

Venin thérapeutique?

Une toxine extraite d'un coquillage des mers chaudes semble améliorer la contraction des muscles.

Leurs coquilles charment les collectionneurs et leurs venins fascinent les biologistes : les cônes, coquillages des mers chaudes harponnent leurs proies – des poissons, des vers ou d'autres mollusques – en les paralysant grâce à un venin qu'ils décochent par une flèche. Cette dernière est une dent creuse, pleine de poison, qu'ils projettent vers l'animal convoité. Frédéric Le Gall et Philippe Favreau, dans l'équipe de Jordi Molgo, au Laboratoire de neurobiologie cellulaire et moléculaire du CNRS, à Gif-sur-Yvette, ont isolé une toxine de venin de cône qui stimule la contraction des muscles. Aura-t-elle un jour une application thérapeutique chez les malades dont la contraction musculaire est insuffisante ?

Les venins des cônes contiennent plusieurs toxines, les conotoxines, qui agissent en se liant à leurs récepteurs spécifiques,

notamment ceux des jonctions neuromusculaires. Ces jonctions sont les zones de contact entre les fibres musculaires et les axones des neurones qui se ramifient en fins prolongements à leur voisinage. La terminaison du neurone présynaptique qui véhicule l'influx nerveux est séparée de la fibre musculaire, postsynaptique, par une fente synaptique. La communication est assurée par des messagers chimiques, les neuromédiateurs. Les récepteurs des toxines sont souvent des canaux ioniques, des « pores moléculaires » qui, en contrôlant le passage des ions (sodium, calcium et potassium), assurent la propagation de l'influx nerveux.

Normalement, lorsque le signal propagé par l'axone arrive à la terminaison présynaptique, des canaux sodium, localisés sur cette terminaison, s'ouvrent, et des ions sodium y entrent ; cela déclenche l'afflux d'ions calcium, puis la libération de molécules d'acétylcholine (un neuromédiateur excitateur) dans la fente synaptique. En se fixant sur leurs récepteurs (dits nicotiniques, car ils fixent aussi la nicotine) situés sur la membrane postsynaptique, les molécules d'acétylcholine déclenchent l'ouverture des canaux sodium de la fibre neuromusculaire postsynaptique. L'entrée d'ions sodium active

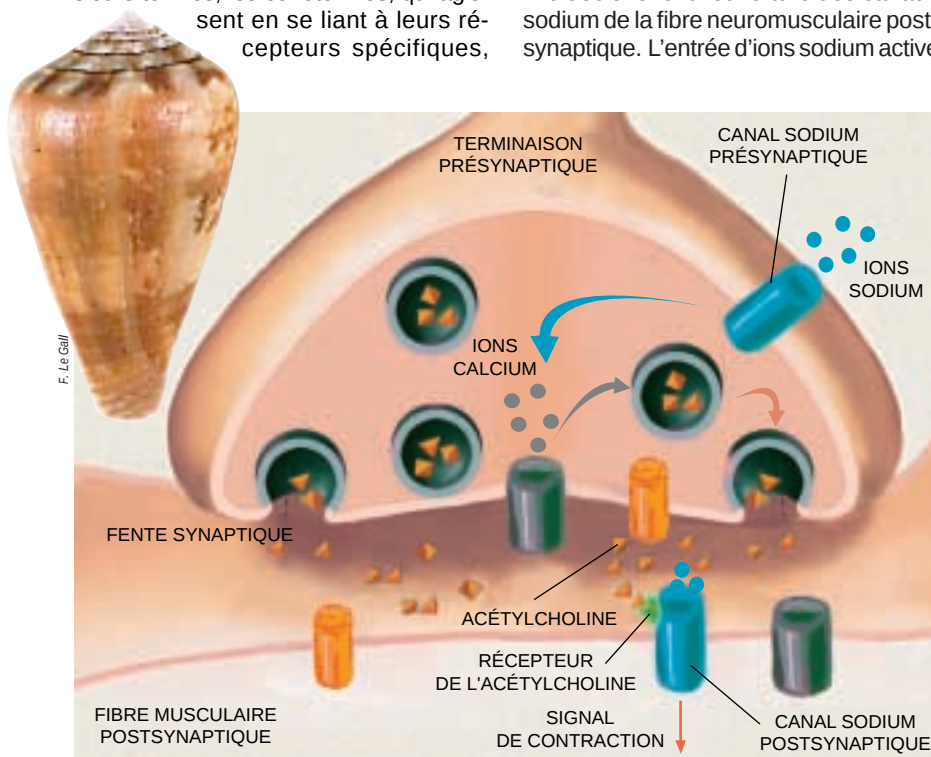
la propagation du signal, qui se manifeste par une contraction musculaire. L'acétylcholine agit de façon très transitoire et, quand elle se détache de son récepteur, le canal sodium postsynaptique se ferme et la contraction cesse.

En bloquant sélectivement certains canaux ioniques, la plupart des conotoxines inhibent la transmission de l'influx nerveux, provoquant une paralysie flasque. En revanche, dans le cas du *Conus ermineus* du Sénégal ou des Caraïbes, le venin provoque une paralysie rigide : l'influx nerveux ne cesse de se propager, et la paralysie a lieu par une contraction ininterrompue des muscles. F. Le Gall et P. Favreau ont extrait de ce venin une toxine, nommée E6A, qui se lie spécifiquement aux canaux sodium du neurone présynaptique et les maintient sans cesse ouverts. En inhibant leur fermeture, elle entraîne une libération prolongée de bouffées d'acétylcholine : l'influx nerveux est transmis de façon répétée et la fréquence des contractions musculaires s'accroît. Toutefois, à elle seule, E6A ne provoque pas de paralysie rigide ; d'autres toxines du venin de *Conus ermineus*, agissant en synergie avec elle, sont nécessaires.

Cette toxine devrait avoir des applications intéressantes pour lutter contre certaines maladies neurodégénératives, des myasthénies, caractérisées par une diminution de l'excitabilité des nerfs moteurs, c'est-à-dire par une baisse de la contractilité des muscles. Une molécule ayant les propriétés de E6A pourrait normaliser une conduction nerveuse insuffisante. Des molécules nommées aminopyridines, qui augmentent l'amplitude des contractions musculaires, restituent déjà partiellement la contractilité, mais elles ont des effets secondaires notables. Des expériences préliminaires faites chez l'animal avec E6A ont effectivement eu l'effet escompté. La molécule extraite de *Conus ermineus* améliorerait peut-être aussi la propagation de l'influx nerveux chez les personnes atteintes de sclérose en plaques.

Seule molécule spécifique des canaux sodium présynaptiques, E6A est aussi un outil précieux pour les neurobiologistes : Hung Lam Than, du Département d'ingénierie et d'étude des protéines du CEA, à Saclay, a synthétisé une molécule identique et l'a marquée par un dérivé fluorescent : on verra ainsi où elle se fixe, c'est-à-dire que l'on pourra localiser les canaux sodium présynaptiques.

Marie-Thérèse LANDOUSY



Quand un signal arrive à la terminaison synaptique, des canaux sodium présynaptiques s'ouvrent ; des ions sodium entrent ce qui entraîne l'ouverture de canaux calcium et l'entrée d'ions calcium. Il s'ensuit une libération d'acétylcholine dans la fente synaptique. Lorsque le neuromédiateur se fixe sur ses récepteurs, des canaux sodium postsynaptiques s'ouvrent et l'entrée d'ions sodium dans la fibre musculaire déclenche un signal de contraction.

La lumière lente

Ralentissement de la lumière à travers un nuage d'atomes très froids.

En 1850, le physicien français Léon Foucault montre que la vitesse de la lumière est plus faible dans l'eau que dans l'air : dans un matériau, la lumière se propage d'autant plus lentement que l'indice de réfraction est élevé. En fait, cette analyse est inexacte, car les particules de lumière, les photons, ne peuvent être ralentis : ils ne peuvent être qu'absorbés. Dans un diélectrique comme l'eau et le verre, une succession d'absorptions et d'émissions font que la lumière semble se déplacer plus lentement ; la lumière y est ralentie d'un facteur compris entre 1,5 et 2 par rapport à sa vitesse dans le vide, 300 000 kilomètres par seconde. Quand les indices de réfraction sont plus élevés, l'absorption est trop importante et la lumière ne se propage plus.

Aussi, la surprise fut grande lorsque une équipe de physiciens américains a annoncé le ralentissement d'un faisceau de lumière jusqu'à 17 mètres par seconde, la vitesse d'un cycliste en descente ! Pour cette prouesse, les physiciens ont utilisé la propagation étrange de la lumière à travers un paquet d'atomes ultrafroids irradiés par le champ électromagnétique intense d'un laser.

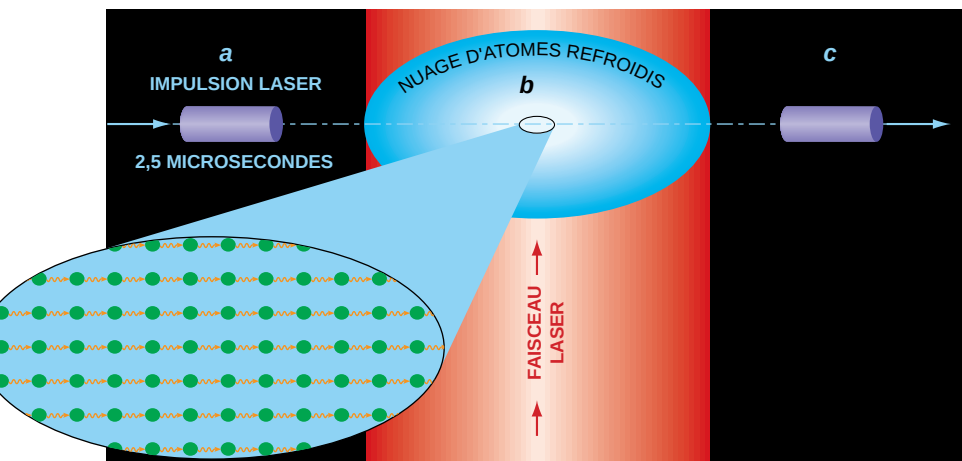
Lorsqu'un gaz d'atome est soumis à un champ électromagnétique, les propriétés de ce système d'atomes sont modifiées. Dans ce système d'atomes «habillés» par la lumière, la lumière n'interagit pas directement avec les atomes, mais avec

le système constitué des atomes et du champ électromagnétique. En préparant convenablement un tel système, l'on crée une transparence électromagnétique, due à des interférences entre les niveaux d'énergie du système.

Les physiciens ont utilisé un nuage d'atomes de sodium qu'ils ont refroidis à la température de la transition de Bose-Einstein, à 435 nanokelvins. À cette température, le nuage est particulièrement dense, et plus le nuage est dense, plus la lumière est ralentie. Dans ces atomes ultrafroids, un champ laser de faible puissance engendre des interférences quantiques qui augmentent la transparence du nuage. En même temps que la transparence croît, l'indice de réfraction augmente beaucoup, d'où la faible vitesse de propagation de la lumière à l'intérieur du nuage.

Pour mesurer cette vitesse de propagation, les physiciens ont éclairé le nuage d'atomes habillés par une impulsion laser de 2,5 microsecondes. Sept microsecondes plus tard, l'impulsion avait franchi les 0,2 millimètre du nuage d'atome. La vitesse obtenue est égale à un dix millionième de la vitesse de la lumière : c'est la plus faible jamais mesurée.

Les photons qui pénètrent dans le nuage sont constamment absorbés et réémis, mais ils sont toujours réémis dans la même direction : aucun photon n'est perdu en étant réémis dans une direction aléatoire. Pourquoi ? Parce que la probabilité pour qu'un photon absorbé soit réémis dans une direction aléatoire est due à deux effets opposés qui, pour une fréquence de l'impulsion laser et une puissance du laser qui «habille» le nuage donnés, se compensent exactement. Au total, la lumière incidente semble parfaitement transmise, mais plus lentement. On pourrait utiliser un tel ralentissement en commutation optoélectronique.



Une impulsion laser dont la durée est égale à 2,5 microsecondes (a) est émise vers un nuage d'atomes refroidis placés dans un piège magnétique (b). Un champ laser (en rouge) oriente les émissions des photons par les atomes dans la même direction et l'impulsion traverse le nuage d'atomes de 0,02 millimètre de long en 7 microsecondes (c), soit une vitesse de 60 kilomètres par heure.

BRÈVES

Entre deux grossesses

Quel est l'intervalle optimal entre deux grossesses ? Dans les pays en développement, c'est environ trois ans, moins dans les pays industrialisés. Des épidémiologistes américains, qui ont analysé les certificats de naissance de plus de 170 000 enfants nés entre 1989 et 1996 ont montré que les risques de naissance prématurée ainsi que de taille et de poids insuffisants à la naissance sont plus fréquents chez les enfants conçus moins de six mois après la naissance d'un premier enfant, comparés aux mêmes risques encourus par les enfants conçus une vingtaine de mois après le premier. Les risques sont également élevés quand l'intervalle entre deux naissances est supérieur à 10 ans. Dans ce cas les raisons sont multiples, l'une pouvant être une faible fécondité de la mère associée à des risques élevés de naissance prématurée.

Faïlle cachée

Les habitants de Los Angeles, en Californie, ont de nouveaux motifs d'inquiétude : une faille de 40 kilomètres de long, invisible de la surface, passe à quelques kilomètres sous leurs pieds. J. Shaw, de l'Université Harvard, et P. Shearer, de l'Université de Californie, l'ont cartographiée en exploitant les d'informations fournies par des compagnies pétrolières qui prospectent le sous-sol. En 1987, un séisme de magnitude six a été provoqué par la rupture d'une petite partie de cette faille. Si toute la faille rompt d'un coup, ce qui se produit tous les 500 à 2 000 ans, le séisme serait dix fois plus violent.



La mesure du génocide

Combien de personnes sont-elles mortes du fait du régime Khmer rouge, entre 1975 et 1979 ? Les démographes ont proposé différents chiffres, de 700 000 à trois millions, en se fondant sur des entretiens avec les survivants et en comparant l'évolution de la population avec une projection de l'évolution normale. P. Heuveline, du Centre de recherche sur la population de Chicago, a affiné les estimations : le chiffre le plus probable est compris entre 1,5 et 2,5 millions de décès (pour une population de sept à huit millions de personnes).

Infarctus et infections

Le stress, l'hypertension, le tabac, l'obésité prédisposent aux accidents vasculaires cérébraux. Une nouvelle menace s'ajoute à la liste : les infections par la bactérie *Chlamydia*, un redoutable agent des maladies sexuellement transmissibles et la principale cause de stérilité chez les femmes. L'injection à des souris de certaines molécules spécifiques de la bactérie aboutit à l'obstruction des vaisseaux sanguins du cœur. Lors d'une infection par *Chlamydia*, le système immunitaire serait activé et des lymphocytes *T* dirigés contre une protéine du muscle cardiaque se multiplieraient : les infarctus seraient l'aboutissement de réactions auto-immunes déclenchées par la bactérie.

Une tombe congelée

Les Scythes vivaient dans les steppes du Nord de la mer Noire. Au VII^e siècle avant notre ère, ils franchirent le Caucase et l'une des tribus conquérantes s'aventura jusqu'à dans les monts Altaï, au Kazakhstan. Des archéologues y ont trouvé une tombe vieille de 2 400 ans. Le complexe funéraire, situé à 1 200 mètres d'altitude, est recouvert d'un tumulus. L'eau après s'être infiltrée à travers la construction y a gelé et les restes sont parfaitement conservés. Henri-Paul Francfort (CNRS) et ses collègues y ont découvert des statues de bois doré, représentant des animaux et les cadavres de trois chevaux harnachés. Le tombeau du prince, situé à quelque quatre mètres sous la surface n'a pas encore été atteint.

Le blanchiment des coraux

Une algue vit en symbiose avec le corail, lui apportant les nutriments nécessaires à son développement et lui conférant sa couleur. Lorsque la température est trop élevée, l'algue est expulsée et le

squelette du corail en carbonate de calcium est mis à nu : le corail blanchit et finit par mourir. C'est quelquefois le cas dans les eaux de surface, à moins de deux mètres de profondeur. Hélas, le phénomène se ré-

pand dans toutes les mers du Globe ; même à 30 mètres de profondeur, le corail blanchit, car l'algue a disparu, au grand dam des biologistes, qui ne savent expliquer le phénomène, et des plongeurs, qui craignent pour la beauté des fonds sous-marins.

Assurance biologique

La biodiversité garantit les écosystèmes contre les changements de l'environnement.

Pourquoi devrions-nous préserver la biodiversité ? On invoque souvent des aspects éthiques ou esthétiques, ou des conséquences économiques pour l'agriculture ou la médecine. Avec Shigeo Yachi, nous avons examiné l'intérêt écologique de la biodiversité : elle agit comme une assurance vis-à-vis des changements de l'environnement, en stabilisant le fonctionnement des écosystèmes.

Les écosystèmes, par leur activité naturelle, fournissent indirectement, et gratuitement, des «services» aux sociétés humaines : maintien de la fertilité des sols, réduction des pertes d'éléments minéraux par lessivage, contrôle du cycle de l'eau, régulation du climat. La valeur de ces services est difficile à quantifier, mais elle semble considérable. Des écosystèmes appauvris continueraient-ils à les fournir ?

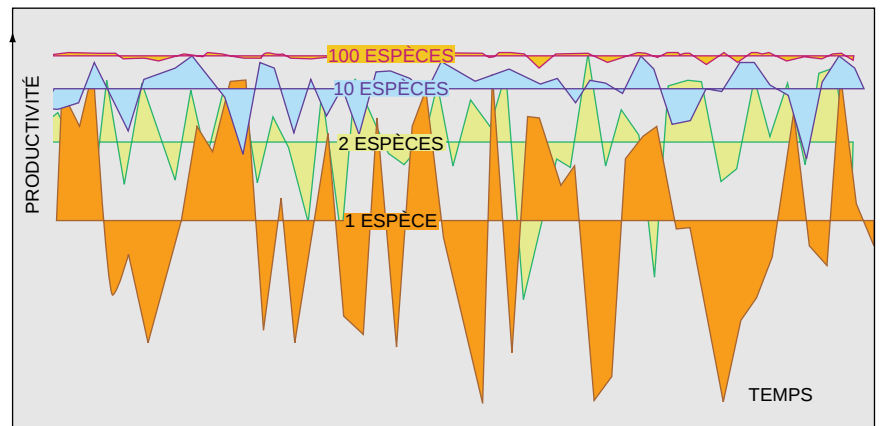
Oui, semblaient montrer quelques expériences récentes de grande envergure, réalisées sur des communautés végétales herbacées. L'association d'un nombre modéré d'espèces, dont chacune remplit des fonctions bien différentes, suffit à déterminer l'intensité instantanée des grands processus fonctionnels d'un écosystème, tels que la production totale de tissus végétaux par photosynthèse ou la rétention des nutriments qui seraient, sinon, éliminés du sol par lessivage. Ces résultats étaient

soutenus par des modèles, selon lesquels la diversité des systèmes écologiques devrait plutôt déstabiliser ceux-ci, chaque nouvelle interaction entre espèces étant une source potentielle d'instabilité. La biodiversité ne semble donc pas importante de ce point de vue, bien au contraire.

Toutefois, ces modèles reposent sur l'analyse de la stabilité de systèmes dynamiques déterministes à l'équilibre, qui ignore la variabilité propre de l'environnement. Ils n'apportent aucune information sur la pérennité des écosystèmes à long terme, à l'échelle des changements de l'environnement. En outre, d'autres expériences récentes, réalisées sur des communautés de micro-organismes, montrent que la respiration totale de la communauté, par exemple, varie d'autant moins au cours du temps que la diversité des espèces est grande.

Nous avons donc élaboré un modèle dynamique probabiliste, qui décrit les fluctuations d'abondance des espèces en réponse à des variations de l'environnement. Ce modèle indique que l'intensité moyenne des processus fonctionnels d'un écosystème augmente avec le nombre d'espèces, même si celles-ci remplissent des fonctions semblables, et que cette intensité est aussi plus stable au cours du temps. L'augmentation de l'intensité moyenne est due à la dominance des espèces les mieux adaptées dans chaque condition environnementale. La plus grande stabilité provient du décalage temporel des fluctuations d'abondance des différentes espèces, qui se compensent mutuellement d'autant mieux que le nombre d'espèces est grand.

Michel LOREAU,
Laboratoire d'écologie, ENS, Paris



Lorsque les conditions environnementales varient au cours du temps, l'amplitude des fluctuations de la productivité d'un écosystème est d'autant plus faible que le nombre d'espèces est grand : les variations de la productivité des différentes espèces se compensent d'autant mieux. En outre, la productivité moyenne (lignes horizontales) augmente avec le nombre d'espèces : les chances qu'il y ait toujours une espèce bien adaptée à l'environnement augmentent.

Phèdre : les secrets de l'interprétation

Les interprètes de Racine jouent sur le débit, l'intensité ou la mélodie de la phrase pour susciter l'émotion.

*Oui, Prince, je languis, je brûle pour Thésée.
Je l'aime, non point tel que l'ont vu les enfers,
Volage adorateur de mille objets divers,
Qui va du Dieu des morts déshonorer la couche ;
Mais fidèle, mais fier, et même un peu farouche...*
(Phèdre, Acte II, scène V)

A la création de Phèdre, en 1677, c'est Jean Racine, lui-même, qui dirigea l'actrice, La Champmeslé. Selon le fils de l'auteur, Racine «avait formé la Champmeslé, mais avec beaucoup de peine. Il lui faisait d'abord comprendre les vers qu'elle avait à dire, lui montrait les gestes et lui dictait les tons, que même il notait». Dans le passage étudié, la mort de Thésée, roi d'Athènes, vient d'être annoncée. Phèdre, sa femme, aime en secret Hippolyte, le fils du premier mariage de Thésée avec Antiope, et lui avoue son amour. L'étude des enregistrements de cinq actrices ayant interprété Phèdre, a montré que chacune d'elles privilégie un paramètre acoustique particulier : la fréquence (variations mélodiques), l'intensité (modulations d'amplitude) ou la durée (fluctuations de débit).

Afin d'étudier les modes d'expressivité vocale, nous avons fait une analyse acoustique (grâce au logiciel *Mes-signaux*, mis au point par Robert Espesser) des premiers alexandrins de la déclaration de

Phèdre (Acte II, scène V) par cinq tragédiennes : Sarah Bernhardt (1911), Marie Bell (1965), Silvia Monfort (1973), Nada Strancar (1975) et Natacha Amal (1991).

Contrairement aux autres tragédiennes, Sarah Bernhardt n'avait pas de metteur en scène et suivait ses propres directives. Edmond Rostand décrit l'énergie étonnante que la tragédienne déployait lorsqu'elle dirigeait ses partenaires : «Elle indique des gestes, des intonations, se dresse, veut qu'on reprenne, rugit de rage, se rassied, sourit, boit du thé, commence à répéter elle-même». Comme Sarah Bernhardt, Marie Bell et Silvia Monfort ont joué Phèdre tout au long de leur vie, mais elles ont été dirigées par plusieurs metteurs en scène. Toutefois, d'après les documents d'archives, leur forte personnalité de directrices de théâtre et de grandes tragédiennes semble l'avoir emporté sur les directives de jeu.

Comment se manifeste la personnalité des interprètes de Phèdre ? On constate une grande liberté d'interprétation, malgré les contraintes de la versification. Marie Bell privilégie les variations mélodiques (plus d'une octave sur les vers analysés), Silvia Monfort les fluctuations de débit (de 1 à 4,8 syllabes par seconde, pauses internes incluses) et Nada Strancar l'intensité (les modulations d'amplitude, quand elle passe de la voix chuchotée à la voix projetée, sont de l'ordre de 54 décibels). Sarah Bernhardt et Natacha Amal jouent indifféremment de ces trois paramètres, mais tendent à utiliser davantage les variations mélodiques.

Silvia Monfort fait un usage important des pauses : les silences (48 pour cent de la durée totale du passage) y

sont presque aussi longs que le texte. Marie Bell, Nada Strancar et Natacha Amal privilégient la parole (les pauses représentent 22 pour cent seulement du temps total d'énonciation), tandis que Sarah Bernhardt les utilise peu (10 pour cent). Cela s'expliquerait par la performance vocale recherchée à la fin du XIX^e siècle et au début du XX^e : il était important qu'un acteur puisse déclamer plusieurs vers sans reprendre son souffle.

Dans le passage étudié, les fluctuations vocales et stylistiques sont nombreuses. La déclamation parlée-chantée de Sarah Bernhardt contraste avec la voix chuchotée de Silvia Monfort et avec le ton emphatique de Marie Bell. L'emballlement rythmique de Nada Strancar s'oppose à l'intonation légère de Natacha Amal. À l'inverse du chanteur qui recherche une homogénéité vocale, l'acteur doit déplacer sa voix, c'est-à-dire changer de timbre en fonction de l'état émotionnel du personnage.

L'évolution de la mise en scène a permis de réhabiliter le texte racinien. Ainsi, Antoine Vitez (1975), en se livrant au déchiffrement vocal du texte avec ses acteurs et le musicien Georges Aperghis, s'est sans doute rapproché du travail de notation de Racine. La déclamation pompeuse, dont Molière se moquait déjà, a été progressivement rejetée par les traités de diction, car l'esthétique vocale repousse toujours les codifications anciennes et tente, à chaque époque, d'être plus naturelle. Pourtant, la voix de l'acteur reste toujours inscrite dans un jeu de stylisation et de théâtralisation.

Béatrice ALBERT, Nicole SCOTTO DI CARLO
Laboratoire Parole et Langage,
CNRS ESA 6057



Photo Pic 21



Marc Enguerand, Agence Enguerand



Carte postale série 208, Raphaël Tuck et fils, Ltd Éditeurs

Pour renforcer l'ambiguïté de la déclaration du premier alexandrin étudié (l'aveu de Phèdre s'adresse-t-il à Thésée ou à Hippolyte ?), Marie Bell (à gauche) amplifie les pauses : «Oui, Prince, je languis (395 millisecondes), je brûle (1006 ms) pour (282 ms) Thésée (783 ms)». Du deuxième au cinquième vers, Silvia Monfort (au centre) joue sur les contrastes d'intensité et de débit : «Non point tel que l'ont

vu les enfers, / Volage adorateur de mille objets divers, / Qui va du Dieu des morts déshonorer la couche» (on a symbolisé l'augmentation de l'intensité en agrandissant la taille des caractères et l'accélération du débit en diminuant l'espace qui les sépare). Sarah Bernhardt (à droite) utilise indifféremment les variations d'intensité et de débit.