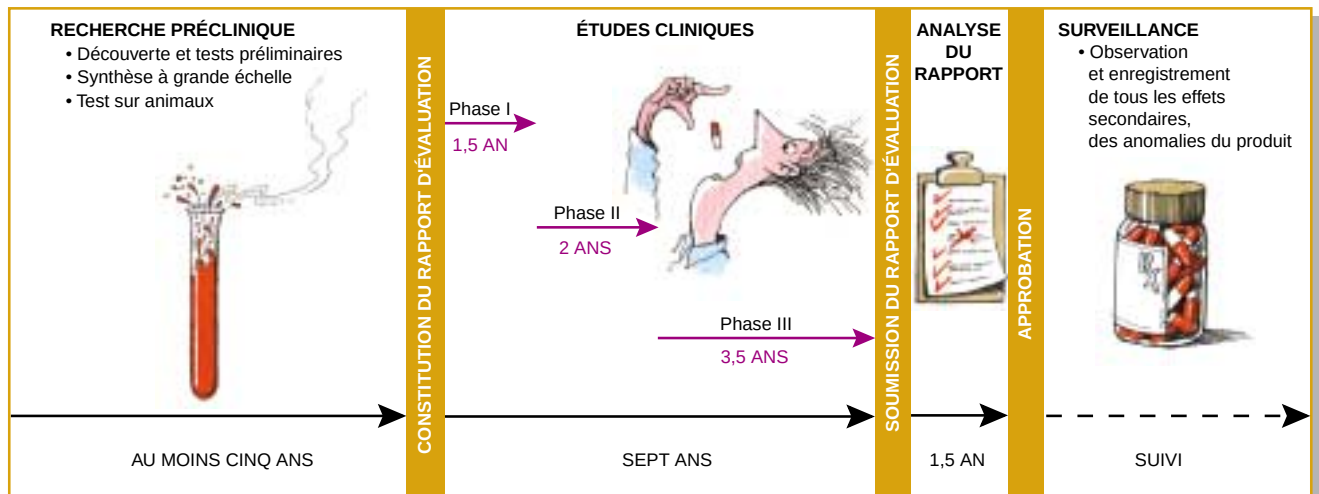




Dusan Petricic et Heidi Noland

LA MISE AU POINT D'UN MÉDICAMENT dure plusieurs années, des recherches préliminaires en laboratoire jusqu'aux tests sur l'homme, à l'approbation par les agences du médicament et, enfin, au suivi

après commercialisation. Grâce à certaines procédures, la durée a été parfois réduite, mais un essai approfondi continue à prendre beaucoup de temps.

Toutefois, l'allocation de fonds publics à la recherche de nouveaux médicaments, dont les laboratoires pharmaceutiques tireront profit, est également discutable. Jusqu'à présent, les pays libéraux n'ont financé que des essais concernant des médicaments dont on savait qu'ils ne rapporteraient pas beaucoup ou qui présentaient trop de risques pour intéresser l'industrie : ce fut, par exemple, le cas des essais qui ont confirmé l'intérêt de l'aspirine dans la prévention des récidives. Bien que le nombre de personnes bénéficiant de ce traitement soit important, l'aspirine est si bon marché qu'aucun laboratoire pharmaceutique n'a voulu organiser l'essai clinique : les profits ultérieurs n'auraient pu justifier le coût de l'essai.

Une troisième solution est parfois retenue : on confie les essais cliniques à des sociétés de service souvent nommées CRO (pour *Contract Research Organization*, organisation de recherche sous contrat). Indépendantes des laboratoires pharmaceutiques, elles se chargent des essais cliniques, testant souvent plusieurs médicaments dans plusieurs pays. Ainsi, ces équipes sous contrat devraient permettre aux laboratoires pharmaceutiques de réduire notablement les coûts inhérents aux études les plus lourdes. En utilisant leurs services, on évite aussi des problèmes humains : quand un essai échoue, les laboratoires n'ont pas à congédier ou à reclasser toutes les personnes qui ont participé à l'essai.

Comme ces sociétés de service ne sont pas intéressées financièrement à

la vente des médicaments, elles ne devraient être confrontées à aucun conflit d'intérêt : elles ne vendent que leurs services, lesquels doivent entièrement satisfaire les exigences et les critères des autorités sanitaires. Afin de minimiser les éventuels conflits d'intérêt, on demande désormais aux chercheurs un rapport qui précise le financement du travail référencé et toute information sur d'éventuels conflits d'intérêt.

Dans l'immédiat, les essais cliniques changeront peu, même si les tentatives d'amélioration se multiplient. Un essai clinique idéal devrait être fiable, rapide et bon marché. Généralement, les essais ne satisfont qu'à deux des trois exigences : un essai rapide et peu coûteux ne peut être fiable.

De surcroît, aucun médicament ne sera jamais parfait, c'est-à-dire qu'aucun médicament ne guérira jamais tous les malades et que la plupart auront des effets secondaires chez une petite proportion des personnes traitées. Les essais cliniques restent le meilleur moyen d'évaluation des nouveaux

médicaments ou des nouveaux dispositifs médicaux et, en fait, ils sont d'une grande fiabilité : aucun autre produit que le médicament n'offre autant de garanties d'efficacité et de sûreté.

La majorité du corps médical considère les essais cliniques conduits en double aveugle comme une procédure inévitable d'évaluation d'un traitement. La méthodologie évolue, et certains tests récents prouveront vraisemblablement leur utilité. Une meilleure coopération entre les médecins et les agences du médicament du monde entier aboutira à la sélection de traitements encore plus efficaces et à l'élimination progressive des médicaments obsolètes. Longtemps, les charlatans ont fait des promesses infondées, abusant de la crédulité des malades les plus vulnérables. Au contraire, les essais cliniques représentent la méthode la plus objective pour vérifier l'efficacité d'un traitement ; ils durent longtemps et sont onéreux, exigeant d'incessants contrôles et des améliorations, mais ils sont tout à fait dignes de confiance.

Justin ZIVIN est professeur dans le Département de neurosciences de l'Université de San Diego.

Bert SPILKER, *Guide to Clinical Trials*, Raven Press, New York, 1991.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, *Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke*, in *New England Journal of Medicine*, vol. 33, n° 24, pp. 1581-1587, 14 décembre 1995.

International Stroke Trial Collaborative Group, *International Stroke Trial (IST) : A Randomized Trial of Aspirin, Subcutaneous Heparin, Both, or Neither among 19 435 Patients with Acute Ischemic Stroke*, in *Lancet*, vol. 349, n° 9065, pp. 1569-1581, 31 mai 1997.

Ralph SNYDERMAN et Edward W. HOLMES, *Oversight Mechanisms for Clinical Research*, in *Science*, vol. 287, n° 5453, pp. 595-597, 28 janvier 2000.



Simples pavés

IAN STEWART

Une méthode générale pour créer des pavages du plan.

Le pavage est une activité mathématique antique, déjà pratiquée par les Égyptiens et les Grecs. Créées plus tard, près de Rome, les mosaïques de la villa d'Hadrien sont des chefs-d'œuvre du pavage. Le problème est le suivant : on fixe une ou plusieurs formes – les pavés – et l'on cherche à les utiliser pour couvrir un plan ou, au moins, une grande étendue plane. Parfois, la répétition de groupes colorés engendre des œuvres d'art (voir *L'art du pavage, Pour la Science*, août 1999). Il y a peu, un lecteur suisse, Michel Châtelain, m'a fait part d'une approche toute différente, où la forme du pavé intervient de façon secondaire : on cherche d'abord comment les pavés doivent s'accoler, puis on détermine quelles formes de pavés conviennent.

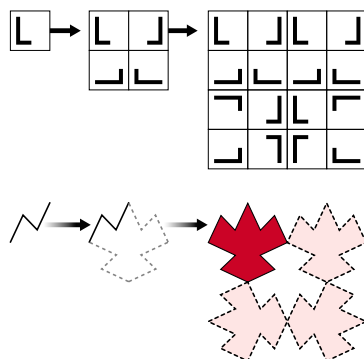
Examinons quelques exemples. Pour commencer, prenons un simple carré, tel qu'on en utilise pour carrelers un mur de salle de bains. Toutefois, en le déplaçant, on s'autorise à le faire tourner ou à prendre son symétrique. La figure 1 montre comment associer quatre carrés pour en faire un plus grand ; des «L» inscrits dans les carrés de base montrent que l'un des quatre pavés a subi une simple translation (on l'a fait glisser latéralement sans tourner), alors que les trois

autres ont subi une rotation ou une réflexion (ils sont orientés de façon inverse, comme dans un miroir), ou les deux à la fois. Translations, rotations et réflexions sont des opérations que les mathématiciens nomment transformations. Si nous reprenons maintenant les quatre transformations qui ont fait passer du carré de base au groupe à quatre pavés et si nous les appliquons à ce groupe de quatre pavés, nous obtenons un motif à 16 carrés : le pavé à quatre carrés devient le quart supérieur gauche de ce motif, et ses images par réflexion ou par rotation forment les trois autres quarts.

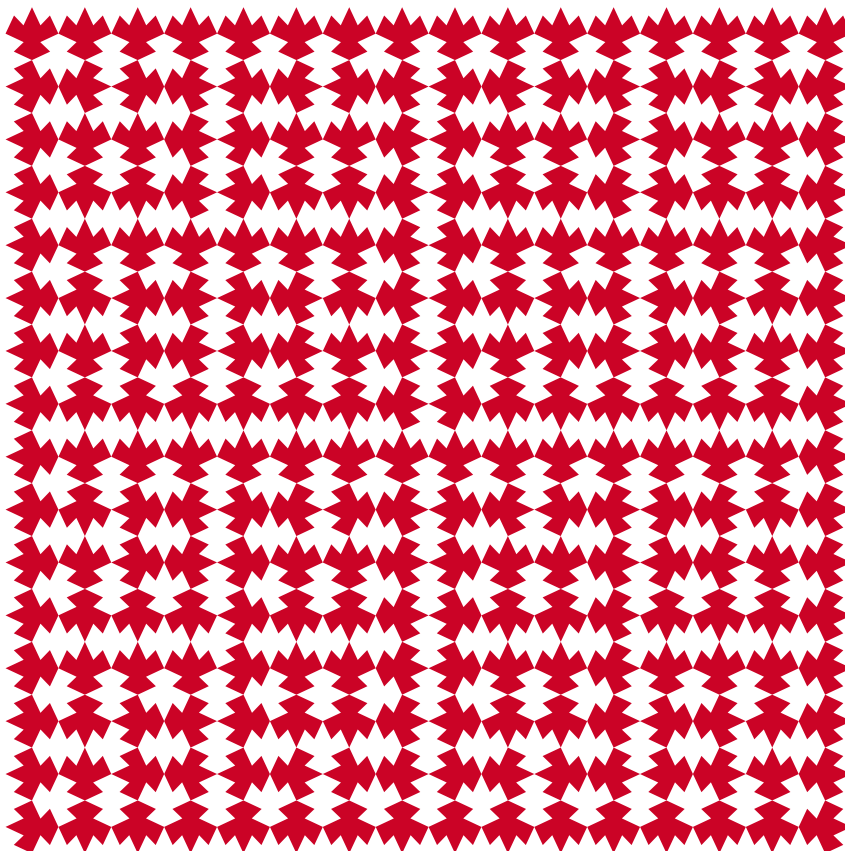
En répétant la procédure, nous obtenons des pavages de 64 carrés, puis de 256 carrés, etc. Chacun de ces pavages successifs est une partie du suivant, si bien que le pavage complet se résume à la répétition d'un seul et unique motif. Selon la manière dont nous opé-

rons, le pavage recouvre tout le plan ou une partie infiniment grande. Par exemple, si nous disposons toujours chaque pavage dans le coin supérieur gauche du suivant, nous avons un quart du plan. Si nous le plaçons alternativement dans le coin supérieur gauche, puis dans le coin inférieur droit, nous avons le plan entier. Je vous laisse imaginer comment paver un demi-plan (deux quarts de plan juxtaposés).

Abandonnons les carrés marqués d'un L, qui ne sont pas les pavés que nous voulons utiliser et qui nous servent seulement à repérer la série de transformations qui aboutira au pavage final. Pour trouver une forme de pavés qui s'assemblent selon les transformations prévues, on choisit un «générateur», c'est-à-dire une courbe qui s'inscrit dans un carré en joignant les coins inférieur gauche et supérieur droit (afin d'obtenir une forme de pavé fermée, en boucle).



1. On obtient un pavage à partir d'un carré que l'on reproduit en lui appliquant une transformation pour former une figure à quatre carrés (*ci-dessus*). Ces quatre mêmes transformations donnent ensuite la figure à 16 carrés. Quand on applique ces mêmes transformations à la courbe en N inclinée, on obtient un pavage où sont répétés des pavés en forme d'oiseau (*à droite*).



Sur la figure 1, la courbe représentée est un N incliné. Ensuite, on applique à ce générateur les quatre mêmes transformations qu'aux carrés avec un L.

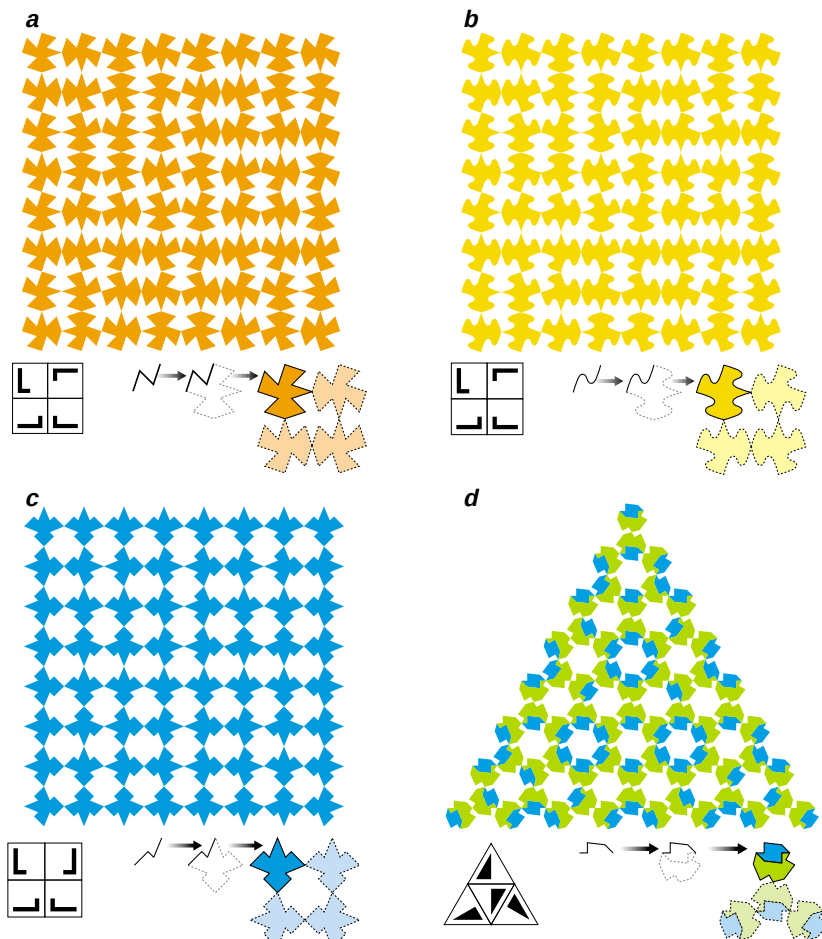
À partir de ce générateur particulier, nous obtenons un pavé dont la forme évoque un oiseau ou un petit fantôme. Comme on l'a fait pour les carrés, on peut répéter les transformations, afin de couvrir une partie du plan.

La figure 2 montre d'autres pavages réalisés avec la même méthode. Quand on utilise le même générateur en forme de N avec une autre série de transformations, on obtient un pavé différent et un nouveau motif (voir la figure 2a). En changeant seulement la forme du générateur, on obtient des pavés différents, mais on conserve le motif (voir la figure 2b). La figure 2c montre notamment que certains générateurs conduisent à des pavages où apparaissent deux formes : ici la forme bleue et la forme blanche.

Les motifs qui apparaissent par ces procédures sont généralement apériodiques : ils ne sont pas la simple répétition d'une forme comme sur un papier peint. Néanmoins, si la série de transformations ne compte que des translations (donc ni rotation ni réflexion), on obtient aussi des pavages périodiques. De même, à partir de notre premier exemple – quatre carrés avec un L, mais tous orientés dans le même sens –, ces transformations ne produiraient que des pavages périodiques.

Évidemment, on peut encore utiliser la méthode pour d'autres pavés. N'importe quel pavé convient si sa répétition crée un pavé plus grand, mais de forme identique. Par exemple, quatre copies d'un triangle équilatéral forment un triangle équilatéral de taille supérieure, qui engendre des motifs remarquables (voir la figure 2d). Je vous invite à tester d'autres formes : les pavages de ce type n'ont pas été systématiquement recensés, de sorte que vous ferez des découvertes intéressantes.

Les mathématiciens cherchent souvent des généralisations, par exemple, aux dimensions supérieures. Or, la méthode de pavage examinée ici fonctionne aussi en trois dimensions : en associant huit copies d'un cube, on obtient un nouveau cube plus gros que le premier. On peut même créer des pavés fractals, c'est-à-dire des formes divisibles en parties qui sont des versions réduites de la forme initiale. D'ailleurs, la méthode de pavage décrite par M. Châtelain se fonde sur certaines des méthodes utilisées pour construire des fractales. C'est un moyen délicieusement simple de créer des dessins merveilleusement complexes.

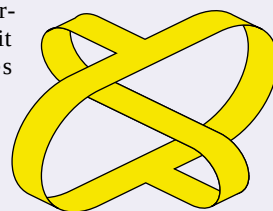


2. On obtient ces pavages en changeant le détail de la procédure de pavage. Quand on applique des transformations différentes au même générateur en forme de N, le pavé et le pavage seront différents (a). Si l'on conserve les transformations, en modifiant le générateur, la disposition du pavage reste la même, mais le pavé est différent (b). Parfois, cette méthode conduit à plus d'une seule forme de pavés (c). On peut aussi utiliser des triangles équilatéraux pour décrire les transformations (d) : quand les rotations à l'œuvre dans la figure à quatre triangles sont appliquées au générateur, on obtient des pavés qui s'assemblent en motif triangulaire.

Réactions

Dans plusieurs de mes articles récents, nous avons considéré des propriétés topologiques. Du Missouri, Josiah Manning m'a fait parvenir une intéressante variation sur le ruban de Möbius. Souvent réalisé à partir d'une longue bande de papier dont on colle les extrémités après en avoir tourné une de 180 degrés, le ruban de Möbius n'a qu'une seule face et un seul bord. La surface de J. Manning a cette même propriété (voir la figure ci-dessous), bien qu'elle diffère du ruban par des bifurcations.

Cependant, les topologistes se méfient des apparences : d'un point de vue topologique, une tasse à café est identique à une chambre à air, car toutes deux sont des surfaces avec un trou (au milieu de la chambre à air et dans l'anse de la tasse). L'élégante surface de J. Manning est-elle topologiquement équivalente à un ruban de Möbius ? Si elle était en caoutchouc, pourrait-on obtenir le ruban de Möbius habituel en l'étirant, en l'incurvant ou en lui appliquant toute autre transformation continue ? Si vous voulez vous amuser à examiner cette question, n'oubliez pas que, pour déterminer une équivalence topologique, vous avez le droit de couper une forme, sous réserve de recoller les deux lèvres exactement comme elles l'étaient initialement (en effet, une même forme topologique peut être plongée dans l'espace de différentes manières). Je donnerai la réponse dans un prochain article.

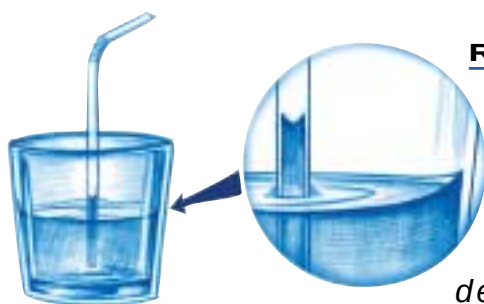


La montée de la sève

ROLAND LEHOUCQ

Les arbres transportent la sève à des hauteurs vertigineuses par un mécanisme qui n'est ni du pompage ni de l'aspiration, mais qui résulte de la transpiration des feuilles.

Dessins de Bruno Vacaro



L'aspect le plus surprenant de la circulation de la sève dans les végétaux est la hauteur à laquelle ce liquide peut s'élever, plus de 100 mètres pour les plus grands arbres, tels les séquoias. Quel mécanisme est-il capable de faire monter un liquide aussi haut ?

La sève est le sang des végétaux. Elle véhicule l'eau, mais aussi les substances nutritives et les déchets que les différentes parties de la plante doivent recevoir ou éliminer. La circulation se fait à travers des vaisseaux, qui jouent le même rôle que les vaisseaux sanguins d'un animal, constitués d'une structure de cellules mortes vidées de leur protoplasme. Ces vaisseaux forment des conduits continus d'un diamètre compris entre 20 et 400 micromètres selon les plantes. La lignine, paroi des conduits, est un polymère dur et imperméable qui lui confère une bonne résistance mécanique et facilite l'écoulement de l'eau.

Pour boire un liquide avec une paille, il faut aspirer. Lorsque le diamètre de la paille est suffisamment faible, l'aspiration est inutile, car l'eau monte spontanément d'une hauteur inversement proportionnelle au diamètre de la paille. Ce phénomène surprenant résulte de la tension superficielle qui minimise la surface d'un liquide. Une molécule située à l'intérieur d'un liquide est liée à ses voisines par des forces à courte portée. Une molécule située à la surface du liquide est moins entourée, donc moins liée aux autres molécules : son énergie est supérieure. La création d'une interface requiert ainsi une énergie proportionnelle à l'aire de la surface obtenue. Le quotient énergie/surface est la tension superficielle.

Un liquide en contact avec une surface adopte spontanément la forme qui minimise la somme de son énergie de contact avec l'air et avec la

surface. Ainsi, lorsque l'on plonge une lame de verre dans un liquide, ce dernier monte sur les parois sous l'effet de la tension superficielle. Le petit ménisque que l'on observe sur les parois internes d'un verre d'eau résulte de ce phénomène. Par cette ascension capillaire, la sève, dont la tension de surface est proche de celle de l'eau, monte spontanément, dans les plus fins conduits, de moins de un mètre (la montée capillaire est limitée par la gravité). Manifestement, la capillarité n'explique pas l'ascension de la sève dans les arbres.

UN ARBRE BAROMÉTRIQUE ?

Comme le mercure qui monte dans un baromètre, ne pourrait-on imaginer que la sève se hisse dans les vaisseaux, poussée par la pression atmosphérique ? Dans un baromètre, la pression atmosphérique soutient une colonne de liquide contre la gravité. La hauteur atteinte est proportionnelle à la densité du liquide. Dans un baromètre à mercure,

la hauteur atteint 76 centimètres. L'eau étant 13,6 fois moins dense que le mercure, la hauteur atteinte par l'eau dans un baromètre est de 10,3 mètres. C'est aussi la hauteur maximale que pourrait atteindre la sève si la pression atmosphérique qui s'exerce sur le sol et qui se transmet à la sève par l'intermédiaire des racines était responsable de sa montée. C'est insuffisant et l'ascension de la sève dans le tronc des grands arbres semble défier les lois de la pesanteur.

UNE SÈVE TROP SUCRÉE

La chimie peut-elle expliquer le phénomène ? La concentration de la sève en éléments nutritifs varie au cours du cycle annuel. Certains arbres, comme les érables qui donnent un délicieux sirop, ont, au printemps, une sève dont la concentration en sucre est bien supérieure à celle du sol qui entoure les racines. Or, lorsque deux solutions de concentrations différentes sont séparées par une membrane perméable à l'eau, mais imperméable au soluté (comme l'est la paroi des racines), l'eau diffuse de la solution la moins concentrée vers la solution la plus concentrée.

Cette diffusion induit une pression, nommée pression osmotique, explicable par une analogie. Un filet de pêcheur figure la membrane et les poissons représentent le sucre. Imaginons qu'il y a des poissons à l'intérieur du filet (la concentration à l'intérieur est supérieure à celle qui règne à l'extérieur). L'eau pouvant passer librement par les mailles du filet, la pression hydrostatique s'équilibre. En revanche, les poissons qui sont confinés dans le filet exercent par leurs chocs successifs une pression sur les mailles, la pression osmotique. L'eau ne joue pas de rôle sur le volume du filet, seuls les poissons y contribuent.

