

Cette situation ressemble à celle de la réflexion par des plaques métalliques, mais c'est la première observation d'une transmission par de telles plaques. Lorsque les photons arrivent sur la surface d'argent avec une longueur d'onde adéquate, ils excitent des plasmons. Ces

plasmons à l'interface air-argent sont alors transformés en plasmons à l'interface argent-quartz, ce qui «aide» les photons à passer par les trous.

Alors, les utilisateurs de fours à micro-ondes doivent-ils s'inquiéter? Non, car cette analyse ne s'applique pas aux

grilles de fours : la périodicité et le diamètre des trous de la grille sont si petits comparés à la longueur d'onde du rayonnement micro-onde que ce dernier ne passe pas. Les boules de pétanque traversent la passoire, mais pas les ballons de basket!

Peut-on prévoir les krachs?

Des physiciens proposent une théorie (controvertée) des krachs boursiers.

Au cours d'un krach boursier, les prix sur un marché s'écroulent en quelques jours de plusieurs pour cent (jusqu'à 30 pour cent pour les plus gros krachs du siècle, en octobre 1929 et en octobre 1987). Certains physiciens comparent un krach à ce que l'on nomme un point critique en physique : par exemple, un matériau soumis à une force d'élongation croissante se rompt au point critique. En ce point, la moindre action extérieure provoque une réaction considérable du système. D'où l'analogie avec le marché : par mimétisme, les agents décident simultanément de vendre leurs actions, car un incident a déclenché une panique générale.

En outre, avant les krachs, les prix ont des variations surprenantes. Didier Sornette, de l'Université de Nice, et Anders Johansen, de l'Institut Niels Bohr à Copenhague, ont cherché une fonction qui reproduit, sur plusieurs années, les fluctuations apparemment aléatoires des prix (en pointillés sur la figure du krach de 1929). Ils ont obtenu une fonction (en rouge sur la figure), qui oscille régulièrement autour d'une courbe croissante du temps. Ils soutiennent que, dans le cas des krachs, mais aussi dans certains phénomènes physiques (avalanches, tremblements de terre), ce type d'oscillations serait précurseur d'un point critique. La forme connue des oscillations permettrait de prévoir les apparitions de futurs krachs.

Cette idée est controversée : Laurent Laloux, Marc Potters et leurs col-

lègues de l'entreprise *Science et Finance* affirment qu'aucun modèle théorique convaincant n'indique qu'un krach serait un point critique ni ne justifie la présence de ces oscillations. D'autre part, la comparaison des krachs à des points critique est testée sur trop peu de données, car les krachs sont rares.

Enfin, des prédictions sur plusieurs années sont contestables : un modèle théorique à cette échelle devrait prendre en compte des facteurs extérieurs (événements ou décisions politiques, catastrophes naturelles, etc.) qui boule-

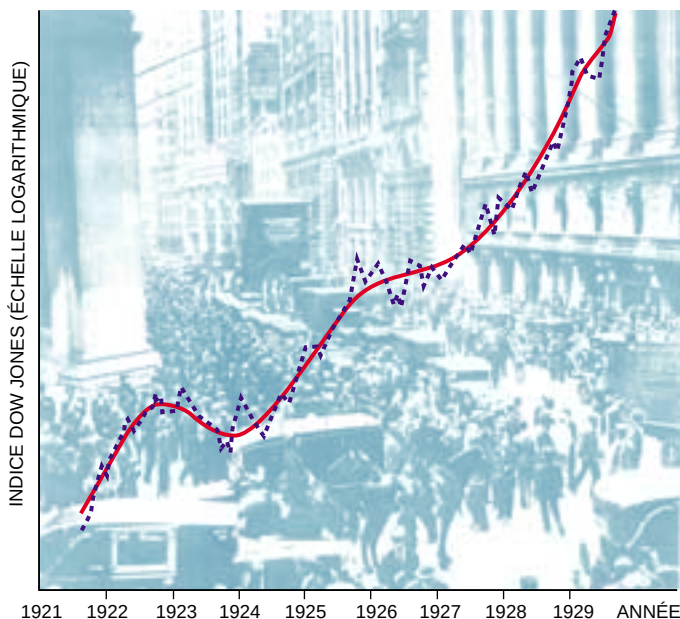
versent les marchés. Ces événements introduisent une forme de hasard que l'on ne sait pas modéliser.

sont peu probables, car la répartition de ces variations est donnée par une loi de distribution connue en théorie financière. En outre, si on se limite à des intervalles de temps compris entre une heure et quelques semaines, cette distribution est universelle : elle est commune à des marchés très différents dans le détail, et indépendante des influences extérieures. C'est pourquoi on utilise, dans ces limites, les méthodes de la physique statistique : on peut déterminer les propriétés collectives d'un grand nombre de particules en interaction en fonction des conditions extérieures (température, pression, etc.) sans considérer le comportement individuel des particules.

Par exemple, pour les intervalles courts, Rama ont et Jean-Philippe Bouchaud, du Centre d'études nucléaires de Saclay et membres de *Science et Finance*, ont construit un modèle inspiré de l'étude des transitions de phase, qui met en évidence deux régimes de fonctionnement du marché : dans le premier, les prix varient peu autour de leur position d'équilibre, ce qui correspond au fonctionnement «normal». Dans le second, les prix se trouvent brusquement un peu trop loin de l'équilibre, puis chutent vertigineusement, comme lors d'un krach, en raison d'une panique collective.

Dans ce modèle, un krach n'est pas un point critique. Toutefois, ce résultat

ne constitue pas une preuve contre la thèse du point critique, puisque les échelles de temps considérées sont très différentes. Ce modèle reproduit une caractéristique des marchés réels : les gros krachs ne suivent pas la loi de distribution du régime normal. Si c'était le cas, on calcule d'après cette loi qu'un gros krach se produirait seulement tous les 100 milliards de milliards d'années!



Le rapprochement des fluctuations de l'indice Dow Jones (moyenne des prix de 30 actions américaines représentatives) de juin 1921 à septembre 1929 (en bleu) et de la fonction oscillatoire (en rouge) proposée par D. Sornette et A. Johansen suggère que le krach d'octobre 1929 est analogue à des phénomènes physiques tels qu'avalanches ou tremblements de terre.

versent les marchés. Ces événements introduisent une forme de hasard que l'on ne sait pas modéliser.

Le débat est le suivant : sous quelles hypothèses peut-on prévoir les variations boursières? La présence du hasard empêche de prédire de façon certaine la hausse ou la baisse des prix au bout d'une journée ou d'une semaine. Cependant, on peut savoir quelles variations sont très probables, et lesquelles

L'allergie

à la croisée des sciences



**L'évolution
de la recherche
dans l'allergie**

**Les formes
de l'Évolution**

**L'universalité
des formes fractales**

**L'organisation
des formes**

À l'occasion
du dixième anniversaire
du premier antiallergique mondial*,
Schering-Plough offre ce dossier
aux lecteurs de *Pour la Science*.



Schering-Plough

* données IMS, sept. 97 (ventes)

L'évolution de la recherche dans l'allergie

Schering-Plough fête les dix ans de commercialisation de son antihistaminique non sédatif, premier antiallergique mondial en termes de ventes (données IMS, septembre 1997).

La civilisation s'est épanouie dans les villes où les interactions entre les hommes facilitent la propagation des connaissances et la synergie des services mutuels. Cette densification de la population a sa Némésis : la contagion des infections, la pollution de l'air, les contacts allergéniques sont la contrepartie de notre vie citadine.

Cette rançon du progrès, darwinienne dans son essence, lamarckienne dans sa transmission humaine, est une caractéristique de l'évolution des organismes vivants. Schering-Plough célèbre cette année le dixième anniversaire de la mise sur le marché de son antihistaminique non sédatif, devenu depuis premier antiallergique mondial en termes de ventes (données IMS, septembre 1997). Ses chercheurs continuent de tirer profit des avancées scientifiques pour mettre au point les futurs médicaments.

Les réactions allergiques, où les éléments du système de défense immunitaire réagissent contre des substances étrangères normalement inoffensives, dégradent la qualité de vie. Près de 15 millions de Français souffrent d'allergies, et 25 pour cent des enfants de moins de cinq ans sont amenés en consultation pour des maladies respiratoires associées à des sifflements. Les dépenses de santé liées à ces affections représentent un pour cent des dépenses totales.

Les affections les plus communes sont les rhinites allergiques (rhume des foins) et l'asthme. Les personnes atteintes de ces troubles respirent difficilement et souffrent de troubles divers quand elles

ont inhalé certains pollens, des résidus d'acariens ou des substances chimiques normalement inoffensives.

Toutes les allergies se traduisent par la sécrétion d'une grande quantité d'anticorps, les immunoglobines E (*IgE*). Les scientifiques supposent que ces réactions allergiques sont apparues dans l'évolution pour que les individus puissent réagir efficacement contre les parasites. Dans les pays développés, les individus ne sont plus exposés aux parasites, et le système immunitaire réagit outrageusement contre diverses substances telles que les pollens.

Le phénomène allergique comporte trois stades. Dans le premier, la sensibilisation, un allergène pénètre pour la première fois à l'intérieur du corps. Il y rencontre des cellules de voirie, nommées macrophages, qui l'absorbent, le coupent et en arborent les fragments à leur surface. Puis des globules blancs, les lymphocytes *T* auxiliaires reconnaissent certains fragments exposés sur les macrophages et s'y fixent. Ils sécrètent alors diverses interleukines qui incitent les lymphocytes *B* du voisinage à se transformer en plasmocytes sécréteurs d'anticorps. Ces plasmocytes sécrètent des immunoglobulines E, molécules en forme de Y dont chaque bras peut se lier à une molécule d'allergène (*figure a*).

On distingue aujourd'hui deux types de lymphocytes, les lymphocytes *Th1* et *Th2* ; cette deuxième classe est prédominante et sécrète certaines interleukines, mais pas d'interféron gamma, au contraire de la classe des lympho-

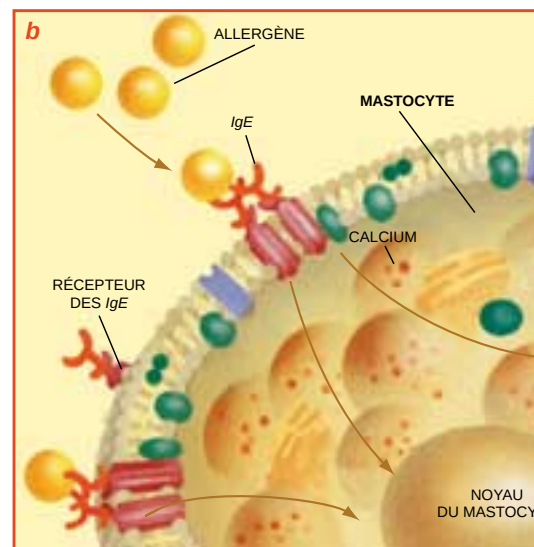
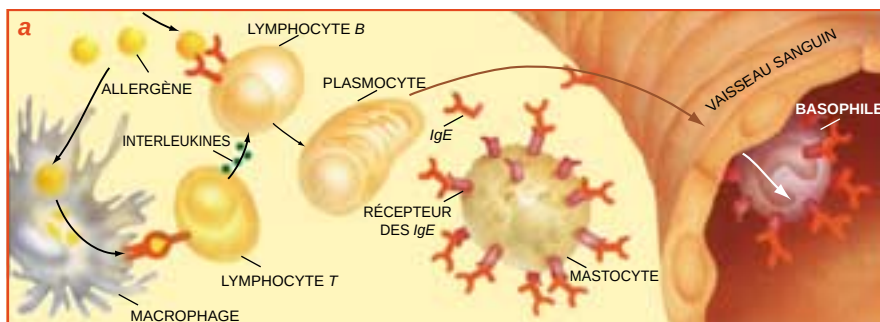
cytes *Th1*. L'interleukine 4 stimule la production d'*IgE* par les lymphocytes *B*, tandis que l'interféron gamma retarde cette synthèse. L'interleukine 10 inhibe les lymphocytes *Th1* dont le rôle est déterminant dans la lutte contre les infections. C'est la proportion de lymphocytes *Th1* et *Th2* qui détermine si les lymphocytes *B* produisent des *IgE* ou d'autres types d'anticorps.

Lors d'une infection virale, les lymphocytes *Th2* sont activés et sécrètent des interleukines 2, qui induisent la prolifération des plasmocytes producteurs d'immunoglobulines G. Une des voies de recherche actuelles chez Schering-Plough est de rechercher des principes actifs capables de bloquer les récepteurs des différentes interleukines.

Les anticorps s'attachent par la base du Y à des récepteurs spécifiques des mastocytes et des basophiles (*figure b*). La production des *IgE* étant amorcée, elle persiste pendant des mois : les anticorps restent liés à leur cible et sensibilisent les mastocytes.

Une nouvelle pénétration de l'allergène dans l'organisme déclenche les réactions allergiques. L'allergène se lie à deux *IgE* situées sur les mastocytes et établit un pont qui active la sécrétion de ces derniers. Les mastocytes libèrent des composés puissants, responsables des symptômes de l'allergie. Le plus

Sensibilisation de l'individu à l'allergène (a), activation des mastocytes (b) et les effets retardés de l'activation du système immunitaire (c).



redoutable de ces médiateurs libérés est l'histamine : cette molécule stimule la production de mucus par l'épithélium et contribue ainsi à la congestion des voies respiratoires. Un antihistaminique empêche la fixation de l'histamine sur les parois cellulaires en bloquant les sites récepteurs de celle-ci.

Les premiers antihistaminiques diminuaient aussi la vigilance : les études conduites par Schering-Plough ont permis la mise au point, il y a dix ans, d'un antihistaminique aussi efficace que les premières générations, mais non sédatif. Une étude a montré que, pour les utilisateurs et les prescripteurs, cette absence de somnolence était la qualité la plus importante. Les effets d'un principe actif ne s'évaluent avec certitude qu'avec le temps : depuis sa création les multiples recherches visant à quantifier les effets de cet antihistaminique ont confirmé son innocuité. La leçon de ces études est qu'il faut choisir le principe actif qui conduit au meilleur équilibre entre efficacité et effets indésirables.

La production d'IgE est dérégulée par divers virus responsables d'infections respiratoires, tels que les rhinovirus, dérégulation qui se traduit par une augmentation néfaste de la concentration des IgE à la surface de la muqueuse. Il s'ensuit une libération accrue de médiateurs pro-inflammatoires qui activent les molécules d'adhésion de l'épithélium, en particulier ICAM-1. Des recherches en cours chez Schering-Plough s'attachent à évaluer leur intérêt dans la prévention de l'hyperactivité bronchique liée à l'inflammation allergique des voies respiratoires et la réduction

des infections récidivantes des voies aériennes supérieures (en conformité avec l'hypothèse actuelle selon laquelle ces molécules sont aussi des récepteurs des rhinovirus).

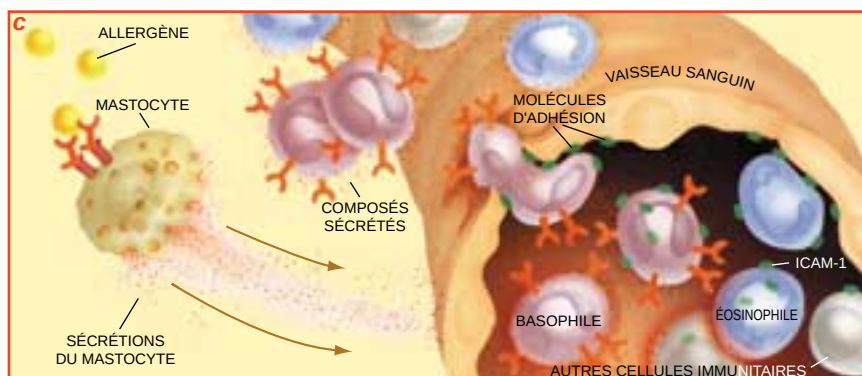
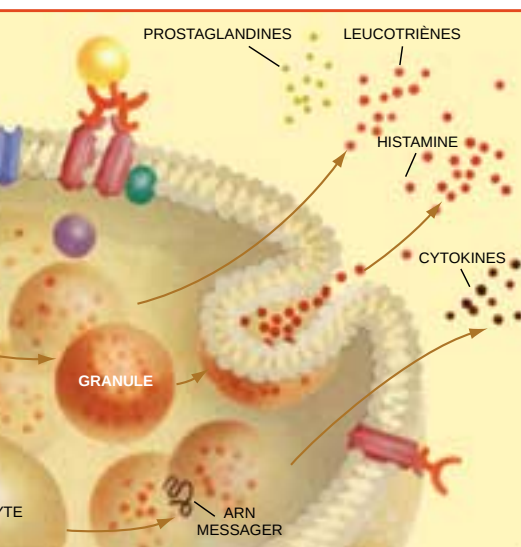
C'est le cas de l'étude baptisée *Pre-ventia* mise en place par Schering-Plough qui inclut 300 patients âgés de 12 à 30 mois. Les premiers résultats seront publiés en 1999. Les infections des voies aériennes supérieures (rhinopharyngites, otites) ne sont pas les seules pathologies associées au terrain allergique. Des études épidémiologiques, de plus en plus nombreuses, montrent que la rhinite allergique est très souvent présente chez des personnes atteintes d'asthme, ou bien de sinusite chronique, ou encore d'apnée du sommeil. Ces syndromes constituent autant de voies de recherche pour Schering-Plough.

Les chercheurs du Centre de recherches de Kenilworth étudient le récepteur des interleukines 5 sur les cellules éosinophiles pour trouver des produits antagonistes ou faire synthétiser à l'organisme des anticorps anti-interleukine 5 bloquant ces récepteurs.

Un second groupe de médiateurs actuellement étudiés sont des lipides, libérés dans l'organisme par les mastocytes après activation par l'allergène (figure c). Comme l'histamine, ces composés provoquent la contraction des bronches et la dilatation des vaisseaux sanguins, et ce de façon durable. Les mastocytes stimulés sécrètent aussi des enzymes variées, certaines toxiques, et des cytokines, petites protéines qui orchestrent les activités d'autres cellules immunitaires. L'activation rapide de ces cellules est responsable des réactions anaphylactiques, telles des crises d'éternuements et les sécrétions de larmes dont sont victimes les personnes allergiques au poil de chat, par exemple.

D'autres médiateurs, la substance P et les neurokinines, sont libérés par les cellules nerveuses des voies aériennes et par les macrophages alvéolaires : ils sont responsables des spasmes bronchiques, de la toux, de l'œdème bronchique, de la production de mucus et probablement d'inflammation. Le programme neurokinines de Schering-Plough vise, là encore, à bloquer les récepteurs de ces substances par des molécules antagonistes. L'existence d'une prédisposition génétique dans l'asthme étant établie, les chercheurs cherchent à présent à établir quelles modifications du ou des gènes induisent une sensibilité accrue aux allergènes. Pour cela, on sélectionne un groupe de patients asthmatiques et l'on identifie les régions spécifiques des chromosomes communes à tous ces individus. On cartographie ensuite ces régions pour dépister les gènes responsables. À long terme, il serait envisageable d'identifier les défauts des protéines produits par ces gènes afin d'administrer les formes correctes dans l'organisme ou, par des techniques d'ADN recombinant, d'insérer des gènes appropriés. Ces recherches ouvrent des perspectives dans différentes affections.

Que de chemin parcouru depuis les premiers traitements de l'allergie par des potions à base d'herbes – *Ephedra* ou *Stramonium* ! En collaboration avec les chercheurs universitaires, les pharmacologues de Schering-Plough poursuivent l'étude des mécanismes de transduction des signaux moléculaires et l'identification des sécrétions qui contribuent le plus aux pénibles symptômes de la réaction allergique ; cela afin de perfectionner les techniques de blocage des médiateurs immunitaires par voie chimique, biologique et, dans l'avenir, génétique.



Les formes du vivant

Claude Combes

Nous parrainerons notre évocation des formes de la nature par un peintre, Paul Gauguin, un naturaliste, Charles Darwin, et un écrivain, Lewis Carroll. Gauguin a inscrit sur un de ses tableaux «D'où venons-nous, qui sommes-nous, où allons-nous», tableau peint à l'époque où Darwin publiait son œuvre majeure : *L'origine des espèces*. Lewis Carroll, en racontant l'aventure extraordinaire d'*Alice au pays des merveilles*, a imaginé une scène qui illustre aujourd'hui le processus de complexification des organismes vivants.

La Reine rouge est une pièce de jeu d'échecs. Alice tient la Reine rouge par la main et elles courent toutes les deux. Soudain Alice s'adresse à la Reine rouge et lui dit : «Mais, Reine rouge, nous sommes en train de courir, nous courons vite et le paysage autour de nous ne change pas.» La Reine rouge a cette réponse devenue célèbre : «Nous courons pour rester à la même place.»

En 1973, un biologiste américain, L. Van Valen, a publié un article intitulé *A new Evolutionary Law* (Une nouvelle loi de l'évolution). L. Van Valen s'interroge : en trois milliards et demi d'années, comment sommes-nous passés des premières formes de la vie, des molécules d'acides nucléiques, à la faune actuelle ?

Durant cette longue période, des mutations aléatoires procurant un avantage ont permis que soient sélectionnées de nouvelles adaptations. Ce mécanisme de l'évolution, énoncé par Darwin, a été lar-

gement confirmé dans toutes ses grandes lignes par les découvertes récentes de la biologie moléculaire. Bel et bon, accepte Van Valen, mais comment expliquer la complexification ? La qualité de l'adaptation vis-à-vis de l'environnement, s'étonne Van Valen, n'a pas augmenté, l'amibe est aussi bien adaptée à son environnement que les organismes plus complexes.

Imaginons, indique Van Valen, que, parmi plusieurs espèces qui cohabitent, l'une d'elles, par un des hasards qui sont les moteurs de l'Évolution, et pour améliorer son adaptation au milieu, modifie un de ses caractères. Elle change en cela le paysage adaptatif des autres espèces et oblige celles-ci à s'adapter. Et c'est là qu'une sorte de mouvement perpétuel se met en marche, semblable en tous points à la course d'Alice et de la Reine rouge : les adaptations engendrent de nouveaux traits, de nouveaux caractères, en engendrant de la complexité, mais sans gagner de qualité d'adaptation.

À Madagascar vivent des petits papillons et des orchidées : les petits papillons transportent le pollen d'une orchidée à l'autre, et ce transport d'une fleur à l'autre est indispensable à la reproduction de l'orchidée. L'orchidée récompense le papillon en mettant à sa disposition du nectar au fond du nectaire, un tube mince et relativement profond. Le seul «objectif» de l'orchidée est de se reproduire, et le seul «but» du papillon est de se nourrir. Imaginons qu'un papillon ait une trompe un peu plus longue que sa taille habituelle :



1. Charles Darwin (1809-1882)

il va boire le nectar et, comme sa tête n'appuie plus sur les pollinies de l'orchidée, il repartira sans pollen. À l'inverse, si le nectaire de l'orchidée s'allonge, la tête du papillon va buter contre les pollinies d'orchidée et il repartira avec du pollen. Mais comme sa trompe est trop courte, il ne peut la tremper au fond du nectaire et ne peut se nourrir. L'orchidée est gagnante ; toutefois, faute de nourriture, le papillon se reproduira moins, et l'orchidée sera perdante.

À chaque génération, il y a sélection d'orchidées au nectaire de plus en plus profond et, parallèlement, de papillons à la trompe de plus en plus longue, puisque ceux qui n'ont pas la trompe assez longue ne se nourrissent pas. D'où la parabole de la Reine rouge, ou l'image plus actuelle d'une course aux armements. Les fleurs d'orchidées de Madagascar ont des nectaires de 28 centimètres de long, les petits papillons, des trompes de 25 centimètres. Ce mouvement auto-entretenu pendant trois milliards et demi d'années a fait que nous sommes plus complexes, et pas mieux adaptés.



2. D'où venons-nous ? Que sommes-nous ? Où allons-nous ? Tableau de Gauguin.