

1985). De tels ordinateurs fonctionneraient avec une quantité arbitrairement petite d'énergie : pour utiliser moins d'énergie, ils ralentiraient, tout comme les organismes éternels. Ce fonctionnement à basse énergie nécessite deux conditions : ces ordinateurs doivent rester en équilibre thermodynamique avec leur environnement, et ils ne doivent jamais jeter de l'information, sous peine de rendre le calcul irréversible (un processus irréversible dissipe de l'énergie).

Ces conditions ne sont pas vérifiées dans un univers en expansion. Comme l'expansion dilue les rayonnements en allongeant leur longueur d'onde, les organismes n'émettent ou n'absorbent progressivement plus assez d'énergie, sous forme de rayonnement, pour rester en équilibre thermique avec leur environnement. Avec une quantité finie de matière à leur disposition, et donc une mémoire finie, ils devraient finalement oublier une ancienne idée pour en avoir une nouvelle. Quel genre d'existence perpétuelle ces organismes mèneraient-ils ? Ils ne pourraient collecter qu'un nombre fini de particules et une quantité finie d'information. Comme les pensées sont des réorganisations de l'information, une information finie implique un nombre fini de pensées. Les organismes seraient piégés dans le passé, ayant indéfiniment les mêmes idées. L'éternité deviendrait une prison au lieu d'un horizon de créativité et d'exploration. Est-ce vivre ?

Notons que F. Dyson n'a pas renoncé. Dans la correspondance que nous avons échangée, il a proposé que la vie évite les contraintes quantiques sur l'énergie et sur l'information grâce à une augmentation de taille, par exemple, ou en utilisant d'autres

types de mémoire. Selon ses termes, la question est de savoir si la vie est «analogique» ou «numérique», c'est-à-dire si c'est la physique classique ou la physique quantique qui impose les limites. Nous pensons qu'à long terme la vie est numérique.

Y a-t-il un autre espoir de vie éternelle ? Alors que la mécanique quantique telle que nous la connaissons semble imposer des contraintes rédhibitoires à la poursuite indéfinie de la vie, certains de ses développements pourraient, au contraire, nous tirer de ce mauvais pas. Par exemple, si une utilisation judicieuse de la théorie quantique de la gravitation conduisait à sauter d'un point à un autre de l'espace-temps par des «trous de ver», des formes vivantes pourraient visiter des parties de l'Univers inaccessibles aux êtres limités par la vitesse de la lumière et collecter des quantités infinies d'énergie et d'information. Elles pourraient aussi construire des bébés univers (voir *L'univers inflatoire autoreproducteur*, par Andreï Linde, *Pour la Science*, janvier 1995) et se propulser, ou envoyer un ensemble d'instructions pour se reproduire, dans des bébés univers.

Les limites ultimes sur la vie ne deviendront notables que sur des échelles de temps vraiment cosmiques (si l'on rapporte 10^{100} ans à la durée de vie humaine, l'âge de l'Univers actuel correspondrait à 10^{-90} seconde). Certains sont troublés que la vie, au moins dans son incarnation physique, doive se terminer, mais n'est-il pas remarquable que, malgré notre connaissance limitée, nous puissions tirer des conclusions sur ces questions eschatologiques ? Être conscient de l'évolution de l'Univers et de notre destinée en son sein est sans doute un cadeau bien plus grand que de pouvoir l'habiter éternellement.

PRIX "INTERBREW-BAILLET LATOUR DE LA SANTÉ" 2001



DOMAINE
D'APPLICATION :

LA TUBERCULOSE

MONTANT DU PRIX

Le Prix s'élèvera à six millions de francs belges (6 000 000 BEF – 150 000 EUROS).

Le Prix est décerné à une personnalité dont les activités sont axées sur la recherche scientifique et/ou sur les applications pratiques de celle-ci. Le Prix est destiné à reconnaître les mérites du lauréat et à promouvoir la poursuite de ses travaux.

Les candidats peuvent être de nationalité belge ou étrangère

Les candidatures doivent parvenir à la Secrétaire générale du Fonds National de la Recherche Scientifique, rue d'Egmont 5 à B - 1000 Bruxelles (Belgique) avant le 15 septembre 2000. La personnalité qui introduit la candidature doit joindre à celle-ci un mémoire sur les mérites du candidat, mémoire rédigé en anglais et comprenant au moins trois pages.

RÈGLEMENT :

Le règlement est à votre disposition au secrétariat du Fonds National de la Recherche Scientifique, rue d'Egmont 5 à B - 1000 Bruxelles, tél. : 02/504.92.11, fax : 02/504.92.92, e-mail : mjsimoen@fnrs.be

Lawrence KRAUSS et Glenn STARKMAN travaillent dans le Département de physique de l'Université Case Western Reserve, à Cleveland.

Freeman J. DYSON, *Time without End : Physics and Biology in an Open Universe*, in *Reviews of Modern Physics*, vol. 51, n° 3, pp. 447-460, juillet 1979.

John D. BARROW et Frank J. TIPLER, *The Anthropic Cosmological Principle*, Oxford University Press, 1988.

Paul C.W. DAVIES, *The Last Three*

Minutes : Conjectures about the Ultimate Fate of the Universe, HarperCollins, 1997.

Fred ADAMS et Greg LAUGHLIN, *The Five Ages of the Universe : Inside the Physics of Eternity*, Free Press, 1999.

Lawrence M. KRAUSS, *Quintessence : The Mystery of the Missing Mass*, Basic Books, 1999.

Lawrence M. KRAUSS et Glenn D. STARKMAN, *Life, the Universe and Nothing : Life and Death in an Ever-Expanding Universe*, in *Astrophysical Journal*, à paraître.

Les origines de l'autisme

PATRICIA RODIER

Un gène qui règle le développement du système nerveux est en partie responsable de l'autisme.

En 1943, le pédiatre Léo Kanner analyse le comportement de 11 enfants et définit l'autisme (dérivé du grec *autos*, «soi-même»). Ce trouble comportemental apparaissant avant l'âge de trois ans se caractérise par des symptômes variés : les enfants autistes n'interprètent pas les états émotionnels des autres, ne reconnaissent ni la colère, ni la tristesse, ni les intentions manipulatrices. Leurs capacités linguistiques sont souvent restreintes et ils soutiennent difficilement une conversation. Par ailleurs, ils sont fréquemment préoccupés par un sujet, une activité ou un geste particuliers ; ils répètent les paroles entendues et ils ont la manie de faire tourner des objets. Un handicap mental aggrave parfois leur état.

Ces comportements, qui affectent environ 16 enfants sur 10 000, nuisent évidemment à leur intégration dans la société. Comment suivre un cursus scolaire normal quand on ne peut s'empêcher de se cogner la tête sur la table ? Comment se faire des amis quand on ne s'intéresse qu'aux calendriers ? Malgré un quotient intellectuel quelquefois normal, les thérapies comportementales, même intenses (plusieurs heures par jour), ne suffisent pas à leur donner une vie indépendante.

Aujourd'hui encore, les biologistes et les psychologues cherchent l'origine de l'autisme ou des troubles apparentés. Les tenants du «tout psychologique» admettent souvent les thèses du psychanalyste Bruno Bettelheim, qui voyait dans l'autisme la conséquence d'une grave déficience de la relation mère-enfant. Cependant, de nombreuses études épidémiologiques et physiologiques attestent que l'ori-

gine de ce trouble est, au moins partiellement, génétique et biologique.

L'une d'elles m'a menée à l'étude des causes génétiques de l'autisme et à l'identification d'un gène qui en est parfois responsable. En 1994, les ophtalmologistes pédiatriques Marilyn Miller, de l'Université de Chicago, et Kerstin Strömland, de l'Université de Göteborg, ont décrit les problèmes de mobilité oculaire chez les victimes de la thalidomide, le médicament anti-nauséeux qui a provoqué une épidémie d'anomalies congénitales au cours des années 1960 : environ cinq pour cent des adultes qui avaient été exposés au médicament pendant leur vie intra-utérine étaient autistes, soit 30 fois plus que dans la population générale !

Ces travaux sur la thalidomide confirmaient la part biologique de l'autisme et apportaient des réponses nouvelles sur l'origine du trouble : l'autisme apparaît dans les premières semaines de la grossesse, lorsque le cerveau et le système nerveux de l'embryon se développent. Les résultats constituaient également un pas vers l'identification des facteurs de risque de l'autisme et ainsi, à plus long terme, vers de nouveaux traitements.

Facteurs génétiques et environnementaux

En examinant l'hérédité du trouble, des épidémiologistes ont progressivement démontré la transmission familiale complexe de l'autisme. La probabilité que les frères et les sœurs de personnes autistes souffrent eux-mêmes d'autisme est comprise entre trois et huit pour cent, bien supérieure au 0,16 pour cent de risque de la popula-

tion générale, mais inférieure à la probabilité de 50 pour cent d'une maladie génétique due à une mutation dominante unique (un gène défectueux hérité d'un parent suffit alors à déclencher le trouble), ou à celle de 25 pour cent d'une mutation récessive unique (le caractère ne s'exprime que si les deux gènes, hérités chacun d'un parent, sont défectueux). Cependant, la fréquence de l'autisme s'explique si des formes déficientes de plusieurs gènes contribuent à une maladie.

Les analyses de ce type sont difficiles, parce que certaines personnes apparentées à des autistes, sans l'être elles-mêmes, ont néanmoins certains des symptômes. Certaines de ces personnes ont probablement quelques-unes des variantes de gènes liés à l'autisme, mais celles-ci ne s'expriment pas pleinement chez ces individus.

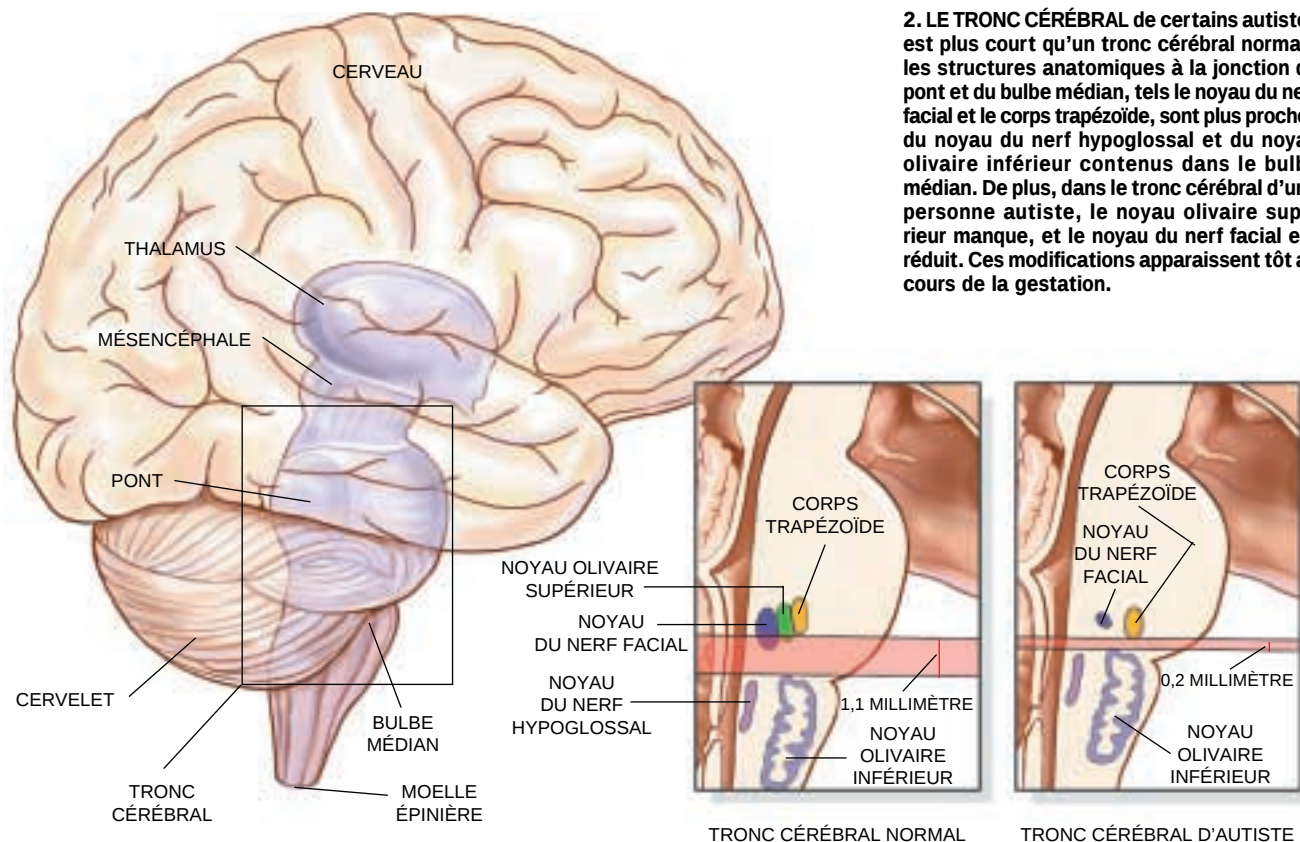
Des études de jumeaux effectuées en Angleterre confirment une composante génétique de l'autisme, mais n'écartent pas l'influence de facteurs environnementaux. Si la maladie était d'origine exclusivement génétique, les jumeaux monozygotes (les vrais jumeaux), qui ont les mêmes gènes, seraient simultanément atteints. Or, pour l'autisme, lorsque l'un des jumeaux est atteint, le deuxième ne l'est que dans 60 pour cent des cas, et il ne présente certains symptômes de la maladie que dans 86 pour cent des cas. Ainsi, la génétique n'explique pas complètement l'autisme.

Les biologistes savent que l'exposition *in utero* au virus de la rubéole ou à des substances, tels l'éthanol ou l'acide valproïque (un anticonvulsivant utilisé



1. UN ENFANT AUTISTE garde un visage sans expression, même lorsqu'il joue, par exemple, avec une bulle de savon. Ses relations avec autrui et sa vie sociale sont réduites.

Justine Parsons



2. LE TRONC CÉRÉBRAL de certains autistes est plus court qu'un tronc cérébral normal : les structures anatomiques à la jonction du pont et du bulbe médian, tels le noyau du nerf facial et le corps trapézoïde, sont plus proches du noyau du nerf hypoglossal et du noyau olivaire inférieur contenus dans le bulbe médian. De plus, dans le tronc cérébral d'une personne autiste, le noyau olivaire supérieur manque, et le noyau du nerf facial est réduit. Ces modifications apparaissent tôt au cours de la gestation.

pour traiter l'épilepsie), augmentent le risque d'autisme. Les personnes souffrant de certaines maladies génétiques, telles la phénylcétonurie (la présence d'acide phénylpyruvique dans les urines et dans le cerveau) ou la sclérose tubéreuse (caractérisée, en particulier, par des crises convulsives, des paralysies et des troubles psychiques), risquent également plus d'être autistes. Cependant, aucun de ces facteurs n'explique le grand nombre de cas recensés. De surcroît, l'exposition à des maladies ou à des substances dangereuses devrait affecter les deux membres d'une paire de jumeaux, et non un seul d'entre eux. Les influences environnementales sont probablement plus subtiles que celles qui ont été déjà identifiées. Comment la combinaison des multiples facteurs induit-elle les symptômes chez certaines personnes, tandis que d'autres y échappent ? La réponse est encore inconnue.

L'embryologie de l'autisme

La découverte de M. Miller et de K. Strömmland était passionnante parce qu'elle révélait une cause simple. Elle conduisait à de nouvelles questions : comment l'exposition à la thalidomide influence-t-elle le développement de l'embryon ? Les embryologistes com-

prennent mieux les développements anormaux des embryons lorsqu'ils savent quand les anomalies sont apparues. Tous les adultes étudiés par M. Miller et K. Strömmland, des Suédois nés à la fin des années 1950 et au début des années 1960, avaient certaines des malformations caractéristiques de l'exposition à la thalidomide : des phocomélies (les mains et les pieds sont directement reliés au tronc), des oreilles ou des pouces malformés ou manquants, des dysfonctionnements neurologiques des yeux ou des muscles du visage. Connaissant les organes de l'embryon qui se développent à chaque étape de la gestation, les embryologistes déterminent avec précision le moment où une malformation a été induite : le pouce est affecté dès le 20^e jour après la conception, les oreilles entre les jours 20 et 33, les bras et les jambes entre le 25^e et le 35^e jour. La plupart des victimes de la thalidomide qui étaient autistes avaient des anomalies de la partie externe des oreilles, mais aucune malformation des bras ou des jambes : ils avaient donc été affectés très tôt au cours de la gestation.

Pour l'autisme provoqué par la thalidomide, la période critique est beaucoup plus précoce que ce que la plupart des biologistes pensaient. Peu de neurones se forment dès la quatrième

semaine de gestation, et la plupart sont des neurones moteurs des nerfs crâniens, ceux qui activent les muscles des yeux, du visage, des mâchoires, de la gorge et de la langue. Les corps cellulaires de ces neurones sont localisés dans des structures du tronc cérébral, la région située entre la moelle épinière et le reste du cerveau. Comme ces neurones se développent en même temps que la partie externe des oreilles, les autistes victimes de la thalidomide devraient aussi souffrir de dysfonctionnements des nerfs crâniens. M. Miller et K. Strömmland ont confirmé cette prédiction en montrant que tous les autistes de leur étude avaient des mouvements des yeux anormaux ou des troubles de l'expression faciale.

Les cas d'autisme consécutifs à une exposition à la thalidomide sont-ils similaires aux cas dont la cause est inconnue ? En apparence, les personnes autistes semblent souvent normales. Cependant, les quelques études qui ont évalué les caractéristiques non comportementales des autistes ont conclu à l'existence d'anomalies physiques et neurologiques mineures dans de nombreux cas : ces anomalies sont identiques à celles des cas d'autisme provoqué par la thalidomide. Par exemple, des malformations mineures du pavillon de l'oreille (notamment une

rotation postérieure : le sommet de l'oreille est basculé vers l'arrière de plus de 15 degrés) sont plus fréquentes chez les enfants autistes que chez les enfants normaux ou handicapés mentaux, ou que chez les frères et sœurs d'enfants autistes (voir la figure 4). Des dysfonctions des mouvements oculaires avaient été associés à l'autisme avant la découverte de l'effet de la thalidomide, et l'absence d'expression faciale est l'un des signes comportementaux utilisés dans le diagnostic du trouble.

La neurobiologie de l'autisme

Les symptômes de l'autisme ne proviennent sans doute pas tous de perturbations des nerfs crâniens. Ces anomalies du système nerveux, chez les autistes, attestent plus probablement une lésion cérébrale précoce, qui affecte non seulement les nerfs crâniens, mais entraîne également des effets secondaires sur le développement du cerveau. Autrement dit, les lésions du tronc cérébral perturberaient le développement normal ou la mise en place des circuits d'autres régions cérébrales, notamment celles qui sont responsables des fonctions supérieures, qui conditionnent les symptômes comportementaux de l'autisme, tel le langage. Il existe d'autres possibilités : par exemple, les malformations des oreilles et les dysfonctionnements des nerfs crâniens ne sont peut-être que les effets secondaires d'une lésion que nous ne comprenons pas. Néanmoins, les anomalies des autistes dont les causes de la maladie sont inconnues sont identiques à celles des autistes victimes de la thalidomide, et l'on pense que de nombreux cas d'autisme, sinon tous, sont induits très tôt au cours de la gestation, et particulièrement pendant les premières étapes du développement du système nerveux.

Le tronc cérébral, atteint par la thalidomide, a été rarement étudié dans



4. CET ENFANT AUTISTE semble normal, mais un œil exercé détecte quelques-unes des anomalies physiques caractéristiques du trouble : les coins de la bouche sont abaissés (en haut), les oreilles sont basses et presque carrées (en bas).



Avec l'aimable autorisation de Susan L. Hyman

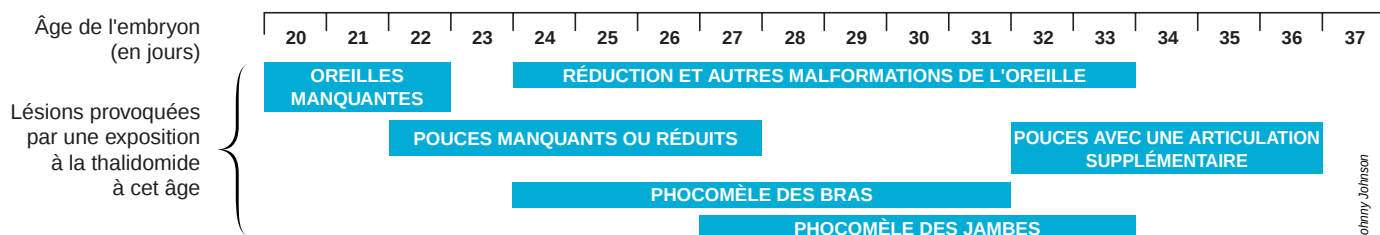
Arlif Formai/Nestlé/Science Source, Photo Researchers, Inc.

les travaux sur les lésions cérébrales congénitales, et les neurobiologistes ne lui assignent souvent que des fonctions élémentaires, telles la respiration, l'ingestion de nourriture, la coordination motrice... De surcroît, dans l'autisme, les perturbations du langage, de la planification et de l'interprétation des signes sociaux relèvent des régions supérieures du cerveau, tels le cortex cérébral et l'hippocampe, dans le cerveau antérieur.

Cependant, d'autres symptômes – l'absence d'expression faciale, l'hypersensibilité aux contacts et aux sons, et les perturbations du sommeil – ont leur origine dans des régions cérébrales associées à des fonctions primaires. En outre, l'anomalie cérébrale la plus souvent observée chez les personnes autistes n'est pas une modification du cerveau antérieur, mais plutôt une réduction du nombre de neurones du cervelet, un important centre de traitement du cerveau postérieur qui règle l'activité des muscles responsables de la posture et du maintien.

Les incertitudes sur les régions cérébrales responsables de l'autisme sont peut-être dues à la faiblesse des théories actuelles sur la localisation des fonctions. Par exemple, Eric Courchesne et ses collègues de l'Université de San Diego ont montré que des régions du cervelet sont activées lors de certaines tâches qui nécessitent des traitements cognitifs de haut niveau. Toutefois, les symptômes complexes de l'autisme ne facilitent pas l'identification de leur origine dans le système nerveux (voir l'encadré de la page 92).

En 1995, nous avons poursuivi la première étude sur la thalidomide en examinant des échantillons de tronc cérébral provenant d'une jeune femme qui avait souffert d'autisme d'origine inconnue : le noyau du nerf facial, qui contrôle les muscles du visage, et le noyau olivaire supérieur, qui est un relais de l'information auditive, étaient



3. LES MALFORMATIONS CONGÉNITALES dues à la thalidomide varient selon la période à laquelle la mère a été exposée au médicament. En 1994, une étude a montré que des personnes autistes qui avaient été exposées à la thalidomide avaient des

oreilles mal formées, mais des membres normaux : le trouble apparaîtrait donc entre le 20^e et le 24^e jour après la conception, lorsque le système nerveux de l'embryon commence son développement (au-dessus).

Johnny Johnson

quasi absents. Ces deux structures proviennent du même segment du «tube neural» de l'embryon, à l'origine du système nerveux central. Le cerveau de cette femme était de taille normale, mais il ne comptait qu'environ 400 neurones faciaux, contre 9 000 dans un cerveau normal.

J'ai d'abord supposé que seuls les neurones du noyau du nerf facial et du noyau olivaire supérieur manquaient dans le tronc cérébral. Cependant, en

mesurant les distances entre des points de repère neuro-anatomiques, j'ai découvert que les mesures antéro-postérieures (de bas en haut, chez l'être humain debout) du tronc cérébral étaient étonnamment réduites chez cette femme autiste. On aurait pu croire qu'une bande de tissu avait été prélevée (voir la figure 2).

J'avais déjà vu cette image de tronc cérébral raccourci sur des photographies de cerveaux anormaux de sou-

ris qui illustraient un article scientifique! Quand je me reportai à celui-ci, je constatai que les souris décrites avaient un raccourcissement du tronc cérébral, et aussi un noyau du nerf facial réduit et un noyau olivaire supérieur absent. De plus, les souris décrites dans l'article avaient d'autres points communs avec les autistes, notamment des malformations des oreilles et l'absence d'une des structures cérébrales qui commandent les mouvements oculaires.

L'autisme et les maladies apparentées

Le diagnostic de l'autisme est établi lorsque le malade a des anomalies dans trois catégories de comportements et, plus particulièrement, dans les interactions sociales.

La communication : l'autiste ne parvient pas à parler sans gesticuler ; malgré des capacités linguistiques adéquates, il commence et poursuit difficilement une conversation ; parfois, il parle de façon aberrante (par exemple, il répète une question au lieu d'y répondre).

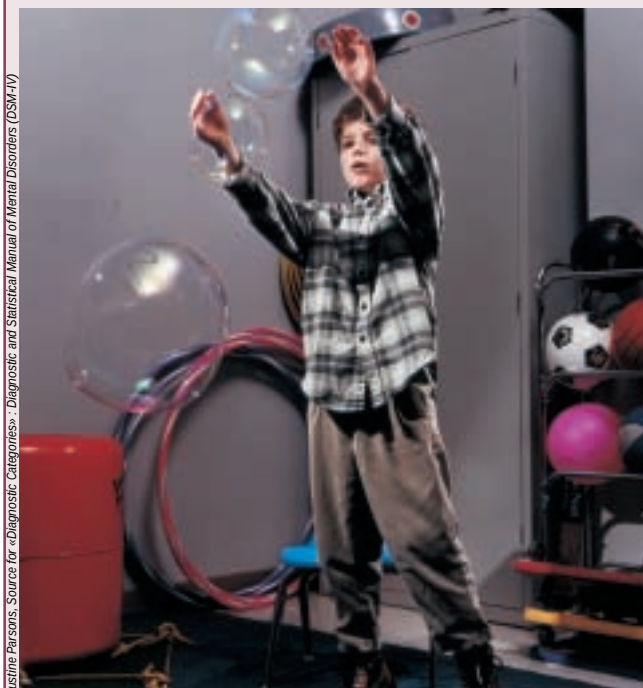
Restriction des comportements et des intérêts : l'autiste se concentre anormalement sur un sujet, un objet ou une activité ; le changement le désempare ; il insiste sans raison sur des routines et des rituels ; ses mouvements sont répétitifs.

Les interactions sociales : l'autiste ne regarde pas son interlocuteur dans les yeux ; il n'utilise pas d'expressions faciales, ni de gestes pour moduler ses interactions sociales ; il ne cherche pas à se mettre à l'aise ; il n'a pas de relations avec autrui.

De plus, les médecins ont identifié plusieurs troubles dont certains symptômes comportementaux sont typiques de l'autisme, mais avec une intensité différente ou associés à des caractéristiques sup-

plémentaires. Par exemple, les malades atteints du *trouble envahissant du développement non spécifié* ne remplissent pas les critères de l'autisme pour l'une des trois catégories ; le quotient intellectuel de ces malades est très variable. Par ailleurs, le syndrome d'Asperger atteint des malades au quotient intellectuel normal et dont le développement n'est pas retardé. Plus rares, le *trouble désintégratif de l'enfance* concerne des personnes qui se développent normalement, puis régressent jusqu'à un handicap grave, tandis que le syndrome de Rett, un trouble neurologique progressif, n'apparaît que chez les filles.

De nombreux biologistes pensent depuis longtemps que l'autisme est une maladie à composante génétique, mais Peter Szatmari et ses collègues de l'Université de l'Ontario ont découvert que seuls différents symptômes sont transmissibles plutôt qu'une maladie unique. Par exemple, un enfant autiste peut avoir un frère atteint du syndrome d'Asperger. Ces travaux montrent que les trois diagnostics les plus fréquents sont dus aux mêmes facteurs transmissibles.



Justine Parsons. Source for «Diagnostic Categories»: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)

LES THÉRAPIES COMPORTEMENTALES aident les enfants autistes à vivre plus heureux lorsqu'ils seront adultes. Les moniteurs des instituts spécialisés évaluent précisément les symptômes afin de mettre au point un programme adapté. Par exemple, ils proposent aux enfants des activités ludiques stimulantes (à



gauche). Certains instituts hébergent également des adultes autistes (à *droite*). L'homme photographié a construit le rideau qui se trouve derrière son lit avec des bobines de vidéocassettes : son vif intérêt pour ce type d'objets est une caractéristique de sa maladie.

Pourquoi ces souris avaient-elles ces étranges cerveaux ? Parce qu'elles étaient transgéniques : des embryologistes avaient bloqué l'expression d'un gène nommé *Hoxa1*, afin d'étudier le rôle de ce gène pendant les premières phases du développement. Était-ce l'un des gènes incriminés dans l'autisme ?

Haro sur *Hoxa1*

Les études des souris transgéniques ont montré que le gène *Hoxa1* joue un rôle essentiel dans le développement du tronc cérébral. Des équipes de Salt Lake City et de Londres ont découvert que le gène est actif dans le tronc cérébral lors de la formation des premiers neurones (la période identifiée par M. Miller et K. Ström-land). Les gènes de la famille d'*Hoxa1* codent des protéines, nommées facteurs de transcription, qui modulent l'activité d'autres gènes. De plus, le gène *Hoxa1* n'est actif qu'au début de l'embryogenèse. Lorsqu'un gène est exprimé en permanence, son fonctionnement anormal provoque des problèmes qui s'aggravent avec l'âge ; un gène qui s'exprime uniquement lors du développement est plus probablement la cause des handicaps congénitaux qui se stabilisent après l'enfance, tel l'autisme.

Le gène *Hoxa1* est un gène bien « conservé » : l'ADN qui le compose a peu changé au cours de l'évolution, et on le retrouve dans de nombreuses espèces animales. Les gènes les plus importants pour la survie sont souvent ainsi : si les mutations sont létales, elles ne sont pas transmises aux générations suivantes. Nombre de gènes existent sous plusieurs formes (par exemple, les gènes qui codent la couleur des yeux ou les groupes sanguins), mais les gènes conservés n'ont généralement qu'une forme. Malgré l'absence de variant connu du gène *Hoxa1* chez les mammifères, nous avons espéré que nous trouverions l'origine de l'autisme en cherchant une forme anormale du gène.

Le gène humain *HOXA1* (le gène humain s'écrit en majuscules) est situé sur le chromosome 7. Il ne contient que deux régions codantes, nommées exons, ainsi que des régions qui commandent la synthèse protéique et des régions apparemment inutiles. N'importe quelle mutation modifie les performances du gène, mais ce sont surtout celles des régions codantes qui

provoquent les maladies. Aussi, à partir d'ADN extrait des cellules sanguines de personnes autistes, nous avons d'abord recherché des gènes *HOXA1* dont les exons étaient différents.

Nous avons alors identifié deux formes du gène. La première était une modification mineure de la séquence de l'un des exons du gène (la protéine codée par le gène variant est donc légèrement différente de la protéine codée par le gène normal), qui est notablement plus fréquente chez les autistes que chez les personnes normales de leur famille ou sans lien de parenté. D'autre part, nous avons identifié un second gène variant qui est toutefois plus difficile à étudier, car l'enroulement de l'ADN de ce gène est modifié.

Hélas, le gène *HOXA1* n'est pas le Graal que nous cherchions : il n'est que l'un des nombreux gènes responsables de l'autisme. De plus, la version que nous avons étudiée en détail est exprimée de façon variable : sa présence n'accompagne pas systématiquement l'autisme. Apparemment, le gène défaillant existe chez 20 pour cent des personnes normales, contre environ 40 pour cent chez des personnes autistes. La présence du gène anormal double le risque d'être atteint par ce trouble. Cependant, comme la forme anormale du gène n'existe pas chez environ 60 pour cent des autistes, d'autres facteurs génétiques contribuent à la maladie.

La plupart des maladies génétiques étant déterminées par plusieurs versions défaillantes d'un gène, nous continuons de chercher d'autres versions d'*HOXA1*. De surcroît, des variations d'autres gènes exprimés au début du développement pourraient prédisposer leurs porteurs à l'autisme. Ainsi, nous avons découvert un variant du gène *HOXB1* (un gène du chromosome 17 dérivé du même ancêtre que le gène *HOXA1*) qui exerce des fonctions similaires dans le développement du tronc cérébral. Sa présence ne semble pas expliquer l'autisme. D'autres biologistes examinent des régions du chromosome 15 et d'une autre partie du chromosome 7, à la recherche de gènes qui augmentent le risque d'autisme, mais on n'a pas assez exploré les gènes qui diminueraient ce risque ; les interférences entre ces deux catégories expliqueraient les multiples manifestations de l'autisme ou des troubles apparentés.

La recherche des bases génétiques de l'autisme est importante : si l'on connaissait mieux les gènes humains

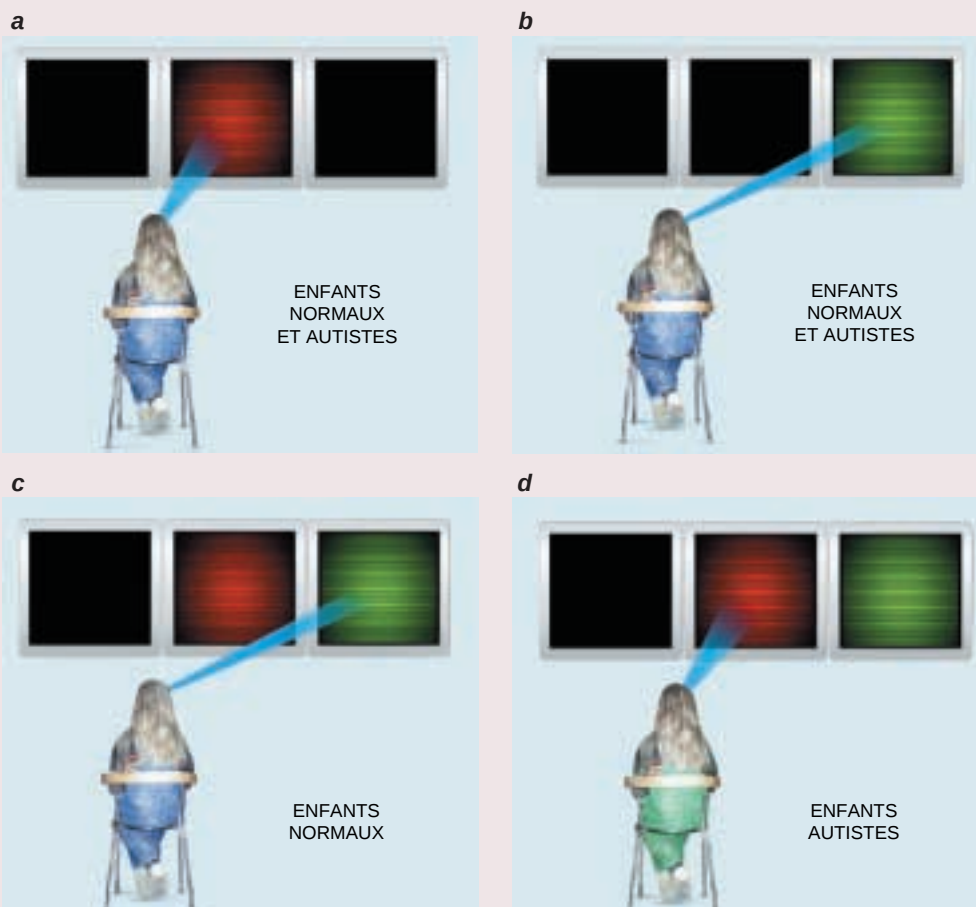
Un dépistage simple de l'autisme

À l'Université de York, Susan Bryson et Reginald Landry ont récemment identifié un comportement autistique plus simple que l'ensemble des comportements habituellement étudiés pour le diagnostic : ils ont découvert que les enfants autistes réagissent anormalement à des stimuli visuels. Cette activité mentale est commandée par une partie primitive du cerveau, probablement le tronc cérébral, le cervelet ou les deux : cette découverte aidera les médecins à diagnostiquer la maladie.

Dans leur étude, deux groupes d'enfants âgés de quatre à sept ans, autistes et non autistes, regardaient des éclairs de lumière sur trois écrans. Dans un premier test, une lumière clignotant sur l'écran du milieu attirait l'attention des enfants à cet endroit (a) ; puis, l'écran du milieu s'éteignait, et une autre lumière clignotante apparaissait sur l'écran de droite ou de gauche. Les deux groupes déplaçaient leur regard vers cet écran (b). Dans une seconde expérience, l'écran du milieu continuait de clignoter pendant que la lumière apparaissait sur l'autre écran. Les enfants normaux bougeaient les yeux et regardaient ce nouveau stimulus (c), tandis que les enfants autistes restaient fixés sur le premier (d).

Des enfants porteurs d'autres types de lésions cérébrales sont capables de passer d'un stimulus à un autre. En revanche, les

enfants autistes n'y parviennent pas, même quand ils sont très intelligents. Les biologistes pensent que cette capacité est une fonction cérébrale primaire, car le nourrisson et les enfants attardés en sont dotés. Comme les animaux s'orientent aussi vers de nouveaux stimuli, des études permettront peut-être d'étudier ce symptôme de l'autisme chez des animaux après des manipulations génétiques ou des expositions à des substances tératogènes.



Daniels & Daniels

associés au trouble, on pourrait les transférer à des souris ; puis, en exposant les animaux à des substances soupçonnées d'augmenter le risque d'autisme, on étudierait les interactions des facteurs environnementaux et génétiques, et l'on dresserait la liste des substances à éviter au début de la grossesse. L'étude du développement embryonnaire de ces souris transgéniques révélerait aussi les lésions cérébrales responsables de l'autisme : ayant identifié les dysfonctionnements du cerveau des personnes autistes, on aurait des bases solides pour chercher des traitements afin de minimiser les effets de la lésion.

La mise au point d'un test de dépistage génétique de l'autisme sera difficile, car de nombreux gènes semblent

responsables du trouble : on ne peut pas prédire précisément la probabilité d'avoir un enfant autiste en testant la présence d'un ou de deux gènes anormaux chez les parents. Toutefois, des tests pour les frères et les sœurs de personnes autistes qui craignent pour leurs propres enfants sont possibles : les médecins identifieraient alors les facteurs génétiques du membre autiste de la famille, puis les rechercheraient chez les frères et les sœurs non atteints.

Chaque facteur de risque que nous identifions perce un peu du mystère et constitue un point de départ pour de nouvelles hypothèses. L'étude de la thalidomide a attiré l'attention sur le tronc cérébral et le gène *HoxA1*. De nouveaux résultats d'embryologie, des études

comportementales, des imageries cérébrales ou d'autres travaux pourront également inspirer ceux qui étudient l'autisme et travaillent à soulager les souffrances terribles de ce trouble.

Patricia RODIER est professeur de gynécologie et d'obstétrique à l'Université Rochester.

G. LELOD, *Autisme et troubles du développement global de l'enfant*, Expansion scientifique, 1989.

B. BETTELHEIM, *La forteresse vide : l'autisme infantile et la naissance du soi*, Gallimard, 1998.

P. FERRARI, *L'autisme infantile*, PUF-Que sais-je?, 1999.



Sculptures réelles et virtuelles

IAN STEWART

Grâce aux mathématiques des surfaces minimales, un artiste crée des sculptures virtuelles et réelles.

Apart les mathématiciens, rares sont ceux qui savent que les mathématiques sont belles. À l'école, ceux qui ont peiné sur les problèmes d'algèbre ou d'arithmétique ont rarement conservé des souvenirs de «beauté». Néanmoins, les mathématiques en ont plusieurs types. Si l'appréciation de l'élégance d'une démonstration mathématique est réservée à une élite, la beauté des formes géométriques est immédiate, tout comme celle des objets que crée la sculpture ; même les non-mathématiciens la perçoivent.

J'ai déjà présenté plusieurs fois des sculptures inspirées par les mathématiques (voir, par exemple, *La sculpture et les nombres*, *Pour la Science*, août 1996). Le courrier qui a suivi cet article m'a révélé la surprenante variété des arts mathématiques. Ici, nous examinerons les relations qu'entretient la mathématique des surfaces minimales avec les sculptures en contreplaqué de Brent Collins, un artiste qui vit à Gower, dans le Missouri. Ce sera l'occasion de poser quelques questions sur les rapports entre art virtuel et art réel.

Dans les années 1980, B. Collins créait des sculptures abstraites, sans aucune intention de leur donner une signification mathématique. Pourtant, il comprit progressivement que, lors de son travail, il cherchait intuitivement à réduire la surface comprise entre les bords de ses sculptures. Sans le savoir, il reproduisait certaines formes élémentaires de la topologie !

En 1995, B. Collins a commencé à travailler avec l'informaticien Carlo Séquin, de l'Université de Berkeley, pour explorer l'aspect mathématique de ses œuvres d'art. Leur collaboration est détaillée dans la revue *Leonardo* (vol. 30, n° 2, 1997), publiée par l'Institut de technologie du Massachusetts.

La forme clef de ces sculptures est la selle, une surface courbée qui ressemble à l'objet qu'utilisent la plupart des

cavaliers. Les selles sont des composants élémentaires des surfaces «minimales», c'est-à-dire les surfaces qui, ayant une courbe donnée pour bord, ont une aire minimale.

On obtient naturellement des surfaces minimales en trempant une boucle de

fil de fer dans de l'eau savonneuse : quelle que soit la forme de la boucle – entrelacs, nœuds, etc. –, le film de savon se tend spontanément et minimise son aire. De surcroît, chacun de ses points est un point selle, c'est-à-dire que, dans des directions perpendiculaires, les courbures sont toujours opposées : l'une est dirigée vers le haut, l'autre vers le bas. Ces points-selles résultent de la minimisation de l'aire qui impose une courbure moyenne nulle en chaque point ; la surface n'est pas plane, mais, autour de chaque point, les courbures opposées de la selle s'annulent.

Les premières œuvres de B. Collins étaient inspirées de selles de cheval, mais il s'est rapidement orienté vers des formes plus complexes, notamment vers ce que les mathématiciens nomment une «selle de singe». Cette surface est comme une selle pour un singe muni d'une queue : elle a trois vallées descendantes, deux pour les jambes et une pour la queue, et trois vallées ascendantes (voir la figure 2). Une courbe fermée autour d'une telle selle s'incurve alternativement trois fois vers le bas et trois fois vers le haut, une selle classique s'incurve alternativement deux fois, et des selles «quadrupèdes» ou d'ordres supérieurs sont également possibles.

Pour voir comment B. Collins utilise ces idées dans ses œuvres, examinons l'*Hexagone hyperbolique* réalisé en 1995 (voir la figure 1). Cette sculpture, qui inclut six selles disposés en cercle, est étroitement apparentée à une surface minimale nommée tour de Scherk, du nom d'un mathématicien allemand. La tour de Scherk est composée d'une série de selles qui forment des trous orientés alternativement dans deux directions perpendiculaires (voir la figure 3). On obtient un *Hexagone hyperbolique* quand on tord une tour de Scherk à six trous de façon que son sommet et sa base se rejoignent.



1. Le Trèfle hyperbolique (en haut) et l'Hexagone hyperbolique (en bas) de Brent Collins illustrent ce que les mathématiciens nomment surfaces minimales.

Philip Keller