

Dans le cas du diabète insulino-dépendant, l'équipe de Bernard Conrad, à l'Université de Genève, a montré qu'un rétrovirus endogène humain s'exprime dans des cellules sanguines, et que ces dernières activent des lymphocytes T spécifiques des cellules bêta des îlots de Langerhans (ces cellules du pancréas produisent normalement l'insuline, mais elles sont détruites chez les patients atteints de diabète insulino-dépendant). Ces lymphocytes T se multiplient et migrent en grand nombre vers le pancréas (tant qu'ils ne sont pas activés, les lymphocytes T , qui réagissent contre le soi, sont peu nombreux et restent tapis, inoffensifs, dans des «sanctuaires» inaccessibles).

De surcroît, ce rétrovirus endogène produit un «superantigène», une molécule qui active plusieurs types (plusieurs clones) de lymphocytes T , ce qui déclenche une violente réaction immunitaire et crée de graves lésions cellulaires et tissulaires. L'activation du rétrovirus et la production du superantigène seraient déclenchées par un cofacteur, peut-être une infection simultanée par un virus de la famille des herpèsvirus, ou par des hormones

sexuelles (l'incidence du diabète est maximale près de la puberté). Les superantigènes sont encore plus efficaces que les antigènes pour activer le système immunitaire, de sorte que les bataillons de lymphocytes activés qui arrivent dans le pancréas libèrent de grandes quantités de substances toxiques ; ces dernières déclenchent et entretiennent une inflammation locale excessive, qui finit par détruire les cellules à insuline.

Le mécanisme de la sclérose en plaques serait du même type. Cette maladie neurologique est due à une destruction de la gaine de myéline qui entoure les neurones et facilite la transmission des messages nerveux. Les malades ont des troubles moteurs qui aboutissent parfois à une paralysie, des troubles de la coordination et des troubles sensitifs.

L'équipe d'Hervé Perron, à la Société bioMérieux de Lyon, et celle de Jean-Marie Seigneurin, à la Faculté de médecine de Grenoble, ont détecté des particules extracellulaires de type rétroviral dans le liquide céphalorachidien et dans des cellules sanguines et des lymphocytes prélevés chez des patients atteints de sclérose en plaques.

Ce rétrovirus, nommé MSRV, ressemble beaucoup à un rétrovirus endogène, mais on devra déterminer sa séquence génétique complète et la comparer à la séquence humaine correspondante pour prouver que ce rétrovirus est bien endogène.

L'équipe lyonnaise a aussi montré que des protéines produites par un herpèsvirus activent l'expression du rétrovirus MSRV. Ainsi, la présence du rétrovirus endogène, dans le génome de certaines personnes, dénoterait une susceptibilité génétique à développer une sclérose en plaques. L'expression du génome rétroviral, réveillé par un herpèsvirus, par exemple, deviendrait pathologique. Le rétrovirus synthétise peut-être, comme dans le cas du diabète, un superantigène qui exacerberait les réactions immunitaires locales ; les substances libérées en excès (des cytokines) lésaient la myéline.

Ces découvertes auront-elles des conséquences thérapeutiques ? À mesure que l'on déchiffre des mécanismes, on se rapproche d'un traitement, mais saura-t-on un jour bloquer l'expression d'un de ces rétrovirus endogènes, qui font partie intégrante du génome humain ?

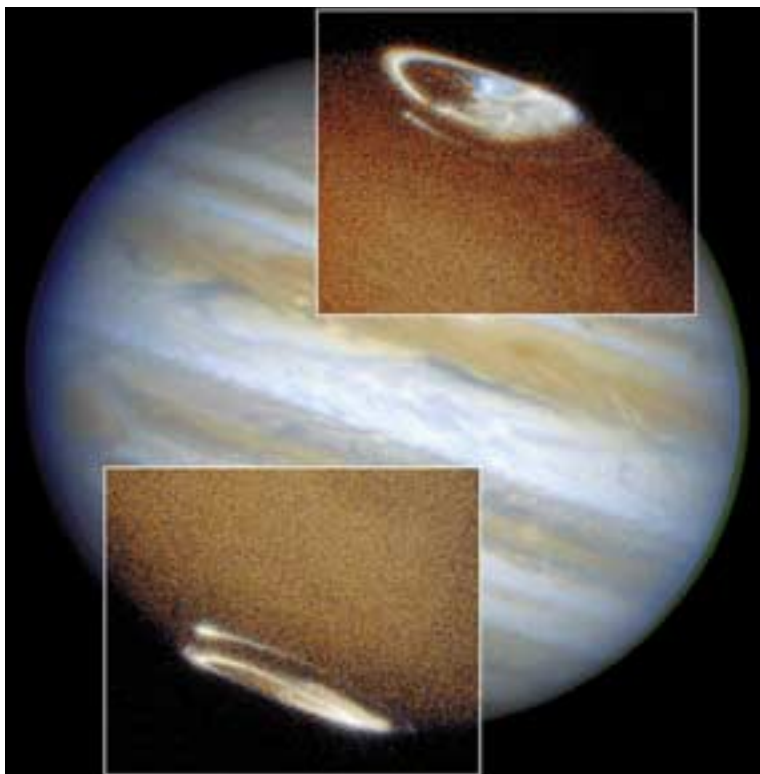
Aurores joviennes

Les habitants et visiteurs des régions polaires ont parfois la chance d'observer des aurores polaires. Ces phénomènes résultent de l'interaction de particules chargées du vent solaire, qui s'engouffrent vers les pôles, guidées par le champ magnétique terrestre. Ces particules excitent, par collision, des molécules de l'atmosphère qui, en se désexcitant, émettent un rayonnement visible et ultraviolet.

La planète Jupiter possède un champ magnétique ; cependant, ce géant du Système solaire est trop éloigné du Soleil et les particules du vent solaire sont en nombre insuffisant pour créer des aurores. Comment expliquer, alors, les aurores polaires détectées sur Jupiter ? Par les émissions de Io, l'un des quatre gros satellites joviens. Chaque seconde, cette planète au volcanisme actif éjecte dans l'atmosphère jovienne une tonne de gaz et de poussières. Une partie de ces particules crée les aurores polaires, tandis qu'une autre partie suit les lignes de champ magnétique qui lient Io à Jupiter. Ces particules dessinent alors une trace que l'on distingue à proximité des aurores. La partie brillante de cette trace (à gauche des traces) matérialise l'empreinte magnétique, l'endroit où les lignes de champ magnétique provenant de Io pénètrent dans l'atmosphère jovienne.

La bonne résolution de cette image, cinq fois meilleure que les résolutions précédentes, résulte de la mise en service d'un nouveau

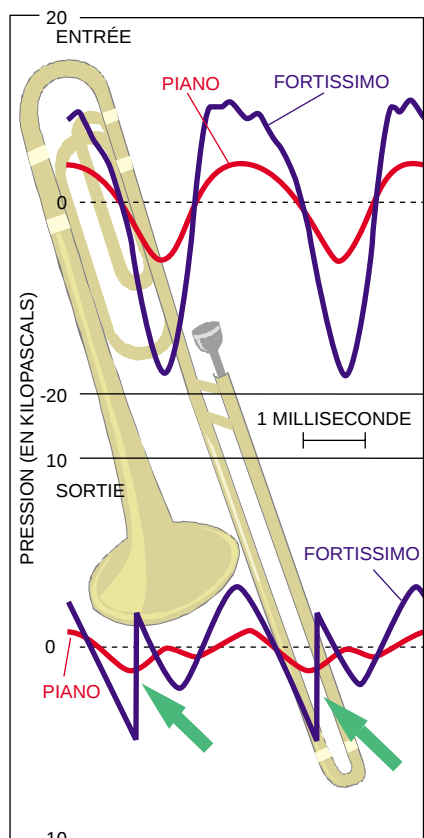
spectrographe imageur à bord du Télescope spatial Hubble. Ces études expliqueront la formation des aurores polaires joviennes et la nature du générateur électrique qui lie Jupiter et Io.



Chocs cuivrés

Des discontinuités de pression produisent les sons «cuivrés» des instruments à vent.

Verdi, en composant *Aïda*, pensait-il que l'on en retiendrait surtout «les trompettes»? Comme chaque fois que les cuivres jouent très fort, les notes émises dans ce morceau ont un timbre brillant caractéristique, que l'on qualifie de «cuivré», par analogie avec la composition métallique des instruments. Toutefois ni le matériau ni les vibrations de l'instrument ne sont responsables des caractéristiques de ces sons (pas plus que des autres sons émis par les instruments à vent) : en adaptant une embouchure de trombone sur un tuyau de plastique assez long, un instrumentiste expérimenté obtient aisément une note cuivrée. Cette sonorité résulte en fait



À l'entrée de la coulisse d'un trombone, la forme de l'onde sonore dépend peu de la puissance de la note (*en haut*). En revanche, à la sortie (*en bas*), l'augmentation périodique de la pression est d'autant plus rapide que l'instrumentiste joue fort, jusqu'à devenir quasi-discontinue (*flèches vertes*). La propagation de cette discontinuité jusqu'à l'oreille de l'auditeur forme une onde de choc, dont le son est «brillant».

de brusques variations de pression dans la colonne d'air, à l'intérieur de l'instrument, qui vont de pair avec l'amplification de la partie aiguë des notes.

Lorsqu'un musicien souffle dans l'embouchure d'un trombone, l'oscillation des lèvres y crée une onde de pression, l'onde sonore. La plupart du temps, l'onde se déforme peu en se propageant à l'intérieur du tube : l'énergie n'est dissipée que par frottement et par échange thermique avec la paroi intérieure du tube, ainsi que par l'émission du son à travers le pavillon. Cette situation est décrite dans le cadre de l'approximation acoustique : on néglige, dans les équations de propagation du son, tous les termes faisant intervenir le carré (et les puissances supérieures) de l'amplitude sonore.

En revanche, lorsque le tromboniste joue très fort, l'amplitude de l'onde est grande et l'on ne peut plus négliger les termes de puissances élevées dans les équations de propagation. Le signal se déforme au cours de sa propagation.

L'enregistrement, à l'intérieur d'un trombone, de l'onde de pression dans le cas d'une note jouée *fortissimo* révèle les détails de cette déformation : à mesure que l'onde se propage dans le tuyau, l'augmentation de la pression, à chaque période de l'onde, est de plus en plus rapide. Pour de très fortes amplitudes de l'onde, la variation de la pression devient quasi-discontinue. La propagation de cette discontinuité est une onde de choc : le signal émis à l'extérieur de l'instrument, qui est entendu par l'auditeur, est une succession d'impulsions. Lorsque l'on décompose un tel signal en ondes sinusoïdales, de fréquences multiples de la fréquence fondamentale de la note émise (les harmoniques), l'amplitude des harmoniques aiguës est grande, et les auditeurs entendent un son brillant.

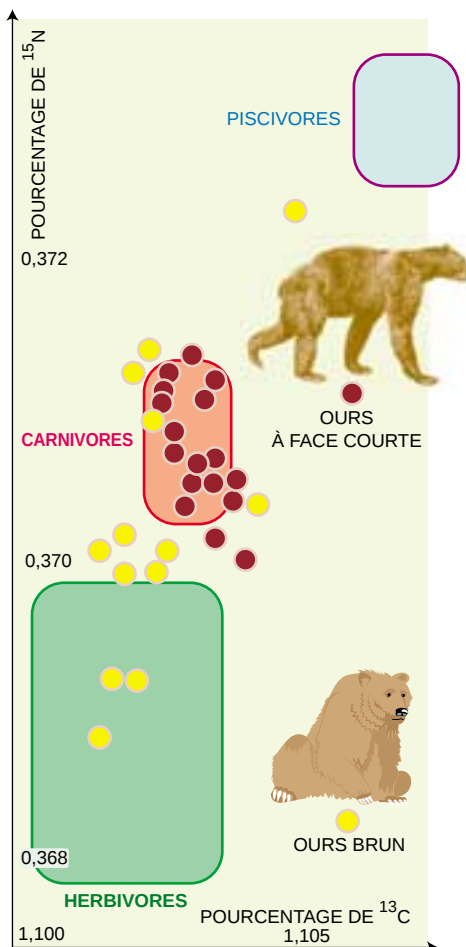
La connaissance de ces phénomènes permet la synthèse de sons cuivrés avec un instrument virtuel formé de modèles numériques des lèvres et du trombone : l'onde qui se propage dans la coulisse se déforme, l'amplitude des harmoniques graves diminuant et celle des harmoniques aiguës augmentant. Après le filtrage des fréquences les plus basses, qui simule la propagation dans le pavillon et le rayonnement du son vers l'auditeur, nous obtenons des signaux sonores cuivrés, identiques à ceux qui sont produits par l'instrument d'orchestre. Nous pouvons alors varier les nuances, et produire, paradoxalement, des sons cuivrés... *pianissimo*.

Joël GILBERT, Laboratoire d'acoustique de l'Université du Maine, Le Mans
Régis MSALLAM, IRCAM, Paris

Le menu de l'ours

L'ours à face courte, aujourd'hui disparu, était carnivore.

Comment vivaient nos ancêtres chasseurs-cueilleurs ? Quels animaux chassaient-ils et par qui étaient-ils menacés ? Pour répondre à ces questions, et notamment distinguer les animaux carnivores et végétariens, nous cherchons à reconstituer le comportement alimentaire de nombreuses espèces aujourd'hui disparues. Depuis Georges Cuvier, les paléontologues étudient les traits caractéristiques des organes fossilisés, tels que dents et mâchoires, qui dénotent les habitudes de vie, notamment alimentaires des animaux. Dans le cas de l'ours à face courte géant (*Arctodus simus*),



Les pourcentages de carbone 13 et d'azote 15 dans le collagène fossile des ours géants à face courte (*ronds marrons*) indiquent qu'ils étaient carnivores (*zone rouge*), comme les loups ou les lions. L'ours brun actuel (*ronds jaunes*), en revanche, adapte son régime alimentaire aux ressources : il est végétarien (*zone verte*), carnivore, voire piscivore (*zone bleue*), selon son environnement.

qui vivait en Amérique du Nord jusqu'il y a environ 10 000 ans, l'analyse morphologique de ces éléments donne lieu à des interprétations opposées. L'analyse du collagène fossile de cet animal permet de trancher (le collagène est la principale protéine des os) : il était carnivore.

L'ours à face courte géant de 800 kilogrammes mesurait deux mètres au garrot. Que mangeait-il ? De la viande, affirment des paléontologues qui se fondent sur la ressemblance entre son museau court, qui lui donne son nom, et celui de félins, carnivores : le museau des omnivores est allongé par le développement des molaires, dents broyeuses. Non, contestent d'autres, il était végétarien : les muscles étaient raccordés sur sa mâchoire comme sur celle de son lointain cousin actuel, l'ours à lunettes qui se nourrit de végétaux. Le même mode

de mastication impliquerait un régime identique pour les deux espèces.

En parallèle avec P. Matheus, de l'Université d'Alaska, nous avons mesuré les proportions relatives des isotopes du carbone et de l'azote (les isotopes d'un élément diffèrent par le nombre de neutrons que contient leur noyau) du collagène fossilisé dans des os d'ours à face courte de différents sites d'Alaska et du Yukon. Les rapports entre le carbone 13 et le carbone 12, d'une part, et l'azote 15 et l'azote 14, d'autre part, au sein du collagène, dépendent de ceux des protéines contenues dans la nourriture, donc de sa nature. Ainsi, les rapports isotopiques distinguent-ils les herbivores, les carnivores et les piscivores.

Les signatures isotopiques du collagène des ours à face courte géants sont proches de celles des carnivores actuels,

mangeurs d'animaux terrestres : les ours suivaient donc un régime plutôt carné. Cette spécialisation alimentaire est confirmée par la comparaison avec l'ours brun actuel. Tandis que la signature isotopique de l'ours à face courte dépend peu du site d'origine des fossiles, celle de l'ours brun indique un régime variable en fonction des ressources disponibles : carnivore, herbivore, voire piscivore (consommation de saumon).

Les proies potentielles de l'ours à face courte abondaient : herbivores de grande taille, tels les mammoths et les paresseux géants, ou ongulés (rennes, bisons, chevaux, chameaux). Sa taille gigantesque lui permettait-elle de courir pour les attraper ? Peut-être se contentait-il de la consommation de charognes.

Hervé BOCHERENS, UMR 162, CNRS-INRA-Université Paris 6

Une anomalie génétique du cortex

Un gène nécessaire à la migration des neurones pendant l'embryogenèse a été isolé.

Les circonvolutions cérébrales augmentent la surface du cortex, la surface des aires cérébrales fonctionnelles et le nombre des connexions entre neurones, améliorant les performances cognitives. Chez quelques personnes, le cerveau est « lisse », dépourvu de circonvolutions ; chez d'autres, les circonvolutions existent, mais

le cortex est malformé. Vincent des Portes, Jamel Chelly et leurs collègues de l'équipe de l'Unité INSERM U 129 ont découvert un gène responsable de ce type de pathologies.

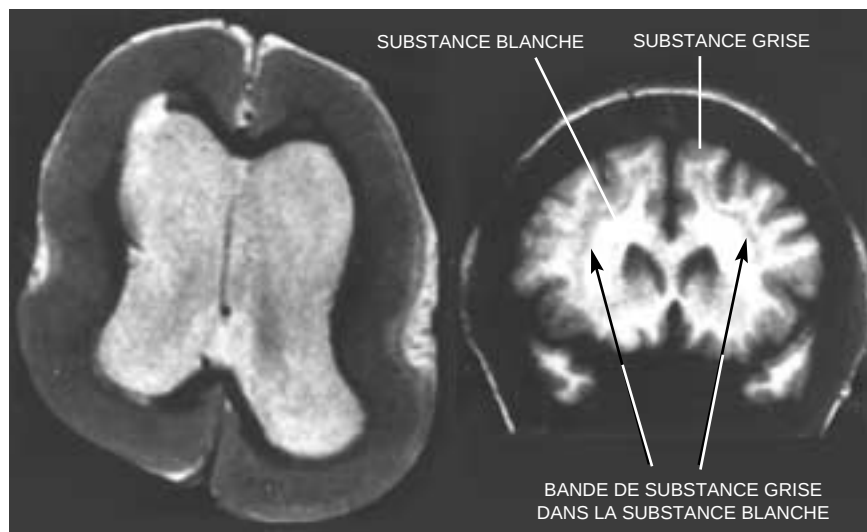
Au cours de l'embryogenèse, les neurones qui ont cessé de se multiplier migrent. Beaucoup de neurones meurent au cours de l'embryogenèse ; c'est le cas de la moitié des neurones moteurs. Seuls subsistent ceux qui trouvent une cible (un autre neurone), les autres dégèrent. Lorsque les mécanismes d'apoptose (le suicide des cellules) et de migration sont normaux, les neurones se regroupent dans le cortex, tandis que la substance blanche, sous-corticale, contient uniquement les axones, les prolongements

des corps cellulaires entourés de myéline (la myéline, qui participe à la conduction des signaux neuronaux, confère à la substance blanche sa couleur).

Parmi les rares enfants où ces phénomènes de migration des neurones sont anormaux, les neuropédiatres des équipes de Jean-Marc Pinard, à l'Hôpital Raymond Poincaré, à Garches, et de Jacques Motte à Reims, ont décrit, grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), un nouveau syndrome : dans une même famille, des garçons sont atteints de lissencéphalie (le cortex est dépourvu de circonvolutions) et des filles ont des hétérotopies en bandes, ou double cortex. Dans cette dernière pathologie, le cortex est apparemment normal, mais des bandes de substance grise, dites hétérotopiques, sillonnent la substance blanche (la substance grise est constituée des corps neuronaux) ; au cours de l'embryogenèse, les neurones n'ont pas migré correctement et se sont arrêtés avant d'atteindre leur but, au sein de la substance blanche. L'identification de plusieurs mutations génétiques dans les familles atteintes a conduit l'équipe de l'INSERM à démontrer la responsabilité du gène dénommé *Doublecortine* dans ces pathologies.

Les garçons ont un retard mental profond et des crises d'épilepsie réfractaires à tout traitement. Chez les filles, la variabilité est extrême : certaines sont quasi asymptomatiques, avec un retard mental léger, et une ou deux crises d'épilepsie dans l'enfance ; d'autres ont des symptômes aussi graves que les garçons.

Quelle est l'origine de cette variabilité ? Elle tient à la localisation du gène *Doublecortine* sur le chromosome X. Chez les filles, l'un des deux chromosomes X



Images obtenues par résonance magnétique d'un cerveau présentant une lissencéphalie (à gauche, coupe horizontale) et d'un cerveau ayant une hétérotopie en bandes (à droite, coupe verticale). Sur l'image de droite, les circonvolutions existent, mais deux bandes de substance grise traversent la substance blanche (les flèches).