir des prédictions qui s'accordent aux données expérimentales. R. Penrose pense qu'une simple comparaison des prédictions et des expériences ne suffit pas à expliquer la réalité. Il fait remarquer que la théorie quantique requiert une «superposition» des fonctions d'onde, un concept qui peut conduire à des absurdités. Les physiciens reprennent donc les fils des célèbres débats entre Einstein et Niels Bohr sur les implications bizarres de la théorie quantique.

© 1996 Princeton University Press

© Éditions Gallimard, pour la traduction française établie par Françoise Balibar, à paraître dans la collection NRF Essais/Gallimard