



UMR-CNRS 7052, Faculté de médecine Lariboisière-Saint-Louis

3. Les matrices utilisées pour les implants favorisant la recolonisation osseuse d'une lésion de grande taille sont de natures variées. Ici, il s'agit d'un bloc de corail [il mesure 2,5 centimètres de hauteur]. La structure de cet implant [observée à droite en microscopie électronique à balayage] est poreuse, ce qui facilite la colonisation par les cellules réimplantées ainsi que par les vaisseaux sanguins qui repoussent et irriguent l'os en formation. L'implant est biodégradable et finit par disparaître, remplacé par l'os néoformé.

Transplanter des pièces osseuses de grande taille pose des difficultés. Les cellules éloignées des vaisseaux souffrent d'un manque d'oxygène et de nutriments, et n'éliminent pas aisément les déchets accumulés. On espère généralement qu'après transplantation, le biomatériau jouera un rôle « d'éponge » et absorbera les fluides biologiques permettant un apport en oxygène et en nutriments suffisant pour la survie des cellules souches. Les cellules en hypoxie (manque d'oxygène) émettent des signaux qui alertent le système vasculaire, lequel déclenche la croissance de nouveaux vaisseaux. Ces signaux de détresse sont des facteurs de croissance, tels VEGF ou bFGF. Ajoutés au biomatériau, ces facteurs accélèrent la vascularisation de l'implant. Même si les résultats expérimentaux sont encourageants, des essais cliniques contrôlés seront nécessaires pour évaluer l'intérêt clinique réel de ce type de thérapie.

Stimuler les cellules souches à l'aide de facteurs de croissance

Les tissus capables de régénération (dont l'os) contiennent naturellement des cellules souches, d'où l'idée de développer des « engrais à cellules souches » qui déclencheraient la prolifération et la différenciation en cellules squelettiques de ces cellules. Ces substances sont produites par génie génétique et administrées au patient en association à un biomatériau. Elles posent deux difficultés : elles sont très facilement dégradées et doivent être libérées progressivement à des doses physiologiques.

Au cours du développement, les cellules souches prolifèrent, puis se spécialisent progressivement : un être humain constitué d'environ 100 000 milliards de cellules réparties en 200 types cellulaires est issu d'une unique cellule. La nature a élaboré au cours de l'évolution (François Jacob aurait dit bricolé) un système de communication permettant la différenciation coordonnée de ces cellules dans le respect rigou-

reux du plan d'organisation de l'embryon. Le décodage, encore partiel, de cette forme de « langage » a notamment permis l'identification des facteurs de croissance qui commandent la migration, l'adhésion, la prolifération, l'apoptose ou la différenciation des cellules.

Depuis une trentaine d'années, différents facteurs de croissance pouvant présenter un intérêt thérapeutique ont été identifiés. C'est le cas de l'érythropoïétine, dont l'administration provoque un accroissement rapide et notable du nombre de globules rouges. On a isolé à partir de la matrice osseuse des facteurs de croissance qui accélèrent la réparation de l'os : on les nomme protéines de la morphogenèse osseuse. Leur adjonction à un biomatériau déclenche la colonisation par des cellules mésenchymateuses voisines qui prolifèrent, se différencient en chondrocytes et sécrètent une matrice extracellulaire qui se minéralise. À ce stade, un réseau vasculaire envahit l'implant et de l'os commence à se former, tandis que le cartilage calcifié est résorbé. Les applications thérapeutiques de ces molécules concernent essentiellement le traitement des pseudarthroses (absence de consolidation d'une fracture) et les arthrodèses du rachis (on déclenche la fusion de deux vertèbres, car le disque qui les séparerait n'est plus fonctionnel).

Nous l'avons souligné, ces facteurs de croissance doivent être libérés de façon contrôlée, ce qui représente une des difficultés de la méthode. Divers types de matrice contrôlant cette diffusion sont à l'étude. Les unes sont synthétiques, les autres naturelles, d'autres encore hybrides. Ces matrices doivent créer un environnement autorisant la colonisation par les cellules souches et par les vaisseaux sanguins (dans le cas de l'os), et la production de tissu squelettique. La matrice doit aussi protéger le facteur de croissance des attaques enzymatiques lancées par l'organisme contre tous les corps étrangers, et le libérer progressivement à des doses physiologiques.

Ces avancées de la biologie permettent d'entrevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques en orthopédie. Les premiers résultats sont encourageants et suggèrent que ces techniques ont un réel intérêt. Toutefois, la production des cellules à réimplanter reste fastidieuse et les matrices permettant la transplantation des cellules et la libération contrôlée des facteurs de croissance devront être améliorées. Enfin, ces stratégies thérapeutiques sont en concurrence avec d'autres méthodes, dont l'utilisation d'autogreffes. Chacune de ces techniques a probablement sa place dans l'arsenal du chirurgien, et des études cliniques rigoureuses devront déterminer leurs indications thérapeutiques respectives.

Hervé PETITE est responsable du Groupe ingénierie tissulaire du Laboratoire de recherches orthopédiques UMR-CNRS 7052, de la Faculté de médecine Lariboisière-Saint-Louis, à Paris.

X. CHEVALIER et Marie-Thérèse CORVOL, *la greffe autologue de chondrocytes. Limites et perspectives*, in *Le courrier de la transplantation*, à paraître.

H. PETITE et al., *Tissue engineered Bone Regeneration*, in *Nature Biotechnology*, vol. 18, sept. 2000.

Principles of tissue engineering, sous la direction de R. Lanza, R. Langer et W. Chick, éditions R.G. Landes, Georgetown, Texas, 1997.

Le nouveau site de Pour la Science est en ligne !

www.pourlascience.fr

Avec son nouveau site Internet, Pour la Science vous offre plus de contenu, plus de services, plus d'interactivité.

➡ Vous êtes abonné à Pour la Science ?
Retrouvez l'intégralité
de votre magazine en ligne
et téléchargez les articles de votre
choix. Réagissez aux articles et posez
vos questions à des experts. Découvrez
chaque jour des contenus inédits.

➡ Vous n'êtes pas encore abonné
à Pour la Science ?
Découvrez chaque jour des actualités
scientifiques, des articles originaux,
des photos, des vidéos...
Achetez les articles de votre choix.

➡ Abonnez-vous en ligne en trois clics !
L'abonnement « papier » vous donne
accès au magazine imprimé et à tous
les contenus web.
L'abonnement « web » vous donne accès
à votre magazine au format numérique.

➡ Et bientôt l'accès en intégralité aux archives !



À bientôt sur **POUR LA SCIENCE.fr**

Flexagones

Pour vous distraire en vacances, oubliez votre ordinateur et munissez-vous de petites bandes de papier. Puis, modernes magiciens, «flexez» vos pliages (avec vos photographies ?).

Le premier article de Martin Gardner, en décembre 1956, dans la revue *Scientific American*, et le premier chapitre de son premier livre de créations mathématiques traitent d'un jeu qu'on se fabrique en quelques minutes avec des bandes de papier pliés : les flexagones. Le succès de ce jeu – partout dans Manhattan les promeneurs manipulaient des flexagones – conduisit les éditeurs de *Scientific American* à demander à Martin Gardner de tenir une chronique de jeux mathématiques ; elle se prolongea pendant un quart de siècle.

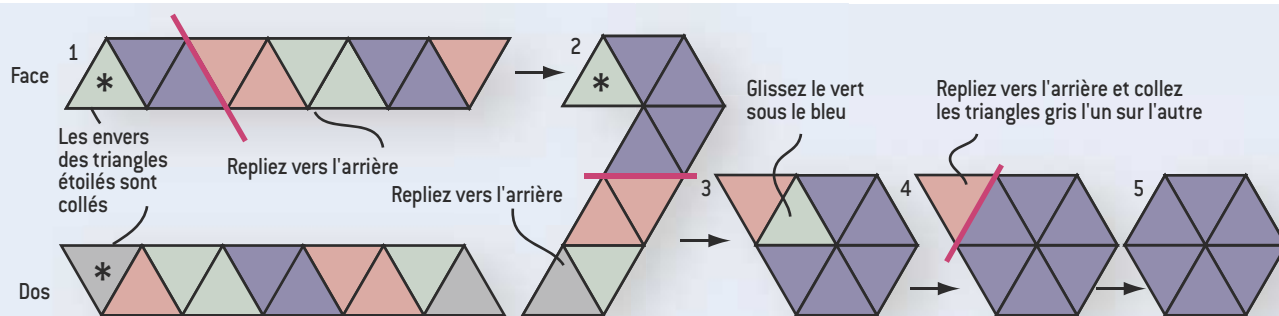
Les flexagones sont des pliages étranges et fascinants dont aucune théorie complète n'a été formulée. Malgré des dizaines d'articles et plusieurs ouvrages sur le sujet, les aficionados découvrent encore de nouveaux modèles de flexagones et les mathématiciens amateurs réfléchissent encore aux graphes qu'ils engendrent et à leurs diverses généralisations. Le livre récent de Les Pook, *Flexagons Inside Out* (Cambridge University Press, Cambridge, 2003), présente quelques-uns des plus beaux spécimens de flexagones et en énumère toutes sortes de propriétés ; il contient une mine d'idées pour se distraire. Les enseignants qui veulent faire aimer les mathématiques y trouveront de nombreuses activités pour intéresser et amuser leurs élèves.

La déchirure inspiratrice

La légende veut que l'histoire des flexagones commence en 1939 quand Arthur Stone, étudiant britannique de 23 ans en séjour à l'Université de Princeton, découpant les feuilles de papier au format américain pour les ramener au format européen – plus étroit –, se retrouva en possession d'une série de fines bandes. Il commença à les replier obtenant des formes géométriques dont certaines se révélèrent flexibles.

Le premier flexagone qu'il découvrit s'obtient en considérant 9 triangles équilatéraux liés et pliés pour former un hexagone selon le schéma de la figure 1. Pour faciliter la jonction des deux triangles extrêmes qui doivent être reliés, on part de dix triangles et on colle l'un sur l'autre les deux triangles situés aux bouts de la bande.

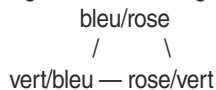
En coloriant les triangles comme la figure 1 le suggère et en suivant soigneusement la procédure de pliage, on obtient un hexagone plat dont la face vers soi montre six triangles d'une même couleur. Il en va de même de la face en dessous (le dos) ! Ce pliage qui semble rigide, en réalité peut changer de forme, si vous savez le « flexer ». Le schéma de la figure 2 décrit cette opération qui procure, à tous ceux qui s'y essaient, le plaisir étrange d'apprivoiser un pliage qui a sa volonté propre.



1. Le trihexaflexagone. Pour construire le trihexaflexagone découpez une bande de papier après y avoir dessiné 10 triangles colorés selon le schéma. Pliez ensuite la bande en suivant très attentivement le dessin : le trait rouge indique la place du pli à opérer dans l'étape suivante

de pliage. À la fin du pliage, collez l'une contre l'autre les deux triangles gris. La bande de papier obtenue est un ruban de Möbius (une seule face, un seul bord) trop étroite pour se déployer dans l'espace. Malgré sa rigidité apparente, la bande peut changer de forme.

Le flexagone « flexé », vous avez entre les mains un nouvel hexagone dont les deux faces visibles ont changé de couleur. Vous pouvez à nouveau le flexer, ce qui vous conduit à une troisième configuration du flexagone. Une dernière manipulation vous ramène à l'état initial. Une telle promenade dans l'espace des configurations du flexagone se représente par un petit graphe :



Ce premier flexagone possède trois faces (trois couleurs qui apparaissent successivement par flexage) correspondant à trois configurations. D'où son nom de trihexaflexagone : trois faces hexagonales, chacune composée de 6 triangles.

Les études d'un futur prix Nobel

Stone forma autour de lui un groupe de travail sur les flexagones qui réunissait Bruant Tukerman, John Tukey, tous deux mathématiciens, et Richard Feynman alors étudiant en physique et qui en 1965 se verra décerner le prix Nobel... pour des travaux en électrodynamique quantique.

Malgré de nombreuses découvertes concernant les pliages flexibles, assez étrangement, aucune publication ne résulta des travaux du groupe réuni autour de Stone (peut-être parce que la Seconde Guerre mondiale les dispersa trop rapidement). C'est l'intérêt suscité par l'article de Martin Gardner qui relança la recherche sur cet étrange domaine des mathématiques récréatives. En partant d'un nombre un peu plus grand de triangles, on obtient d'autres flexagones de forme hexagonale possédant un nombre de faces supérieur à trois. La figure 3 indique comment construire le tétrahexaflexagone, le pentahexaflexagone et le hexahexaflexagone possédant respectivement 4, 5 et 6 faces.

Quelques remarques concernant l'hexahexaflexagone illustreront l'étrange richesse combinatoire de ces assemblages de triangles pliés.

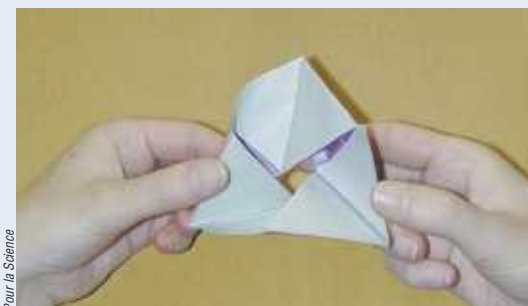
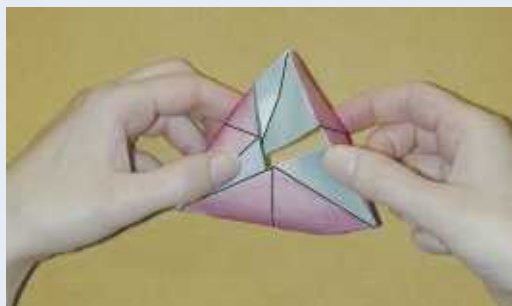
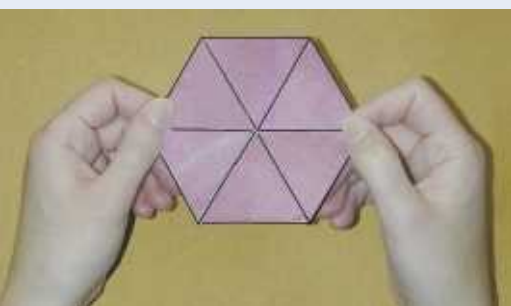
L'hexahexaflexagone possède 6 faces, ce qui signifie qu'en le manipulant vous ferez apparaître les six couleurs différentes utilisées dans le coloriage de la bande initiale. Jamais aucun mélange de couleur ne se produit. Chaque configuration est caractérisée par deux couleurs : celle visible au-dessus et celle visible en dessous. L'opération de « flexage » fait passer d'une configuration à une autre, ce qui définit un graphe (voir la figure 3). Son examen montre que :

- Il y a 9 configurations différentes, qu'on parcourt en flexant de toutes les façons possibles. Jamais aucune autre manipulation n'est possible (sans déchirer l'assemblage) et on garde donc toujours en main un hexagone bicolore ;
- Sur les 9 configurations, 3 configurations, dites « centrales », donnent accès chacune à quatre autres (dont à chaque fois les deux autres configurations centrales) ;
- Les 6 autres configurations, dites « périphériques », donnent chacune accès à une configuration périphérique et une configuration centrale.

On distingue sans mal (et sans regarder le diagramme) une configuration périphérique d'une configuration centrale en observant combien de triangles sont empilés pour chaque élément de l'hexagone. Dans le cas des configurations centrales, la répartition des épaisseurs est 2-4-2-4-2-4 ; pour les configurations périphériques, elle est 1-5-1-5-1-5.

Si vous réalisez des dessins sur les triangles, vous remarquerez que d'une configuration à l'autre les éléments d'une face donnée tournent ; autrement dit, les six triangles qui composent la face – violette par exemple – ne se disposent pas de la même façon selon la configuration que vous observez et qui exhibe une face violette. Parmi toutes les faces possibles (en tenant compte à la fois de la couleur et de la position relative des triangles), seules 15 faces différentes sont accessibles avec un hexahexaflexagone.

Nous vous laissons le soin de découvrir le graphe des configurations des tétra- et penta- hexaflexagones. Continuez votre exploration en construisant d'autres flexagones. Les plus



Pour la Science

2. Je flexe, tu flexes, il ou elle flexe... L'opération de flexage permet de passer d'une configuration d'un flexagone à une autre. Pour l'effectuer, il n'est pas nécessaire de forcer quoi que ce soit : il suffit de plier le flexagone en faisant un zigzag de son pourtour, ce

qui ouvre alors le centre, lequel se déploie et constitue alors le pourtour de la nouvelle configuration. Un certain soin est indispensable dans la réalisation du flexagone et *surtout* dans son maniement. Ici le passage d'une face à l'autre d'un tétrahexaflexagone.

simples partent, comme pour les hexahexaflexagones, d'une simple bande de papier composée de triangles équilatéraux côte à côte : il y en a de ce type à 9 faces, 12 faces, 18 faces etc., avec, à chaque fois, des graphes de configurations de plus en plus complexes et intéressants à identifier.

Pour un nombre donné de faces, plusieurs hexaflexagones différents sont possibles. Leur dénombrement est indiqué dans la suite A000207 de l'encyclopédie des suites de Sloane (<http://www.research.att.com/~njas/sequences/>). Cette suite est aussi celle que l'on obtient en comptant le nombre de façons différentes de découper un polygone régulier à $N + 2$ côtés en N triangles par des diagonales ne se coupant pas.

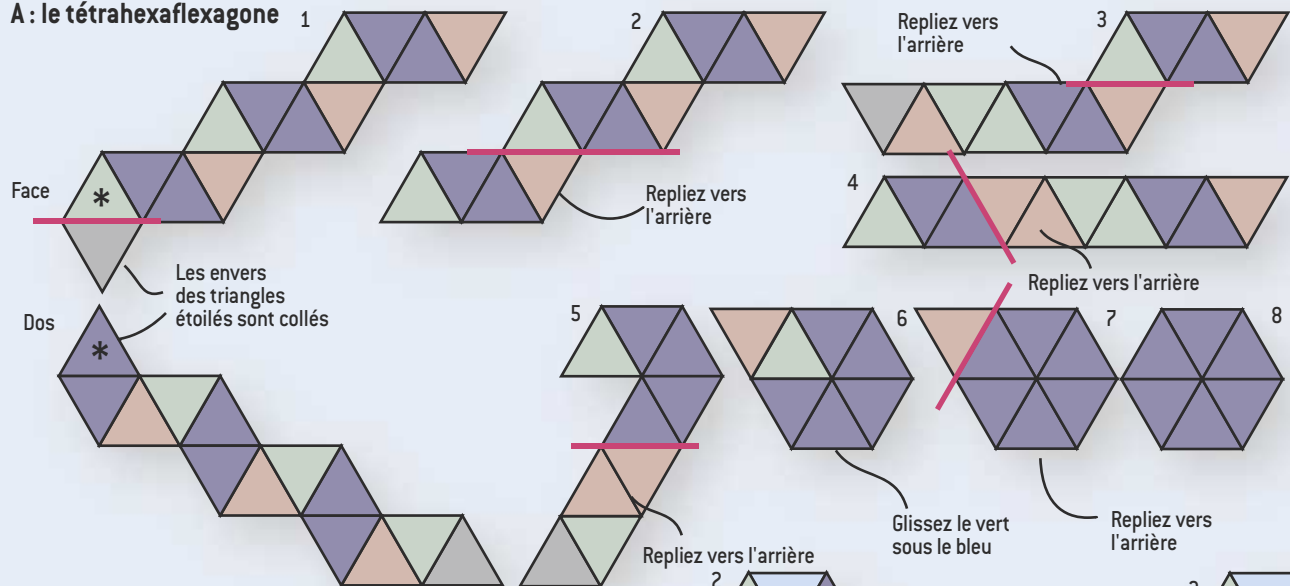
En collant des dessins sur les faces, vous créerez des casse-tête. Ils peuvent être du type « faites apparaître tel

dessin », leur difficulté étant liée à la structure du graphe des configurations.

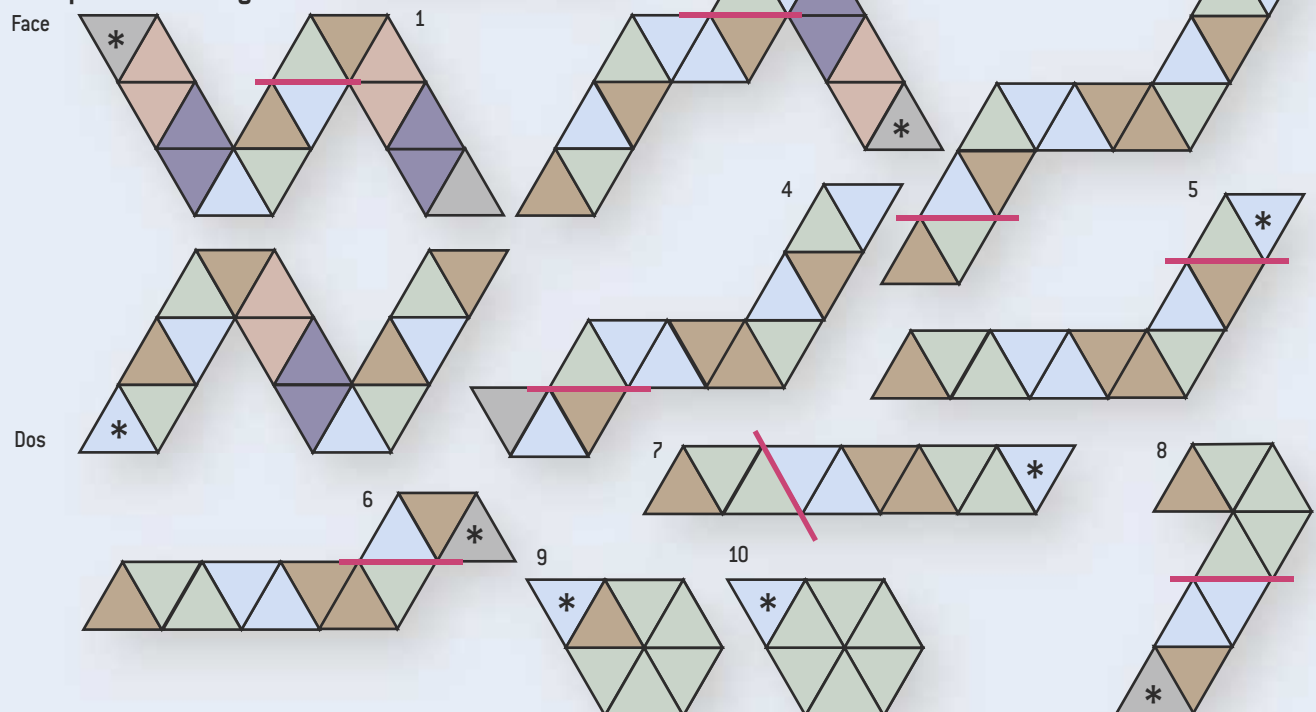
Un flexagone étant choisi, un autre casse-tête consiste à trouver la suite de manipulations la plus simple faisant passer par toutes les faces du flexagone, ou – plus long – par toutes les configurations possibles du flexagone. Vous pouvez aussi vous fabriquer un petit album photos original en collant des photos sur les faces d'un flexagone dont vous tournerez les pages en flexant le pliage.

Vous obtiendrez de beaux flexagones en découpant des cartons triangulaires (ou des plaques de bois) que vous relierez par des bandes de papier ou mieux des bandes de tissu. Si le bricolage ne vous amuse pas, vous pouvez acheter quelques flexagones chez un artisan britannique qui propose

A : le tétrahexaflexagone 1



B : le pentahexaflexagone



3. Trois flexagones : le tétrahexaflexagone (A), le pentahexaflexagone (B) et l'hexahexaflexagone (C). Fabriquez-les et explorez l'es-

pace de leurs configurations. Le haut de la figure C donne le détail de l'espace des configurations dans le cas de l'hexahexaflexagone. En flexant un

l'hexahexaflexagone sous le nom de *Kaleidoscope* (voir : <http://www.halfpast.demon.co.uk/html/tt.html>).

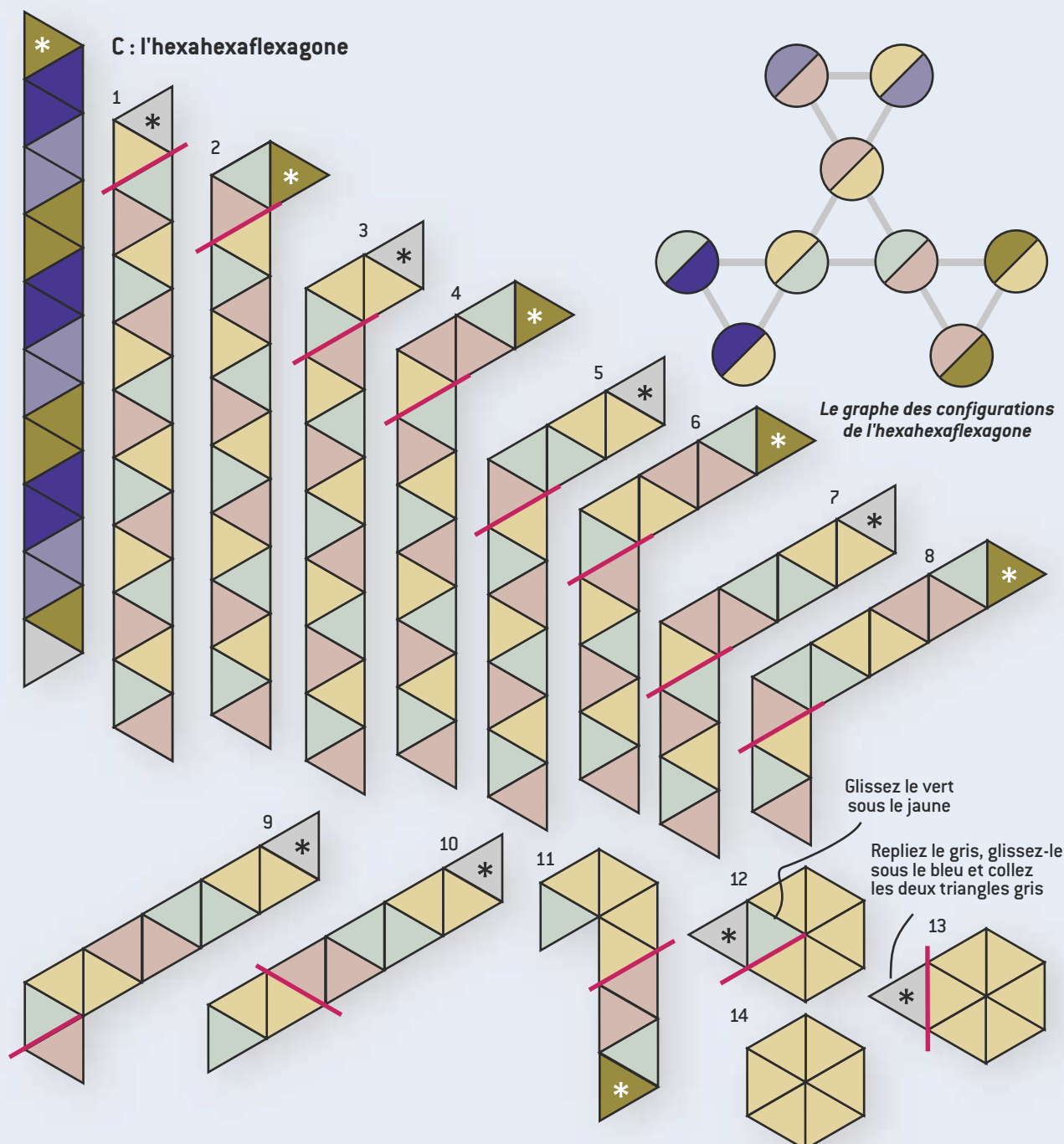
La construction des flexagones ayant un très grand nombre de faces est délicate ; toutefois, à condition de prendre des feuilles assez grandes et de mener les découpages et assemblages avec soin, des flexagones à 30 ou même 50 faces ne semblent pas impossibles. Qui ira le plus loin ? Envoyez-moi vos constructions (avec le graphe des configurations), je donnerai dans cette rubrique le nom des gagnants ainsi que les caractéristiques de leurs flexagones.

Si à la place de triangles vous utilisez des carrés, une nouvelle sorte de flexagones peut être obtenue qui, elle aussi, a été largement étudiée. On les dénomme des tétraflexagones. En fait des flexagones utilisant des carrés, des pentagones et

toutes sortes de figures de bases ont été imaginés, créés et analysés. Pour approfondir cet art géométrique et combinatoire vivant, en plus du livre de Les Pook déjà cité vous devez consulter l'adresse internet : <http://delta.cs.cinvestav.mx/~mcintosh/oldweb/pflexagon.html>. Vous y trouverez des articles sur le sujet et même le texte inédit d'un projet de livre de 1962 consacré aux flexagones.

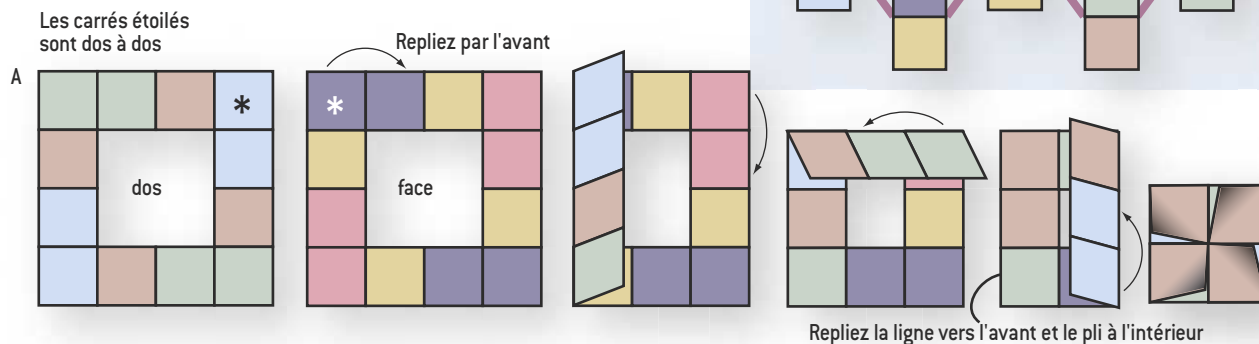
Sans utiliser la colle !

Malgré l'ancienneté du sujet et les nombreux travaux menés, une nouvelle famille de flexagones a récemment été découverte. L'élégance de ces nouveaux pliages montre que, même après des dizaines d'années d'étude, certaines



l'hexahexaflexagone vous en changez la configuration, ce que vous voyez, car les couleurs des faces se modifient. À chaque flexage, la face qui

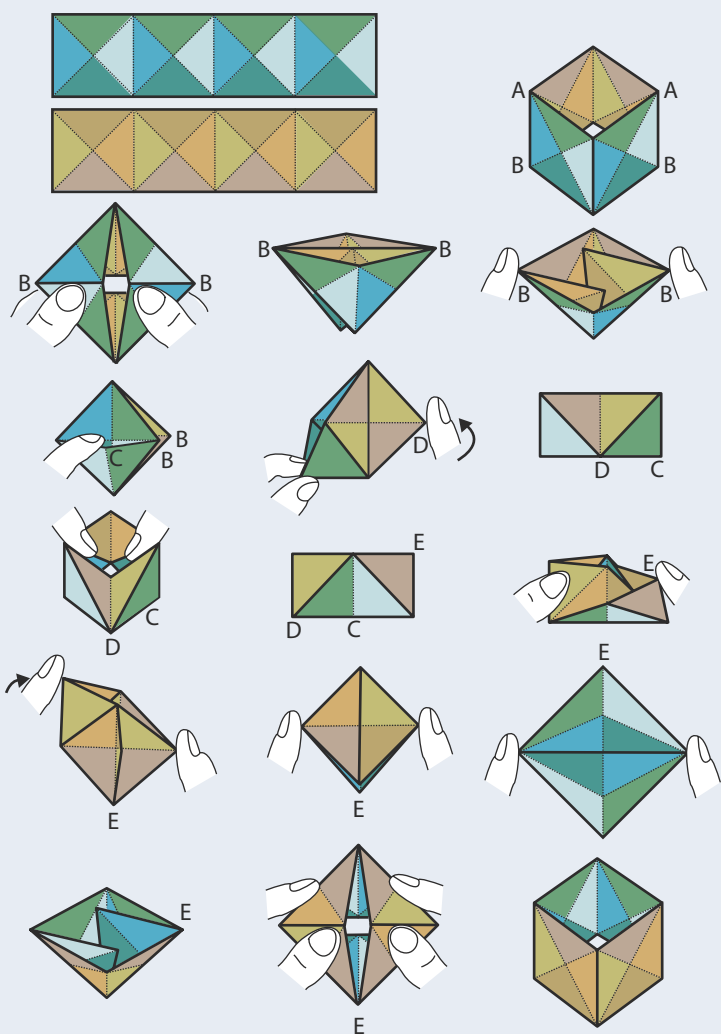
disparaît est remplacée par une nouvelle face : les triangles qui la composent changent d'orientation.



4. Vous pouvez aussi faire des flexagones sans colle !

En voici un premier exemple : (A) le pliage symétrique de la feuille trouée. La dernière des quatre opérations de pliage nécessite une très délicate manipulation pour que la face en bas à gauche, qui se place natu-

rellement sur le dessous (lorsqu'on replie les quatre derniers carrés), se retrouve au-dessus. Le résultat final est une forme rigide (elle ne se déplie pas d'elle-même) qui reste identique quand vous faites tourner le pliage d'un quart de tour (elle est invariante par rotation de 90 degrés).



5. Le flexatube. Bien que découvert en 1939 par Arthur Stone l'inventeur des flexagones, le flexatube n'est pas très connu. C'est pourtant un magnifique casse-tête facile à fabriquer soi-même. On marque des plis comme le dessin l'indique dans une bande rectangulaire 4×1 . On referme la bande, ce qui donne un anneau. Le problème est de retourner l'anneau (l'intérieur doit devenir l'extérieur et réciproquement) en utilisant uniquement les plis marqués, c'est-à-dire en faisant comme si chaque triangle rectangle dessiné était en carton rigide. L'étonnant est que c'est possible comme le montre la suite de dessins. Avec un tube plus long (quelle que soit sa longueur), le retournement reste possible, mais bien sûr nécessite une mosaïque plus fine de triangles.

questions simples et leurs solutions échappent à toute une communauté de passionnés. Robert Neale s'est demandé si on ne pouvait pas créer des flexagones sans collages. Il a trouvé plusieurs objets répondant à cette condition.

Partant d'une feuille de papier carrée (ou rectangulaire) à la surface de laquelle on a fait apparaître un quadrillage régulier de 16 carrés (ou rectangles), on découpe les 4 carrés (ou rectangles) centraux. Avec cette feuille trouée en main, deux pliages astucieux produisent deux flexagones très commodes pour faire de micro-albums photos (il faut coller les photos *après* avoir plié le support à cause de la manipulation spéciale décrite plus bas).

Le premier pliage que nous dénommerons « pliage symétrique » consiste à replier les quatre carrés situés à gauche – vers l'avant –, puis les quatre carrés du haut – vers l'avant –, puis les quatre carrés de droite – vers l'avant –, puis enfin les quatre carrés du bas – toujours vers l'avant (voir la figure 5a). Attention cependant, le dernier pliage doit être accompagné d'une manipulation un peu délicate permettant au résultat final d'être invariant par rotation d'un quart de tour: il faut lors du dernier pliage faire passer le carré de papier, qui sans manipulation particulière se serait trouvé tout en dessous en bas à gauche, par-dessus les deux autres de la même pile.

Cette opération serait impossible si les 12 carrés étaient rigides, mais grâce à la souplesse du papier on peut y arriver... sans rien déchirer. Le résultat est une configuration stable: si vous jetez votre flexagone sans colle correctement plié, il ne se défait pas et pour revenir à la feuille trouée dépliée, il faut nécessairement à un moment ou un autre forcer le pliage.

Si vous avez réussi le pliage, le flexagone peut s'ouvrir de quatre façons différentes – c'est l'opération de flexage pour ce type de flexagones – vous amenant dans quatre configurations nouvelles. Une sixième et une septième configurations existent aussi. La forme du graphe des sept configurations est une double boucle (voir la figure 4A).

Le second pliage du carré troué, que nous dénommerons « pliage asymétrique », consiste à replier alternativement les quatre carrés de la colonne de gauche – vers l'avant –, puis les quatre carrés du haut – vers l'arrière –, puis les quatre carrés de droite – vers l'avant –, puis enfin les quatre carrés du bas – vers l'avant. Attention, comme