



La fée électricité & les neurosciences

L'électricité est née dans le cerveau humain en 600 avant notre ère, quand Thalès de Milet constata que le bâton d'ambre qu'il portait à la ceinture attirait des objets légers lorsqu'il était frotté. Quels changements de la condition humaine allaient naître de cette «expérience d'amateur»! Toutefois, la gestation fut longue : il fallut attendre les travaux des physiciens français et anglo-saxons du XVIII^e, XIX^e et XX^e siècles pour que les lois de l'électricité soient élucidées et que l'électricité puisse être produite.

Les inventions ne sont, la plupart du temps, que des découvertes, et l'électricité ne fait pas exception : après avoir discerné les manifestations de l'électricité en laboratoire et les règles qui les gouvernaient, les physiciens ont observé l'universalité des phénomènes électriques. Les lois découvertes par Coulomb, Faraday et Maxwell opèrent dans les objets extra-galactiques situés aux confins de l'Univers et dans le détail de l'organisation cellulaire.

In situ, l'énergie électrique n'est pas beaucoup plus facile à utiliser qu'une autre : ce qui la rend incomparable c'est l'efficacité de son transport. Les ingénieurs ne l'ont pas découvert immédiatement : à la fin du XIX^e siècle, les revues scientifiques décrivaient encore des mécanismes ingénieux pour transporter l'énergie avec de l'air comprimé, des poulies et des chaînes. Parallèlement, le transport de l'information gagnait en importance mais là, dès le début et presque sans rivale, la téléphonie tira parti des courants électriques.

Dans ces deux domaines, les ingénieurs auraient pu s'inspirer de la nature : le cerveau est un exquis réseau de distribution de l'électricité et de l'information. La circulation de l'électricité détermine l'activation de milliers de neurones constituant le support de l'esprit, pensées et mémoires. Ce réseau est toutefois délicat et son dysfonctionnement entraîne des pathologies... lesquelles éclairent le fonctionnement normal. Les progrès de la médecine du cerveau résulteront d'une compréhension affinée du transport cérébral de l'électricité.

Les projets de mécénat santé soutenus par la Fondation Électricité de France concernent des utilisations innovantes de l'électricité au service des progrès de la médecine dans la recherche médicale, les soins ou l'amélioration de la vie quotidienne des malades. Parallèlement, les compétences d'Électricité de France sont mobilisées pour adjoindre à l'aide financière un appui technique et humain.

Les trois axes thématiques du mécénat santé sont :

- * Les travaux portant sur l'électricité dans le corps humain et visant à une meilleure connaissance du cerveau, de la neurobiologie au sens large et des anomalies de la transmission de l'influx nerveux.
- * Les applications de l'électricité pour explorer l'organisme, diagnostiquer et traiter les troubles, notamment les méthodes d'imagerie et de stimulation électrique de zones cérébrales, la chirurgie assistée, la télémedecine.
- * L'utilisation de l'électricité pour rompre la dépendance et l'isolement du malade : domotique pour les handicapés moteurs, mise en place de neuroprothèses implantables à stimulation électrique.

L'édition 2002 du Grand Prix Santé, sur le thème Neurosciences et Pathologies du système nerveux, a consacré le Docteur **Yézékiel Ben-Ari** pour ses travaux sur l'épilepsie et les pathologies du développement cérébral. Ce prix d'un montant de 45 000 euros sera utilisé pour l'achat de matériel de laboratoire.

Trois subventions de recherches d'un montant de 30 000 euros chacune ont été attribuées aux Docteurs **Frank Pfrieger** (CNRS/Max-Planck, Centre de neurochimie, Strasbourg), **Pascale Belenguer** (Laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire du contrôle de la prolifération, CNRS/Toulouse), **Christelle Peyron** (Laboratoire de physiopathologie des réseaux neuronaux contrôlant le cycle veille-sommeil, CNRS/Lyon). Enfin, cinq bourses post doctorales d'une valeur de 15 000 euros chacune ont été remises.





Yézékiel BEN-ARI

INSERM U29 Institut de neurobiologie
de la Méditerranée, Marseille
Grand prix 2002

Depuis une vingtaine d'années, Yézékiel Ben-Ari mène des travaux reconnus au plan international — il est membre de nombreuses sociétés savantes — sur le cerveau et notamment sur les épilepsies, les accidents vasculaires cérébraux et les pathologies du développement cérébral. Si, au cours de la décennie 1990, la tendance a été au «tout génétique», Yézékiel Ben-Ari s'est toujours gardé d'un tel réductionnisme pour considérer que l'homme, bien sûr gouverné par ses gènes, est une entité, un tout fonctionnel. En un mot, il s'intéresse à la réalité physiologique de l'organisme, qui englobe tous les maillons de la chaîne qui relie les gènes à l'organisme entier.

Le grand mal

Le premier volet de ses recherches concerne l'épilepsie. Les travaux menés ont permis de préciser les mécanismes de l'épilepsie de type temporal qui représente près de 30 pour cent des épilepsies, résiste aux traitements et nécessite une intervention chirurgicale. Y. Ben-Ari et ses collègues ont répondu à diverses questions ouvertes depuis longtemps : les crises d'épilepsie sont-elles la cause ou la conséquence des lésions de l'hippocampe ? L'hyperactivité des neurones est-elle la cause de leur destruction ? Où les crises prennent-elles naissance ? Pour étudier ces mécanismes, Y. Ben-Ari et ses collègues ont, à l'aide d'un nouveau modèle animal qui reproduit les séquelles pathologiques des épilepsies temporales, élucidé les relations qui existent entre les crises et les lésions neuronales. En effet, «les crises entraînent les crises», car l'activité neuronale exacerbée engendre des pertes neuronales dans les zones fragiles, ce qui est suivi du bourgeonnement de certaines fibres nerveuses et de la formation de nouvelles connexions entre les neurones. Ces nouvelles connexions sont aberrantes et de type excitateur, ce qui rend le réseau plus excitable, et facilite la survenue de nouvelles crises. Ce mécanisme, qualifié de plasticité réactive et décrit pour la première fois par Y. Ben-Ari, semble participer à de nombreuses maladies neurologiques, amplifiant spontanément les anomalies de fonctionnement. L'excitabilité neuronale est déterminée en partie par un équilibre entre excitation et inhibition, et l'on comprend intuitivement que les augmentations de l'inhibition et de l'excitation réduisent et augmentent respectivement les crises. Le GABA est l'un des principaux médiateurs de l'inhibition, tandis que le glutamate est l'un des prin-

cipaux médiateurs de l'excitation. Les agents qui bloquent l'action du GABA déclenchent des crises, tandis que ceux qui renforcent son action ont un effet sédatif, anxiolytique et anticonvulsivant. Afin de préciser la genèse de l'activité épileptique, l'équipe du lauréat a enregistré l'activité des neurones épileptiques et montré que, lors des crises, il y a effectivement une augmentation des courants glutamatergiques, qui témoignent de la formation de nouvelles connexions excitatrices dans le tissu. Il y a aussi une perte partielle des courants GABAergiques, signe de la dégénérescence d'une population de neurones GABAergiques (inhibiteurs). Ainsi, d'une part, l'excitation augmente et, d'autre part, l'inhibition est partiellement levée, ce qui facilite la genèse de nouvelles crises.

Le lauréat a été récompensé pour ses travaux sur l'épilepsie, notamment en recevant le grand prix de la Société américaine d'épileptologie, mais ses travaux concernent aussi les accidents vasculaires cérébraux qui touchent quelque 100 000 Français chaque année et représentent la troisième cause de mortalité et la première cause d'infirmité grave. Les lésions résultant d'un manque d'oxygénation dû à l'obstruction d'une artère cérébrale, par exemple, sont généralement irréversibles en raison des lésions neuronales associées. L'équipe du lauréat a notamment montré que la perte de neurones est due en partie à un mécanisme nommé apoptose, ou mort programmée des cellules (une sorte de mort active par suicide), ce qui ouvre de nouvelles possibilités de traitement, en cours d'évaluation. De plus, Y. Ben-Ari et ses collègues ont montré que les épisodes anoxiques (où les tissus ne reçoivent pas assez d'oxygène) entraînent une augmentation de l'excitabilité des neurones et la survenue de crises chez l'animal (ces résultats sont cohérents avec les données cliniques qui indiquent une épileptogenèse accrue après des accidents vasculaires cérébraux ou des traumatismes crâniens).

Quand le cerveau s'«allume»

Abordons le troisième volet des recherches qui ont valu sa récompense à Y. Ben-Ari : le développement cérébral, où l'équilibre entre inhibition et excitation au sein du système nerveux central se révèle à nouveau déterminant. Étant donné le rôle évident de l'activité nerveuse dans la maturation neuronale, les chercheurs du laboratoire se sont attachés à faire une première étude exhaustive des

propriétés fonctionnelles des neurones à un stade précoce de leur maturation. Ce type d'études est d'autant plus nécessaire que bon nombre de pathologies prennent naissance à une phase précoce du développement. Des enregistrements, *in utero* ou juste après la naissance, de neurones de cerveau de rongeurs ou de primates ont permis de découvrir plusieurs propriétés fondamentales qui semblent avoir été conservées au cours de l'évolution.

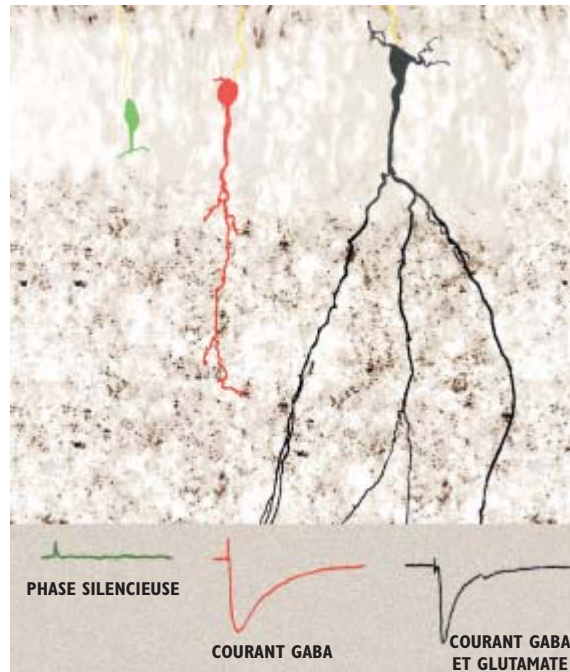
Dans le cerveau d'embryons de macaques, jusqu'au 85^e jour de la gestation (ce qui correspond à la moitié de la gestation pour cette espèce de singe), les neurones n'ont pas de synapses fonctionnelles, c'est-à-dire qu'ils ne communiquent pas. Progressivement, quelques synapses s'allument et l'on enregistre ce que l'on nomme des potentiels géants : c'est une activité électrique primitive, détectée dans les neurones immatures de toutes les espèces étudiées. Au cours de la seconde moitié de la gestation, les neurones établissent de plus en plus de connexions, de sorte que le nombre de synapses et l'arborisation dendritique augmentent.

Quand le réseau est mature, les potentiels géants disparaissent pour laisser place à des décharges beaucoup plus variées qui reflètent l'acquisition des fonctions supérieures. Chez les singes, le passage du silence électrique à la phase active se produit quelques semaines avant la naissance ; chez le rat, cette transition a lieu après la naissance. Ces oscillations sont précisément le vecteur principal de la modulation de la construction du cerveau par l'activité électrique. Le passage à une plus grande palette de signaux correspond à l'établissement d'un réseau neuronal capable, pour la première fois, d'analyse et d'intégration.

Le GABA, un neuromédiateur agent double

Une deuxième règle générale découverte par cette équipe est que les synapses GABAergiques deviennent matures bien avant les synapses glutamatergiques. De fait, pendant un moment, les seules synapses fonctionnelles sont de type GABA. La troisième règle générale — qui permet de mieux situer la seconde — est que, pendant le développement, le GABA exerce une double action — à la fois excitatrice et inhibitrice (pas seulement inhibitrice comme chez l'adulte). L'excitation permet la croissance des neurones, et l'inhibition parallèle empêche tout risque d'hyperactivation. Le passage à l'action inhibitrice se passe quand les connexions glutamatergiques se sont développées et qu'une inhibition plus efficace devient nécessaire.

Ainsi, le cerveau immature n'est pas un cerveau adulte en miniature. Il suit ses propres lois et présente des mécanismes spécifiques qui n'interviennent quasiment que durant cette phase : notamment la division des neurones, la différenciation et la migration, la formation des synapses et l'élimination de certaines d'entre elles, la destruction de nombreuses cellules par apoptose et, enfin, la formation des grandes structures cérébrales. Pour la mise



À mesure que les neurones croissent, des courants différents apparaissent. Ici ont été photographiés des neurones à différentes phases de leur développement : un neurone silencieux (le plus petit, à gauche), un neurone GABAergique (au milieu), qui présente un courant GABA caractéristique et un grand neurone (à droite), qui présente à la fois un courant GABA et un courant glutamate.

en place de ces réseaux complexes, on assiste à un ballet moléculaire et cellulaire, où interviennent des récepteurs, des messagers, des canaux ioniques, des facteurs de croissance, et l'activité électrique qui en résulte. Certaines de ces séquences et la présence d'activités primitives synchrones sont préservées chez différentes espèces animales. Ainsi, de cette façon, la nature a résolu un dilemme shakespearien. Elle était confrontée à deux choix possibles : laisser l'excitation dominer en premier avec le risque d'engendrer des crises d'épilepsie, ou commencer par l'inhibition sous peine de ralentir les processus de croissance et de maturation. La solution retenue est très élégante, puisque les synapses GABA formées très tôt au cours du développement excitent un peu, mais pas trop, le réseau.

Or, le GABA est la cible de nombreux médicaments et, notamment, des benzodiazépines. Absorbées par une femme enceinte, ces substances ont un effet sédatif chez la mère, mais excitateur chez le jeune embryon. Elles risquent d'augmenter l'activité cérébrale de l'embryon, de bouleverser la formation des synapses et des réseaux de neurones, et de perturber la migration des neurones dans le cerveau en développement. Bien qu'aucune étude épidémiologique n'ait évalué l'impact des antidépresseurs sur les malformations de l'embryon, Y. Ben-Ari et ses collègues mettent en garde les femmes enceintes contre l'usage des substances qui agissent sur le GABA.

Trois écoutes du cerveau



FRANK PFRIEGER

CNRS/Max-Planck Centre de neurochimie, Strasbourg

Le système nerveux ne contient pas seulement des neurones, mais aussi des cellules dites gliales, qui assurent leur nutrition et leur protection. Afin d'étudier le rôle de ces cellules dans le développement et dans le fonctionnement des connexions synaptiques (par où transite la communication neuronale), Frank Pfrieder et ses collègues ont réalisé des cultures très pures qui contiennent seulement des neurones. D'après ces expériences, les neurones de rétine en culture survivent et croissent sans cellules gliales, mais forment très peu de connexions synaptiques. En revanche, en présence de cellules gliales, le nombre de synapses augmente notablement. En 2001, Frank Pfrieder et son groupe ont découvert la substance produite par les cellules gliales qui est responsable de l'augmentation de la synaptogénèse : il s'agit du cholestérol!

Le cholestérol est un constituant indispensable des membranes cellulaires. La majorité des cellules produisent le cholestérol dont elles ont besoin ou, en cas de pénurie, elles recourent aux molécules de cholestérol contenues dans le sang. En effet, les cellules du foie synthétisent le cholestérol à foison et le libèrent dans le sang sous forme de lipoprotéines. En se fondant sur les résultats des cultures de neurones, Frank Pfrieder a formulé une nouvelle hypothèse : les neurones ne produisent pas assez de cholestérol pour assurer leur propre développement et leur fonctionnement. Comme ils ne peuvent puiser le cholestérol dans le sang, car les lipoprotéines sont trop volumineuses pour traverser la barrière qui sépare le sang et le cerveau, ils importent donc le cholestérol produit par les cellules gliales. En quelque sorte, ils sous-traitent la production de cholestérol et économisent ainsi une énergie considérable pour assurer la production de l'activité électrique, indispensable au fonctionnement du système nerveux.

Selon cette hypothèse, un déficit en cholestérol pourrait être à l'origine de la dégénérescence des neurones dans des pathologies, telle la maladie d'Alzheimer, où seuls certains types de neurones sont atteints. Selon F. Pfrieder, les neurones touchés seraient ceux qui dépendent le plus du cholestérol produit par

les cellules gliales. Une donnée conforte cette hypothèse : de nombreux malades portent une mutation du gène de l'apolipoprotéine E, qui code une protéine impliquée dans le transport intercellulaire... du cholestérol. Cette protéine mutante diminuerait l'apport de cholestérol aux neurones et provoquerait une diminution graduelle des connexions entre les neurones et finalement leur dégénérescence. Frank Pfrieder teste désormais ses hypothèses, en étudiant les effets du cholestérol sur des neurones en culture issus de différentes régions du cerveau et en recherchant les conséquences des modifications moléculaires liées à la maladie d'Alzheimer sur le métabolisme neuronal du cholestérol.

PASCALE BELENGUER

Laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire du contrôle de la prolifération, CNRS, Toulouse

Les mitochondries, en assurant leur «respiration», sont les «poumons» des cellules. Elles ont un ADN qui leur est propre, bien que l'ADN du noyau soit responsable de la synthèse de la majorité des protéines mitochondriales. Certaines mutations dans leur génome ou dans celui du noyau provoquent un dysfonctionnement des mitochondries, à l'origine, entre autres, de maladies neurodégénératives.

Les mitochondries se divisent et forment un réseau sans cesse remodelé par des fissions ou des fusions de leur double membrane. Bien que ces mécanismes restent à élucider, deux protéines, nommées Dnm1 et Fzo1, sont connues pour participer à la fission et à la fusion des membranes mitochondriales externes. Avec son équipe de recherche, Pascale Belenguer a découvert une protéine nommée Msp1, codée par le génome nucléaire et localisée dans la mitochondrie de la levure *S. pombe*, au niveau de la membrane interne. La disparition de Msp1



CHRISTELLE PEYRON

Laboratoire de physiopathologie des réseaux neuronaux contrôlant le cycle veille-sommeil, CNRS, Lyon.



Somnolence chronique dans la journée, insomnie la nuit, les «maladies du sommeil» empoisonnent la vie de milliers de personnes. Parmi ces pathologies, la narcolepsie est la conséquence directe d'un dérèglement du cycle veille-sommeil : elle touche une personne sur 2000 en Europe. Les malades sombrent parfois dans un sommeil paradoxal en pleine journée ou souffrent de cataplexie (paralysie transitoire souvent provoquée par une forte émotion). La narcolepsie est une maladie génétique complexe. Au

perturbe la forme du réseau des mitochondries, réduit notablement la capacité respiratoire des cellules, mais surtout aboutit à la perte du génome mitochondrial. À terme, la disparition de cet ADN provoque la mort des cellules. La protéine Msp1 jouerait donc un rôle clé dans la dynamique de la membrane interne, et dans la conservation de l'ADN mitochondrial.

Pascale Belenguer et son équipe ont aussi découvert OPA1, l'équivalent humain de Msp1, et ils ont montré que la disparition de cette protéine perturbe la forme du réseau des mitochondries. En septembre 2000, ils ont mis en évidence, avec l'équipe de Christian Hamel, à Montpellier (INSERM U254), des mutations sur le gène codant la protéine OPA1 qui sont responsables de l'atrophie optique de Kjer. Cette maladie génétique provient d'une dégénérescence des

cellules ganglionnaires de la rétine dont les axones forment le nerf optique. Elle mène à une détérioration progressive de l'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité et à une perturbation de la vision des couleurs.

Pascale Belenguer et ses collègues vont désormais rechercher les origines de la maladie de Kjer en explorant les conséquences des mutations de la protéine OPA1 (plus de 60 mutations ont été repérées) sur le réseau des mitochondries, sur leur fonctionnement et sur la stabilité de leur génome. Ils étudieront aussi leurs effets sur la dégénérescence des cellules neuronales ganglionnaires de la rétine.



cours des années 1980, deux gènes ont été découverts qui prédisposent à la maladie. Ils sont impliqués dans le fonctionnement du système immunitaire, où ils servent à distinguer un micro-organisme étranger. La narcolepsie serait-elle une maladie auto-immune? Le système immunitaire attaquerait des régions du système nerveux qui interviennent dans la régulation du sommeil.

Christelle Peyron, et ses collègues du Centre de recherche sur le sommeil de l'Université Stanford et de l'Institut Scripps à San Diego, ont exploré une région de l'hypothalamus postérieur, connue pour assurer des fonctions chronobiologiques. Ils y ont découvert un gène, nommé *préprohypocrétine*, qui donne naissance à deux peptides, les hypocrétones 1 et 2. Les neurones qui fabriquent ces peptides sont nommés neurones à hypocrétine. Ils sont peu nombreux et concentrés dans une petite région de l'hypothalamus, la région périfornicale. Ces neurones à hypocrétine, par l'intermédiaire de leurs axones, communiquent avec des neurones du système nerveux central qui régulent les états de vigilance. Les peptides hypocrétones libérés ont effectivement un effet éveillant sur ces neurones du système nerveux central.

En 1999, les neurobiologistes de Stanford ont montré que la mutation d'un récepteur de l'hypocrétine chez le chien provoque la narcolepsie. Qu'en est-il chez l'homme? Christelle Peyron et ses collègues ont montré qu'un seul des 74 patients étudiés présentait une mutation du gène *préprohypocrétine*. Cela confirme que la narcolepsie est une maladie génétique complexe à laquelle participent plusieurs gènes. Ils ont ensuite montré que les peptides hypocrétine 1 et 2 sont absents de l'hypothalamus et du liquide céphalorachidien des sujets malades.

D'après cet important résultat, l'absence de ces peptides pourrait constituer un outil diagnostique de la maladie. En outre, de nouvelles substances thérapeutiques pourraient remplacer les hypocrétones manquantes. La cause de la disparition de ces peptides reste toutefois inconnue. Sont-ils produits, puis détruits, ou leur absence provient-elle d'une dégénérescence des neurones à hypocrétones? Christelle Peyron s'attaque désormais à cette question. Elle a découvert un marqueur produit par les neurones à hypocrétones. Son absence dans la région concernée indiquerait que les neurones à hypocrétones sont très probablement détruits : la narcolepsie serait une maladie neurodégénérative, potentiellement auto-immune.



Les bourses & la vie

Lekbir Baala, du Département de Génétique et de l'Unité INSERM U-393 à l'Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, et de l'Institut National d'Hygiène, travaille sur la localisation et l'identification du gène responsable d'une nouvelle forme d'anomalie de migration neuronale avec dégénérescence. La migration des neurones joue un rôle majeur dans l'établissement d'une architecture cellulaire normale du cortex cérébral et un défaut de la migration neuronale peut engendrer tout un spectre de troubles neurologiques avec retard mental et convulsions. La bourse obtenue par Lekbir Baala lui permettra d'entreprendre la localisation et l'identification du gène responsable d'une migration neuronale défaillante avec neurodégénération dans une grande famille marocaine, où cinq sujets, appartenant à trois fratries apparentées, sont atteints d'un défaut précoce de migration neuronale.

Mario Chavez, du Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Imagerie Cérébrale CNRS UPR 640, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, étudie les mécanismes d'action des neurostimulations pour le contrôle des crises d'épilepsie. L'objectif de Mario Chavez est de comprendre comment des neurostimulations électriques modifient les processus épileptogènes et en particulier pourraient se révéler capables, par optimisation des stimulations (où, quand, comment), de stopper les processus physiologiques aboutissant à la crise épileptique.

Colin Deransart, du Laboratoire INSERM U398, Neurobiologie et Neuropharmacologie des Épilepsies Généralisées, Strasbourg, travaille sur les mécanismes par lesquels certaines structures sous-corticales profondes — les ganglions de la base — contrôlent des activités paroxystiques épileptiques. Son projet de recherche constitue un prérequis indispensable au développement rationnel d'applications thérapeutiques respectueux de l'éthique médicale. Dans un modèle pharmaco-résistant d'épilepsie du lobe temporal chez la souris, des approches complémentaires (neuropharmacologie, électrophysiologie, stimulations

électriques intracérébrales profondes) permettront de renforcer les bases conceptuelles du système de contrôle étudié et de préciser les structures cibles dont la manipulation pourrait présenter un intérêt thérapeutique.

Patrick Deschamps, effectuant son post doctorat au Department of Structural Biology and Biochemistry, The Research Institute of the Hospital for Sick Children à Toronto, au Canada, étudie les complexes cuivre-acides aminés destinés au traitement de la maladie de Menkes.

La maladie de Menkes, maladie orpheline, est une pathologie génétique résultant d'une altération du transport du cuivre chez l'Homme. Elle induit une dégénérescence neurologique profonde et les enfants atteints de cette maladie ont une espérance de vie inférieure à trois ans. Les travaux de Patrick Deschamps permettront de mieux comprendre les processus neurodégénératifs de la maladie, de façon à proposer un nouveau traitement pour améliorer l'espérance de vie et la qualité de vie des malades.

Cyrille Vaillend, du Laboratoire de Neurobiologie de l'Apprentissage, de la Mémoire et de la Communication, CNRS UMR 8620, Université de Paris-Sud, Orsay, travaille sur les mécanismes responsables des déficits cognitifs et des altérations de la plasticité synaptique associés aux modifications du cytosquelette neuronal dans les dystrophinopathies. Les dystrophines sont des protéines qui lient le cytosquelette des neurones et la matrice extracellulaire, au cœur des voies de signalisation mises en jeu dans la plasticité des synapses et les processus de mémorisation. Leur absence dans le cerveau se traduit par de graves troubles de la mémoire et du langage chez les patients atteints de Myopathie de Duchenne.

Afin d'élucider les mécanismes neuronaux responsables des déficits cognitifs, l'étude consistera à déterminer le rôle de la dystrophine et de plusieurs protéines apparentées dans la genèse de ces déficits et à évaluer l'importance des mécanismes compensatoires développés par des souris mutantes présentant certains aspects de cette pathologie.



De la fuite dans les idées

DENNIS SHASHA

Parmi neuf conseillers, trois divulguent des informations confidentielles à la presse. Aidez le directeur à les démasquer.

Le directeur d'une organisation est inquiet : il a partagé quelques confidences avec neuf de ses plus proches conseillers, et, dès le lendemain, certaines d'entre elles ont fait la une des journaux. Il y a donc des fuites dans son entourage ! Une technique simple pour démasquer le ou les coupables consiste à donner à chacun des conseillers une fausse information différente, puis d'attendre la parution des journaux. Toutefois, cette méthode est insuffisante : en effet, les rédacteurs en chef ne publient que les informations attestées par au moins trois personnes. Notre directeur est cependant sûr qu'il n'y a que trois traîtres.

S'il donne la même fausse information à chaque conseiller, elle sera publiée, mais il n'apprendra rien. S'il transmet une fausse information à un ou deux conseillers, elle ne sera pas publiée. Il peut choisir de donner une information à chaque trio possible de conseillers, mais il y a 84 trios pour 9 conseillers ! C'est trop. Aussi se décide-t-il pour la stratégie suivante : chaque jour, il cédera une information à un groupe de quatre. Quand l'une des informations sera publiée, il aura réduit le nombre de trios suspects à quatre.

Il désire démasquer les trois coupables en réduisant le nombre de fuites à deux, c'est-à-dire une émanant du groupe de quatre, la seconde du trio de traîtres. Par ailleurs, il souhaite utiliser moins de 25 fausses informations. Aidez-le à sélectionner les groupes de quatre de façon à ce que l'un d'eux soit à l'origine d'une fuite et qu'il puisse ensuite identifier le trio corrompu.

Pour nous entraîner, supposons que le premier jour, le directeur donne une fausse information aux conseillers 1, 2, 3 et 4, puis le deuxième jour, une deuxième fausse information aux conseillers 2, 3, 4 et 5 : aucune n'est reprise dans la

presse. Toutefois, la troisième fausse information, donnée aux conseillers 1, 2, 4 et 5, s'étale dans les journaux. Quels sont les trios suspects ? Seuls deux des quatre que l'on peut constituer à partir du troisième quartet : 1, 2 et 5 ; 1, 4 et 5. En effet, si l'un des deux autres trios (1, 2 et 4 ; 2, 4 et 5) était coupable, l'une des deux premières fausses informations aurait été publiée. Puisque le directeur sait qu'il n'y a que trois indicateurs, il n'a qu'à tester l'un des deux trios.

Le directeur pourrait identifier le trio d'informateurs à l'aide de beaucoup moins de fausses informations s'il en transmettait certaines à plus de quatre conseillers et s'il s'accordait plus de deux fuites dans la presse. Comment s'y prendrait-il ?

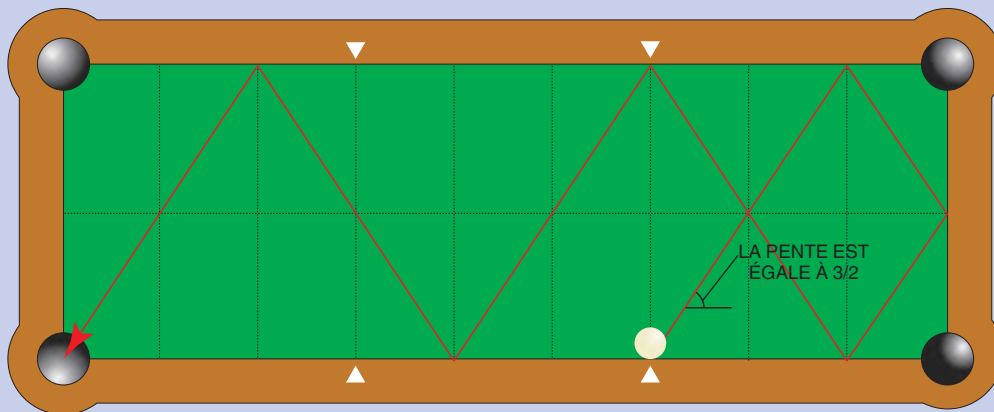
La solution de l'énigme sera donnée le mois prochain, et sera bientôt disponible sur le site Internet : www.pourlascience.com



Solution du problème d'énigmats du numéro 301

Un tir avec une pente égale à $3/2$ envoie la boule dans le trou du coin Sud-Ouest de la table, de coordonnées (0, 0),

après exactement six rebonds (voir la figure). Des pentes égales à $1/8$ ou à $2/5$ sont aussi des solutions.





Le squelette du jardin

MICHAEL LYONS • GERT VAN TONDER

La mystérieuse séduction d'une composition rocailleuse du XVI^e siècle correspond à un modèle neurobiologique de la perception visuelle.

La frénésie du centre ville de Kyoto, au Japon, vous agresse et vous trouvez refuge dans le monastère Ryoanji. Là, la contemplation de son jardin sec, un karesansui, inscrit au patrimoine de l'humanité par l'UNESCO, vous apaise et la sérénité vous envahit. Vous êtes comme l'un des milliers de visiteurs annuels de ce temple qui y trouvent la quiétude.

Les 15 pierres moussues, qu'il est impossible de voir simultanément, semblent dispersées au hasard sur un parterre de graviers, ratissé quotidiennement, d'environ 200 mètres carrés. Pourtant, une secrète harmonie s'en dégage. Nous avons analysé cette composition pour rochers et graviers et élucidé le mystère de sa structure.

Ce monastère été édifié pendant l'ère de Muromachi, lors du règne des Shoguns de la famille des Ashikaga, qui dura de 1333 à 1573 et qui fut une période faste

pour de nombreuses formes d'art. Selon certaines sources, le maître Soami (1472-1523) serait le créateur du jardin, mais cette paternité est controversée.

Plusieurs exégètes ont vu dans les rochers la représentation symbolique d'une tigresse traversant la mer avec ses petits ou bien, d'idéogrammes chinois signifiant *cœur* ou *esprit*. Cependant, de telles interprétations n'expliquent pas la fascination qu'exerce le jardin sur l'observateur. L'analyse de l'ensemble révèle un tout autre dessein de la part du concepteur.

La méthode employée consiste à déterminer les axes médians, aussi nommés axes de symétrie locale, de l'espace ratissé. De quoi s'agit-il ? Imaginez qu'au lieu de graviers, le parterre soit constitué d'une matière à combustion lente. De l'ignition des agrégats rocheux, traités comme des points, naîtraient cinq foyers qui se propageraient radialement (voir la figure 1) : l'ensemble des points

où les fronts incendiés se rencontrent constitue les axes médians, ou les médiatrices des segments joignant deux foyers proches. Chaque point de ces axes est équidistant de deux sites d'ignition, c'est-à-dire des blocs rocheux. Les points triples sont à égale distance des trois blocs environnants. Appliqué au jardin, ce traitement met en évidence le «squelette», c'est-à-dire les lignes noires de la figure 2.

Nous avons perfectionné notre modèle de façon à révéler les axes de symétrie de foyers proches, par exemple, les deux foyers rouges de la figure 2, mais aussi ceux de foyers éloignés (*en vert sur la figure 2*). Au final, ce modèle met en évidence, pour chaque point du jardin, son degré de symétrie locale selon des niveaux de gris. En d'autres termes, un point situé sur un axe de symétrie est noir, et plus il en est éloigné, plus il est clair.

L'ensemble des axes de symétrie constitue un arbre dichotomique dont le

