

Cancers: les victoires de l'immunothérapie Les défenses de l'organisme peuvent être renforcées par des médicaments ciblés ou en éduquant des cellules du patient. **PAGE 2**



Découverte d'un mammouth laineux L'animal mis au jour à Changis-sur-Marne, au squelette bien conservé, vivait parmi les hommes de Neandertal, il y a plus de 130 000 ans. **PAGE 3**



L'espace, un moteur de croissance Cinq astronautes français promeuvent, dans une tribune, l'activité de l'Agence spatiale européenne, réel investissement pour la France et l'Europe. **PAGE 8**



A la recherche du temps perçu

Comment le temps est-il représenté dans le cerveau ?
 Quelles zones cérébrales traitent l'information temporelle ?
 Nos émotions influent-elles sur notre perception du temps ?
 Que sait-on du développement des capacités d'estimation temporelle chez l'enfant ?
 Voyage dans le cerveau à la découverte d'un sens immatériel et subjectif.

PAGES 4-5

Todd McLellan démonte de vieux objets et arrange toutes les pièces avant de les photographier. Ici, photo extraite de la série « The Disassembly ». TODD MCLELLAN

Economisons l'entropie



CARTE BLANCHE

Roland Lehoucq

Astrophysicien,
 Commissariat à l'énergie
 atomique et aux énergies
 alternatives

(PHOTO: MARC CHAUMEIL)

L'énergie la moins chère est celle que l'on ne consomme pas», rappelle la directive européenne sur l'efficacité énergétique. Il est vrai que, pour chacun d'entre nous, l'énergie, c'est d'abord une facture d'électricité, de gaz ou de carburant et l'économiser revient à en réduire le montant. Mais, avant d'être une ligne comptable, l'énergie est d'abord une notion de physique qui quantifie la capacité d'un système à effectuer des transformations.

Se déplacer, se chauffer, cuire ses aliments ou fabriquer un objet nécessite de l'énergie. Plus la transformation est importante, plus il y a d'énergie mise en jeu. Depuis la maîtrise du feu, l'humanité a domestiqué de nombreuses formes d'énergie, ce qui a notamment permis la remarquable augmentation de la production matérielle des Occidentaux.

L'énergie possède une propriété fondamentale: elle ne peut être ni créée ni détruite. Les physiciens disent qu'elle se conserve. Son bilan étant toujours équilibré (sans avoir besoin de voter une règle d'or budgétaire!), il est donc impropre de parler de production ou de consommation d'énergie. En revanche, l'énergie se

dégrade. Par exemple, dans le moteur d'une voiture, l'énergie chimique du carburant est transformée en chaleur dont un gros tiers est transmis au véhicule sous forme d'énergie de mouvement. Le reste est dissipé et chauffe l'air environnant. In fine, l'énergie de mouvement se transforme aussi en chaleur en raison de l'action des freins, mais aussi de la résistance de l'air et du frottement des pneus sur le sol.

En définitive, un trajet en circuit fermé effectué en voiture ne fait rien d'autre que transformer du carburant en chaleur. Ainsi, l'énergie se dégrade lorsqu'elle passe des formes chimique, mécanique (ou électrique) à la forme chaleur. Elle se dégrade aussi lorsqu'elle passe de la forme chaleur à haute température à la forme chaleur à basse température.

Pour mesurer la dégradation de l'énergie, les physiciens utilisent une autre quantité, l'entropie. Contrairement à l'énergie, l'entropie ne se conserve pas. Pis, dans un système isolé, elle augmente toujours au cours de la transformation. De ce point de vue, toutes les énergies n'ont pas le même statut. Ainsi, énergie mécanique et énergie électrique sont équivalentes en

ce sens qu'elles peuvent se transformer l'une en l'autre au prix d'une faible dégradation, c'est-à-dire d'une faible augmentation de l'entropie. Ce sont des énergies « haut de gamme ». En revanche, la chaleur à basse température est une forme « bas de gamme » car elle est impossible à transformer intégralement en un temps fini en énergie mécanique ou électrique.

Les techniques de l'énergie visent à contrôler ses divers processus de transformation, afin de réduire la part de l'énergie « bas de gamme », irrécupérable, au profit de l'énergie que l'on souhaite finalement utiliser. Il s'agit donc de minimiser l'augmentation d'entropie. Si on prend l'exemple du chauffage, celui qui satisfait le mieux cette contrainte est le chauffage par cogénération, qui fournit électricité et chaleur.

Par ailleurs, une bonne isolation des bâtiments permet de garder la chaleur, et donc l'entropie, à l'intérieur. En définitive, ce n'est pas l'énergie qui a de la valeur, mais sa qualité. C'est celle-ci que nous devons épargner car chaque transformation d'une énergie en une autre augmente inexorablement l'entropie. Une conclusion s'impose donc: il faut économiser l'entropie! ■

L'immunothérapie, une nouvelle arme contre les cancers

MÉDECINE | Plusieurs observations confirment le rôle primordial du système immunitaire dans le contrôle de ces maladies. Différentes thérapies sont déjà disponibles, d'autres sont à l'essai

FLORENCE ROSIER

Dans la guerre sans merci déployée contre les cancers, une multitude d'offensives mobilisent nos lignes de défense immunitaire. Ce sont les « immunothérapies des cancers ». Les premières armes de ce combat ont été fourbies en 1891 par un chirurgien new-yorkais : « Chez de jeunes malades atteints d'ostéosarcome, une tumeur des os très agressive, William Coley constate qu'une infection aiguë provoque la régression des tumeurs », raconte Laurence Zitvogel, oncologue médicale à l'Institut Gustave-Roussy (IGR) à Villejuif (Val-de-Marne). En 1893, il injecte à ces malades un cocktail de bactéries inactivées qui font à leur tour régresser ces cancers. Comment ? En stimulant le système immunitaire, qui « libère » son agressivité vis-à-vis des tumeurs.

Stimulé, le système immunitaire « libère » son agressivité vis-à-vis des tumeurs

Etonnamment, cette approche constitue encore le traitement standard de certains cancers de la vessie depuis quarante ans : après résection chirurgicale de la tumeur, des injections répétées de bacille de BCG sont pratiquées dans la vessie.

Chez les patients, plusieurs observations confirment le rôle primordial du système immunitaire dans le contrôle des cancers – ou montrent ses défaillances dans leur développement. C'est d'abord le constat d'une fréquence accrue de certains lymphomes chez les patients immunodéprimés (à l'immunité affaiblie par une maladie ou un traitement).

C'est ensuite cette découverte dans des cancers du côlon, du sein ou de l'ovaire : « Plus le site primitif de la tumeur est riche en certaines cellules immunitaires, moins le patient fait de récurrence et plus sa survie est longue », explique Franck Pagès, de l'hôpital européen Georges-Pompidou (Paris). Avec l'équipe Inserm de Jérôme Galon, il a mis au point un « score immunitaire » à visée pronostique, fondé sur le nombre de lymphocytes qui infiltrent les tumeurs colorectales. A terme, ce score pourrait permettre d'adapter les traitements.

Mais à mesure que la tumeur croît, elle s'allie rapidement à un régiment transfuge de l'immunité : les cellules T dites « régulatrices » qui freinent l'offensive destructrice des cellules T cytotoxiques. Ces manœuvres félonnes s'appuient sur plusieurs molécules-clés, telle la protéine CTLA4. Lorsque celle-ci apparaît en nombre à la surface des cellules T, elle retarde ou

freine l'action des cellules cytotoxiques... qui ne peuvent poursuivre leur attaque tumorale.

« L'étape suivante a été le développement de stratégies visant à contrecarrer cette immunosuppression », relate Laurence Zitvogel. D'où la mise au point d'une première molécule thérapeutique : un anticorps anti-CTLA4, l'ipilimumab. Chef de file des immunothérapies des cancers, il est aujourd'hui approuvé dans le traitement des mélanomes métastatiques par les agences du médicament américaine et européenne. « Avec l'ipilimumab, la survie des patients est au moins doublée. Chez les répondeurs, cette survie apparaît durable, avec un recul de quatre à cinq ans, se réjouit Céleste Lebbé, onco-dermatologue à l'hôpital Saint-Louis, à Paris. L'immunothérapie a longtemps été un « serpent de mer » dans le mélanome, mais après quinze ans de déceptions ça marche enfin ! ».

Pour autant, ce n'est pas la panacée. Le coût initial demandé par le labora-

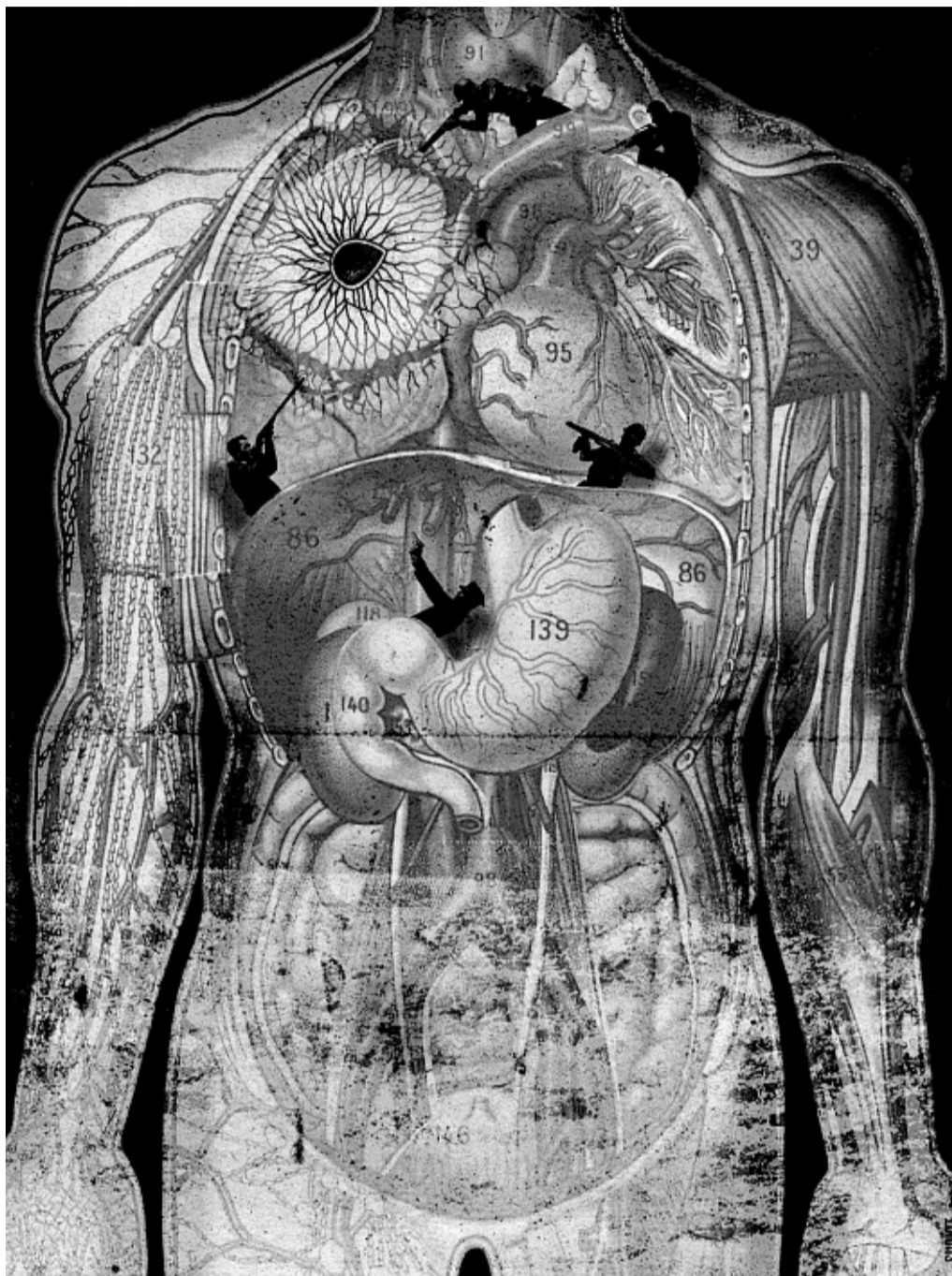
toire (Bristol-Myers Squibb) était si élevé – 80 000 euros par patient – que les négociations avec les autorités sanitaires bloquent. Pour l'heure, l'ipilimumab n'est pas remboursé. Certains hôpitaux français acceptent de le financer, mais beaucoup refusent.

Autres faiblesses de l'ipilimumab : « Nous ne disposons pas encore de biomarqueurs pour prédire les 20 % de patients qui répondront », regrette Caroline Robert, onco-dermatologue à l'IGR. Et l'ipilimumab a un profil d'effets indésirables très inhabituel. Parce qu'il libère le système immunitaire, il peut déclencher une auto-immunité en s'attaquant aux tissus sains. Il faut bien connaître ces effets, en informer les patients et apprendre à les gérer. »

D'autres immunothérapies sont en cours d'évaluation. Parmi elles, un anticorps anti-PD1, qui « réveille » le système immunitaire en débloquent un de ses verrous. Au congrès mondial de cancérologie qui se tenait début juin à Chicago, l'ASCO, cet anti-

corps a été élu « molécule de l'année ». Il a donné lieu à deux articles et à un éditorial, publiés en juin dans la prestigieuse revue *New England Journal of Medicine*. Des essais préliminaires suggèrent des taux de réponses prolongées chez 20 % à 30 % des patients dans des tumeurs très agressives : mélanome, cancer du rein et cancer du poumon non à petites cellules.

« Une autre stratégie est d'éduquer les lymphocytes T naïfs du patient avec les antigènes isolés de son propre cancer », explique Laurence Zitvogel. Chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus, cette « vaccination thérapeutique » donne des résultats prometteurs. Les antigènes administrés sont issus des papillomavirus de l'herpès HPV16 et 18, en cause dans le développement de ces cancers. Et dans un article publié, fin 2009, dans le *New England*, l'équipe de Cornelis Melief établit l'efficacité de la vaccination thérapeutique (par des « longs peptides » de ces virus) dans des can-



FRANÇOIS SUPIOT

Le rôle des « régulateurs »

Retour aux fondamentaux scientifiques, piliers de tout progrès. À l'Institut Curie (Paris), l'équipe Inserm de Sébastien Amigorena vient de préciser le rôle d'un des « régiments » de l'immunité, dans la revue *Science* du 26 octobre. Il s'agit des lymphocytes T régulateurs, une sous-population chargée d'inhiber les réactions de l'individu contre ses propres tissus, ou réactions auto-immunes. Ce sont aussi les cellules qui « trahissent » l'organisme dans sa lutte anticancer ! « Nous montrons que ces cellules sont également importantes lors des étapes précoces des réponses contre des antigènes externes, lors d'une infection par exemple. Elles favorisent le recrutement des lymphocytes de « forte affinité » pour l'antigène, explique Sébastien Amigorena. Cette découverte pourrait être importante pour la mise au point de stratégies de vaccination durable, y compris contre les cancers. »

cers de la vulve. Le 11 octobre, une autre équipe montre, dans *Science Translational Medicine*, que des femmes atteintes de lésions précancéreuses déclenchent une réponse immunitaire anticancer spécifique et durable après avoir reçu, par électroporation, des fragments d'ADN (des oncogènes des virus HPV16 et 18). Plusieurs autres vaccins thérapeutiques sont à l'essai contre des mélanomes, des cancers de l'ovaire ou du sein.

Les chercheurs mobilisent aussi les « cellules dendritiques », ces fantasmes de l'immunité chargés de présenter les antigènes aux cellules immunes pour leur apprendre à tuer les porteurs de ces antigènes. Les cellules dendritiques sont prélevées chez les patients, mises à incuber avec des fragments de molécules spécifiques de certains cancers (« antigènes tumo-

Des vaccins sont à l'étude contre des mélanomes, des cancers de l'ovaire ou du sein

raux), puis réinjectées aux patients. Dans les cancers de la prostate hormono-résistants métastatiques, cette méthode approuvée aux États-Unis « permet des gains de survie de six à huit mois », observe Laurence Zitvogel.

Autre voie : réinjecter au patient ses propres lymphocytes après les avoir activés ex vivo par différentes manipulations. Au préalable, le patient doit avoir subi une ablation de ses cellules médullaires. « Ce sont des protocoles très lourds et coûteux mais assez révolutionnaires », souligne la chercheuse. Ils ont fait la « preuve de concept » dans des mélanomes et des leucémies lymphoïdes chroniques.

Les tumeurs sont loin d'avoir signé leur reddition. Mais face aux charges réitérées des escadrons de l'immunité, renforcés de ces nouvelles armes thérapeutiques, elles amorcent un recul manifeste. ■

Co-investigatrices des essais cliniques avec l'ipilimumab, les professeures Caroline Robert et Céleste Lebbé déclarent des liens d'intérêt avec les laboratoires Bristol-Myers Squibb notamment.

Stresser la tumeur pour mieux la cibler

Tant que l'on fera mourir les cellules cancéreuses sans activer le système immunitaire, on n'obtiendra que des bénéfices à court terme », relate Laurence Zitvogel. D'où l'approche d'immunothérapie développée par son laboratoire Inserm et celui de Guido Kroemer à l'Institut Gustave-Roussy (IGR) à Villejuif (Val-de-Marne). L'idée est de déclencher une mort tumorale « immunogène », pour que le système immunitaire parachève l'œuvre de destruction tumorale engagée par le traitement.

« Dans notre étude publiée le 28 septembre dans *Science*, nous montrons que l'activation du système immunitaire joue un rôle favorable dans la réponse des patients à la chimiothérapie », indique Guido Kroemer. En cas de cancer du sein localement invasif, les patientes doivent subir une chimiothérapie

de huit cycles avant d'être opérées. « Après le premier cycle, les biopsies réalisées montrent une invasion importante de lymphocytes cytotoxiques dans les tumeurs de certaines patientes : ce sont celles qui répondront le mieux à la chimiothérapie », souligne Guido Kroemer. « Nous montrons aussi que le système immunitaire détecte une aberration génétique fréquente des cellules tumorales. Il s'agit de la tétraploïdisation, un doublement indu du nombre de chromosomes de ces cellules », poursuit le chercheur. Cette accumulation de génome superflu dans les cellules tumorales déclenche un stress chronique dans une structure nommée réticulum endoplasmique.

Le système immunitaire détecte généralement ce stress des cellules tumorales, qu'il détruit. Mais il se laisse parfois déborder. « La chimiothérapie, lors-

qu'elle est efficace, rétablit ce stress que le système immunitaire peut reconnaître », souligne Guido Kroemer. Ces travaux ouvrent des perspectives thérapeutiques. « Nous reproduisons un stress immunogène en traitant la tumeur par différentes molécules, par exemple des glycosides cardiaques [des médicaments dérivés de la digitaline, notamment utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque]. » Une découverte que cette équipe a publiée le 18 juillet dans *Science Translational Medicine*.

Chez des patients atteints de cancer ORL, un essai préliminaire va commencer à l'hôpital européen Georges-Pompidou, à Paris, en collaboration avec l'IGR, pour évaluer l'intérêt d'un traitement standard combiné à des glycosides cardiaques. ■

FL. R.

Un mammouth en bord de Marne

PALÉONTOLOGIE | Il y a plus de 130 000 ans, le proboscidiien a côtoyé l'homme de Neandertal. La preuve par un squelette et des silex découverts à Changis-sur-Marne

PIERRE LE HIR

Ce devait être une belle bête. Un animal dans la force de l'âge, avant que, mort ou vif, il soit happé par la vase, sur une terrasse alluviale de la Marne. Là où vient de le découvrir, exceptionnellement bien conservé dans sa gangue de limon, une équipe de l'Institut national de recherches archéologiques préventives (Inrap). Le trophée est miraculeux : le squelette presque complet d'un mammouth laineux (*Mammuthus primigenius*), dont de très rares spécimens avaient été jusqu'ici retrouvés en France.

Il faut faire preuve d'un peu d'imagination pour se représenter, à la place de l'actuelle carrière de sable et de gravier où a été exhumée la carcasse, sur la commune de Changis-sur-Marne (Seine-et-Marne), le paysage de steppe herbeuse – on parle de « steppe à mammouth » – parsemée de maigres bosquets qui régnaient ici aux âges glaciaires.

L'animal est-il mort naturellement ?

S'est-il enlisé dans le sol bourbeux laissé par un retrait de la rivière ?

Le puzzle des ossements, même s'ils ne sont pas encore complètement dégagés, se reconstitue en revanche au premier regard, tant le proboscidiien est demeuré intact dans son linceul de glaise. Voici un humérus – une pièce d'un bon mètre de longueur –, une scapula (omoplate), un alignement de vertèbres, une série de côtes, le bassin, un fémur, énumère Stéphane Péan, archéozoologue au Muséum national d'histoire naturelle de Paris. Les longues défenses d'ivoire, avec lesquelles le pachyderme cherchait son fourrage sous la neige, ont été légèrement déplacées, sans doute par les fluctuations du cours de la rivière. L'une a glissé en contrebas ; la seconde, un peu plus haut, est restée solidaire de la mâchoire, où deux puissantes molaires demeurent encastrées.

L'ensemble donne une idée de la taille du mastodonte à l'épaisse toison : environ trois mètres au garrot, pour un poids de quatre à six tonnes. Encore celui-ci était-il d'un gabarit plutôt modeste, ce qui fait penser qu'il s'agissait « d'un petit mâle ou d'une grande femelle » – la morphologie du bassin le dira peut-être –, adulte en tout état de cause.

La trouvaille est encore trop fraîche pour qu'ait été réalisée une datation, non pas sur le squelette – le carbone 14



Le puzzle des ossements se reconstitue au premier regard, tant le proboscidiien est demeuré intact dans son linceul de glaise.

DENIS GLIKSMAN/INRAP

est inopérant sur des ossements aussi vieux –, mais sur les sédiments, par des techniques de luminescence. L'analyse stratigraphique des dépôts alluvionnaires indique toutefois que la dépouille ensevelie date d'au moins 130 000 ans. Or, *Mammuthus primigenius*, apparu voilà 600 000 ans, est arrivé il y a 200 000 ans en Europe occidentale, où il s'est éteint il y a 10 000 ans, le climat étant devenu trop doux pour cette espèce adaptée aux grands froids.

Le mammouth de Changis-sur-Marne vivait donc parmi les hommes de Neandertal. Une coexistence dont témoigne aussi la découverte, sur le même site, d'une « pointe Levallois », une pierre taillée caractéristique de la technique de débitage des Néandertaliens du paléolithique moyen (de –300 000 à –30 000 ans).

C'est ici que l'histoire devient la plus excitante. Et la plus incertaine.

L'animal est-il mort naturellement ? S'est-il enlisé dans le sol bourbeux laissé par un retrait de la rivière ? S'est-il noyé ? Ou alors, a-t-il été abattu ?

« Neandertal chassait les grands mammifères, aurochs, rennes, cerfs et autres bisons. Sans doute était-il aussi capable de chasser un très grand mammifère comme le mammouth », décrit Pascal Depaepe, directeur scientifique de l'Inrap. Et ce, même si les scènes de traque collective de la mégafaune appartiennent sans doute davantage à l'imagerie qu'à la réalité. Pour autant, rien ne dit que les hommes de Changis-sur-Marne ont inscrit l'éléphantidé à leur tableau de chasse.

Deux indices tiennent les paléontologues en haleine. Deux petits éclats de silex taillé, le premier long de deux centimètres à peine, le second d'environ quatre centimètres, trouvés tout près d'un fragment de mâchoire. Ils

pourraient signifier qu'à défaut d'avoir tué le mammouth les Néandertaliens ont prélevé sur sa carcasse des quartiers de viande, de la peau ou encore des tendons, dont ils faisaient des ligatures, négligeant en revanche l'ivoire, les défenses étant entières.

L'analyse de ces silex (leur tranchant est-il émoussé et de quelle façon ?) et celle des ossements (portent-ils la trace de découps, d'incisions, de raclages ?) permettront peut-être de valider l'hypothèse du charognage. On sait que nos lointains cousins avaient une alimentation principalement carnée, même s'ils se nourrissaient aussi – l'étude de tartre dentaire fossilisé l'a montré – de fruits et de légumes cuits.

Il s'agit, quoi qu'il en soit, de l'un des très rares exemples d'association de pachydermes et d'outils humains. Celle-ci n'était jusqu'ici attestée, en Europe de l'Ouest, que sur deux sites allemands (Gröbern, en Saxe-Anhalt, et Lehringen, en Basse-Saxe, où une pointe d'épieu est restée fichée entre deux côtes) et un site français, Tourville-la-Rivière (Seine-Maritime), le fossile étant dans les trois cas celui non pas d'un mammouth mais d'un éléphant antique (*Elephas antiquus*).

Les précieuses reliques osseuses de Changis-sur-Marne ont été moulées. Elles rejoindront bientôt un laboratoire de l'Inrap, puis sans doute un musée. Sans que soit peut-être jamais résolue l'énigme de la cohabitation du grand mammouth laineux et de l'homme de Neandertal, sur la steppe glacée des bords de Marne. ■

De la fausse monnaie gallo-romaine

L'archéologie est une science pleine de surprises. Le squelette du mammouth de Changis-sur-Marne a été mis au jour grâce à un sondage effectué dans le cadre de la fouille d'un site... gallo-romain. Ce chantier, mené sur une carrière de granulats du groupe Cemex, a mis en évidence une occupation datant des III^e et IV^e siècles. L'hypothèse d'une exploitation agricole a d'abord été avancée, mais il s'agirait plus probablement d'une zone de transit de marchandises entre la Marne et la voie romaine. De gros blocs de pierre, provenant pour certains d'édifices publics antiques (sans doute de la ville romaine de Meaux, distante d'une dizaine de kilomètres), auraient servi à l'édification de quais de déchargement. Plus insolite, un four, des flans monétaires (rondelles de métal destinées à la frappe) et des boudins métalliques seraient les vestiges d'un atelier de fabrication de fausses pièces de monnaie en bronze.

Voir à travers le brouillard devient possible

Une technique néerlandaise d'imagerie se joue de l'opacité des obstacles matériels ou biologiques

DAVID LAROUSSERIE

Voir à travers les murs ou la matière n'est plus un exploit depuis la découverte des rayons X, en 1895. Mais voir avec de la lumière visible, verte, rouge ou bleue, ce qui se cache derrière un obstacle semblait un exploit digne de la science-fiction. Pas pour l'équipe néerlandaise d'Allard Mosk, à l'université de Twente, qui a eu les yeux plus perçants que tout le monde.

Dans la revue *Nature* du 8 novembre, les chercheurs expliquent comment ils ont photographié un objet « invisible » car situé derrière une mince couche de verre opaque. En situation normale, un laser éclairant un tel milieu crée, comme un pha-

re dans un brouillard, un halo informe en aval. Et inversement, si l'objet réfléchit la lumière reçue, l'observateur ne voit qu'une tache floue. Ce trouble vient de ce que la lumière est diffusée dans toutes les directions par le milieu, que ce soit un brouillard, du verre ou une mince couche de peau. Impossible d'y distinguer le moindre détail.

En 2007, la même équipe avait trouvé une astuce pour transpercer l'opacité. En analysant, à l'aide d'un détecteur situé derrière l'obstacle, le halo résultant, ils étaient capables, en retour, de modifier la forme de la lumière incidente jusqu'à ce que le halo se transforme en une tache bien nette. Il y a quelques mois, une équipe israélienne de l'Institut Weizmann a utilisé cette idée pour focaliser un rai lumineux et

détecter des objets malgré la présence d'un milieu turbide. Les Néerlandais, dans leur nouvelle expérience, font mieux car ils n'ont pas besoin d'installer un instrument en aval du milieu opaque. « Nous n'étions pas sûrs d'y arriver et le résultat nous a un peu surpris », témoigne Allard Mosk.

L'idée est simple. Au lieu d'éclairer sous un seul angle l'obstacle diffusant la lumière et l'objet situé derrière, les physiciens balaient sous plusieurs angles leurs cibles et enregistrent les halos créés en retour. Or, il se trouve que ces halos successifs se déplacent d'une manière prévisible en fonction de l'angle. « L'image de l'objet se retrouve codée dans ces déformations. Heureusement, ce code n'est pas difficile à déchiffrer par un ordinateur », explique Allard Mosk. Il a fallu néanmoins plusieurs

dizaines de minutes et un millier d'angles différents pour photographier la lettre grecque *pi*, cachée derrière un verre opaque de dix micromètres d'épaisseur. Et deux fois plus pour une cellule de plante. « C'est une belle avancée, techniquement simple à réaliser. Mais en pratique on est limité par l'épaisseur de la couche traversée par la lumière », remarque Geoffroy Lero-see, de l'Institut Langevin à Paris.

En effet, plus l'épaisseur est grande, moins les corrélations entre les différentes images des halos sont bonnes, et moins précise sera la reconstruction finale. Néanmoins, Allard Mosk pense possible de voir à travers une feuille de papier, voire une couche de peau. De quoi, en biologie, observer l'intérieur d'un œuf sans le casser par exemple. ■

TÉLESCOPE

Zoologie
Nouvelle espèce de cétacé



Lorsque deux baleines, un mâle et une femelle de 3,5 et 5 mètres de long, s'échouèrent, en décembre 2010, sur une plage néozélandaise, les spécialistes les rangèrent dans une sous-catégorie de baleines à bec. Des analyses génétiques montrent qu'il s'agit en réalité d'une nouvelle espèce, dont on ne connaissait qu'une mâchoire et deux crânes, *Mesoplodon traversii*. Comme leurs cousins, ces cétacés sont de remarquables plongeurs, remontant rarement à la surface de cette partie de l'océan Pacifique sud connu pour abriter 21 espèces de baleines. Les chercheurs, grâce à ces spécimens entiers, ont observé des différences morphologiques notables avec d'autres baleines à bec. Le front est plus proéminent et le bec est gris ou noir plutôt que blanc. Le ventre est blanc et les ailerons noirs.

(PHOTO: NEW ZEALAND GOVERNMENT)

> K. Thompson et al., « *Current biology* », 6 novembre.

640

C'est la pression record obtenue en gigapascal grâce à une presse d'un nouveau genre développée par une équipe internationale et publiée dans la revue *Nature Communications* le 23 octobre. Cette valeur, six millions de fois la pression atmosphérique et 1,7 fois celle régnant au centre de la Terre, est supérieure de 50 % à celle obtenue avec des systèmes comparables utilisant des pointes de diamant en guise d'enclume. Pour atteindre une telle performance, l'équipe a remplacé ces pointes par des demi-sphères de carbone incorporant des petits grains de diamant monocristallin de seulement 50 nanomètres de diamètre. L'étude des très hautes pressions permet de comprendre les formations des noyaux de planètes et les changements de propriétés de matériaux comme l'hydrogène, l'oxygène...

Pneumologie
Un poumon sur puce pour tester des médicaments

Des chercheurs américains de l'université Harvard ont créé un modèle de poumon sur micropuce, qui mime un œdème pulmonaire – accumulation d'eau dans cet organe, due à une défaillance cardiaque. Grâce à ce système, ils ont testé *in silico* une nouvelle molécule et montré son efficacité pour réduire l'œdème. Une autre équipe a obtenu des résultats concordants en étudiant ce même composé chez des animaux, rongeurs et chiens. Ces travaux confirment que des organes artificiels miniatures peuvent reproduire des pathologies humaines, et permettre d'explorer l'effet de nouveaux médicaments.

> Huh D et al., Thorneioe K. S et al., « *Science translational Medicine* », 7 novembre.

Cardiologie
Lire l'âge du cœur sur le visage

Des signes extérieurs de vieillissement prédisent le risque d'atteinte cardiaque, selon une étude danoise présentée au congrès de l'Association américaine de cardiologie, qui s'est tenu à Los Angeles du 3 au 7 novembre. Près de 11 000 personnes de plus de 40 ans ont été suivies pendant trente-cinq ans, dans le cadre d'une cohorte. 3 400 ont développé une maladie cardiaque, et 1 700 ont souffert d'infarctus. Indépendamment des facteurs de risque traditionnels, les individus avec trois des quatre signes de vieillissement suivants (recul de la ligne des cheveux au niveau des tempes, calvitie sur le dessus du crâne, poches de cholestérol sur les paupières, et plus près du lobe de l'oreille) avaient un risque significativement accru d'infarctus (+57 %) ou de maladie cardiaque (+39 %).

Le temps

Un sixième sens à explorer

NEUROSCIENCES

La perception du temps évolue avec l'âge mais aussi en fonction de notre état émotionnel. De mieux en mieux décryptés par les scientifiques, les circuits cérébraux qui régissent cette sensation peuvent être exploités à des fins thérapeutiques, notamment chez les patients atteints de la maladie de Parkinson



PATRICK TABERNA/AGENCE VU

MARC GOZLAN

Le temps fait partie intégrante de notre vie quotidienne, que nous soyons pressés, reposés, sous l'emprise d'une émotion ou en proie à l'ennui. Qu'il s'agisse de marcher, conduire, écouter de la musique, entendre la sonnerie du téléphone, participer à une conversation ou faire du sport, le temps est là : omniprésent et immatériel. Alors que la perception de la vue, du toucher, de l'ouïe, de l'odorat, du goût met en jeu des récepteurs sensoriels spécialisés, il n'existe aucun récepteur spécifique du temps ! Et pourtant le temps est aussi présent en nous, dans le cerveau, véritable machine à traiter le temps.

« Dès le plus jeune âge, le nourrisson est plongé dans un monde avec de nombreuses régularités temporelles. Il apprend alors les durées associées à des actions dont il fait l'ex-

périence au quotidien », souligne la professeure Sylvie Droit-Volet, du Laboratoire de psychologie sociale et cognitive (CNRS, université Blaise-Pascal, Clermont-Ferrand). « Il réagit, en s'agitant ou en pleurant, quand ce qu'il attend n'arrive pas au bon moment : quand le mobile au-dessus de son lit s'arrête de tourner plus tôt que d'habitude, quand sa mère met plus de temps que prévu à faire son biberon », ajoute-elle.

Le très jeune enfant « vit dans le temps » avant d'avoir conscience que le temps passe. Il appréhende le temps directement à travers son expérience des actions. Ainsi, note Sylvie Droit-Volet, « pour l'enfant de 3 ans, le temps est multiple, spécifique à chaque action ». A 5-6 ans, un enfant devient capable de transposer la durée apprise lors d'une action (appuyer sur une poire en caoutchouc) sur une autre (tirer sur une manette). « Il commence à comprendre qu'un temps unique existe indépendamment des actions », indique-t-elle.

**Le très jeune enfant
« vit dans le temps »
avant d'avoir
conscience
que le temps passe**

La sensibilité au temps s'améliore pendant l'enfance du fait du développement des capacités d'attention et de mémoire de travail chez l'enfant, qui dépendent de la lente maturation du cortex préfrontal. En effet, juger correctement le temps demande non seulement de lui prêter attention, mais aussi de conserver en mémoire le flux de l'information temporelle et de maintenir une attention soutenue. C'est ainsi que les enfants avec un trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité éprouvent des difficultés à estimer correctement le temps.

Un moyen d'augmenter la précision des performances temporelles consiste à compter le temps. « A 5 ans, l'enfant n'est pas capable de compter le temps, mais peut le faire si un adulte le demande. Cependant, le comptage ne suit pas vraiment le rythme des secondes. A partir de 8 ans, l'enfant commence à compter tout seul le temps avec régularité, mais il faut attendre l'âge de 10 ans pour qu'il compte le temps spontanément avec

régularité, sans l'aide d'un adulte », précise Sylvie Droit-Volet.

Sur la base de notre capacité précoce à estimer le temps, des chercheurs ont imaginé, dès 1963, que le temps perçu par notre cerveau (temps subjectif) est calé sur le tic-tac d'une pendule intérieure, de la même façon que notre vie est rythmée par le tic-tac de notre montre (temps objectif). Ils ont modélisé un mécanisme de mesure du temps, une sorte d'horloge interne. Celle-ci est constituée d'une « base de temps » émettant en permanence des impulsions (« tic-tac ») qui sont stockées dans un accumulateur. La durée subjective du temps dépend du nombre d'impulsions accumulées. Quand l'horloge interne s'accélère, le nombre d'impulsions augmente et le temps paraît plus long.

Par ailleurs, dès qu'on détourne son attention du temps, les impulsions sont bloquées et ne parviennent plus à l'accumulateur. Du fait que ces « tic-tac » ne sont pas comptabilisés, le temps est alors jugé plus court qu'il ne

Lexique

Temps explicite : il consiste à juger de façon consciente la durée d'un stimulus, d'un événement ou d'une action, de l'ordre par exemple de deux secondes ou d'une demi-heure, ou encore la durée séparant deux stimuli, comme deux pincements.

Temps implicite : il consiste à utiliser de façon inconsciente la durée apprise d'un stimulus ou d'une action afin de pouvoir réagir efficacement à un événement, en l'occurrence pour anticiper la survenue de ce dernier dont on sait qu'il va inmanquablement se produire. C'est le cas d'un automobiliste qui attend que le feu rouge passe au vert et se prépare à démarrer.

Distorsion temporelle : elle correspond au fait que le temps subjectif, c'est-à-dire le temps estimé, ne correspond pas au temps objectif, celui mesuré par une montre. On distingue la surestimation et la sous-estimation temporelle (temps estimé respectivement plus long et plus court qu'il ne l'est en réalité).

l'est objectivement. Utile pour prédire le comportement de sujets dans les recherches en psychologie, l'horloge interne n'est cependant qu'une métaphore, car non plausible sur les plans neurophysiologique et neuroanatomique.

Un modèle physiologiquement plus réaliste a été développé au début des années 2000 par le professeur Warren Meck, de la Duke University à Durham (Caroline du Nord, États-Unis). Dans ce modèle, baptisé « striatal beat-frequency », la représentation du temps est sous-tendue par l'activité oscillatoire de neurones situés dans les régions superficielles du cerveau (cortex). Chaque neurone oscillateur présente une activité caractérisée par un rythme qui lui est propre. La fréquence des oscillations est détectée par certains neurones du striatum dorsal, sous-structure des « ganglions de la base », terme désignant un ensemble de centres nerveux enfouis profondément sous le cortex.

« Chacun de ces neurones reçoit jusqu'à 30 000 connexions provenant d'un contingent de neurones du cortex oscillant à des fréquences différentes. Ces neurones du striatum seraient à même de lire le code temporel émis par des neurones oscillateurs corticaux. Ils s'activeraient notamment lorsque l'activité oscillatoire correspondrait à des profils d'activité détectés antérieurement et stockés en mémoire », indique Warren Meck.

Parallèlement à ce modèle dans lequel l'activité neuronale est à l'origine de l'estimation du temps, les structures cérébrales impliquées dans le traitement de l'information temporelle diffèrent selon qu'il s'agit d'estimer la durée d'un stimulus (« temps explicite ») ou de percevoir la durée qui nous sépare d'un événement dont on s'attend qu'il se produise dans les secondes ou minutes à venir (« temps implicite »).

« Pour des durées allant de quelques millisecondes à quelques minutes, le traitement du temps explicite et du temps implicite n'implique pas les mêmes zones neuroanatomiques », souligne Jennifer Coull, chercheuse

CNRS au Laboratoire des neurosciences cognitives à l'université d'Aix-Marseille. Ces différences s'expliquent du fait que « le traitement du temps implicite sert presque toujours à réaliser un but sensitivo-moteur – "Avant de participer à une réunion de travail, ai-je ou non le temps de prendre un café?" –, alors que le traitement du temps explicite vise à estimer une durée en tant que telle », note la spécialiste. Les études sur le temps explicite montrent que deux structures corticales, l'aire motrice supplémentaire, qui coordonne les gestes complexes, et le cortex préfrontal droit, sont constamment activées.

Il a été montré que le cervelet joue un rôle majeur dans les tâches motrices nécessitant la perception du temps implicite. D'autres zones du cerveau peuvent être impliquées dans l'estimation du timing implicite, comme le cortex pariétal gauche, qui gère les intentions du mouvement, et le cortex pré-moteur gauche, région du lobe frontal dont le rôle est de planifier et d'organiser le mouvement. Il arrive que le cortex préfrontal droit, habituellement impliqué dans l'estimation du temps explicite, soit sollicité pour l'estimation du temps implicite. C'est le cas lorsqu'un événement ne survient pas dans le délai auquel on s'attendait à le voir apparaître, par exemple lorsqu'un feu rouge dure bien plus longtemps que prévu. Il se produit alors une mise à jour par le cerveau des prédictions temporelles avec une nouvelle anticipation du délai d'attente.

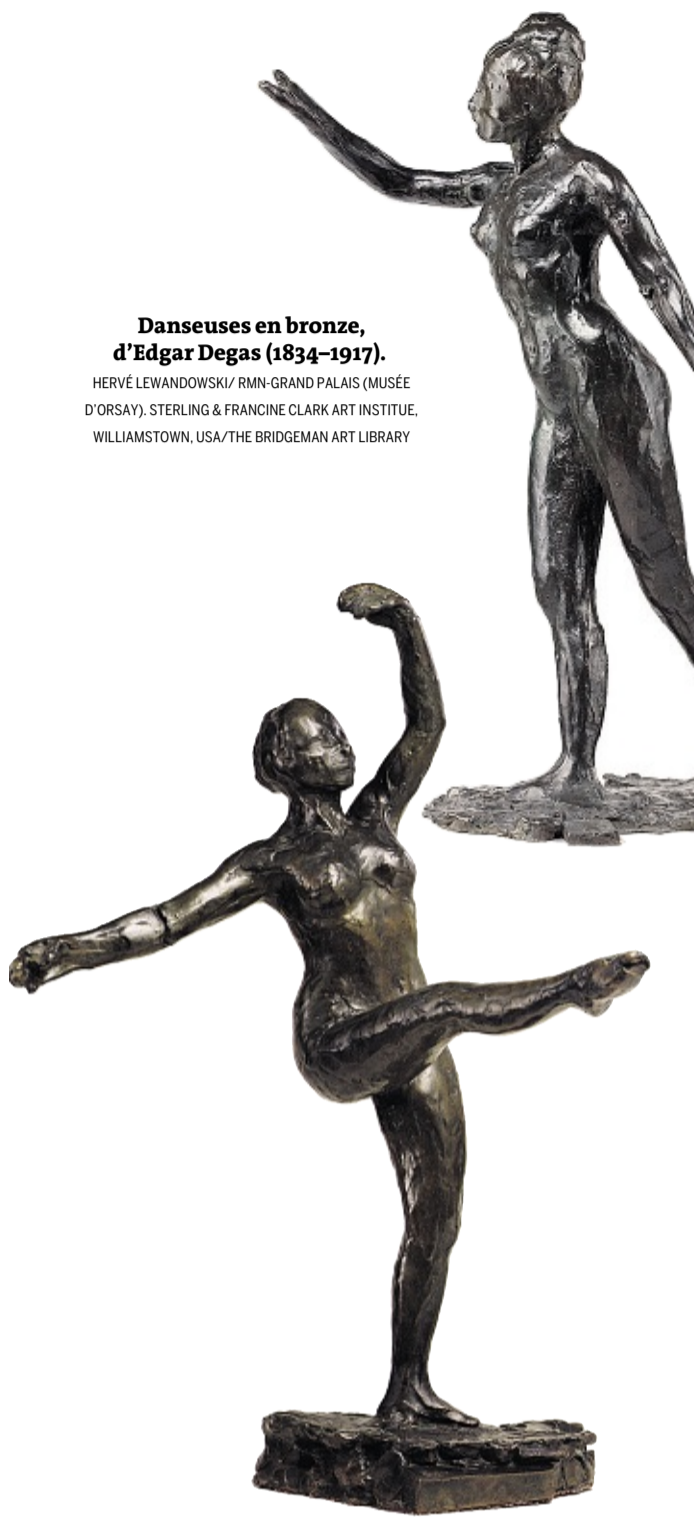
Par ailleurs, « les zones cérébrales impliquées diffèrent selon le contexte, et ce d'autant que la durée du stimulus est brève, inférieure à quelques 200 millisecondes », précise Jennifer Coull. On observe que le cortex visuel est activé lorsqu'on évalue la durée d'un stimulus visuel. De même, il se produit une activation du cortex moteur primaire lorsque l'estimation temporelle est associée à une action, et le cortex auditif est sollicité lors de l'estimation de la durée d'un stimulus sonore.

Surtout, la perception du temps par le cerveau met en jeu des processus liés à la mémoire et à l'attention. Pour preuve, la sensation que le temps passe plus vite si on est très occupé, qu'on s'adonne à une activité passionnante ou amusante. Il s'envole même lorsqu'on est amoureux ! À l'inverse, l'eau mettra un temps fou à bouillir si l'on garde les yeux fixés sur la casserole. De même, l'étudiant n'en finira pas de regarder sa montre si le cours lui semble prodigieusement ennuyeux...

« Du fait de la participation conjointe de processus mnésiques et attentionnels, le traitement par le cerveau de l'information temporelle ne peut reposer que sur un réseau fonctionnel, non sur une structure unique. Cela explique sans doute la raison pour laquelle il n'existe pas de maladie neurologique ou psychiatrique uniquement caractérisée par des déficits temporels », note Jennifer Coull.

La dopamine est le principal neurotransmetteur impliqué dans le traitement du temps. Les agonistes dopaminergiques, médicaments qui renforcent l'action de la dopamine, ont tendance à accélérer notre perception du temps, qui passe alors plus vite. C'est aussi le cas pour certaines drogues, comme la cocaïne, qui renforcent l'action de la dopamine. À l'inverse, les neuroleptiques utilisés dans la schizophrénie diminuent l'activité de la dopamine, avec pour conséquence la sensation que le temps s'écoule plus lentement.

A ces nouvelles connaissances neuroanatomiques, neurophysiologiques et neurochimiques du traitement du temps sont venus s'ajouter les résultats de récentes



Danseuses en bronze, d'Edgar Degas (1834-1917).
HERVÉ LEWANDOWSKI/RMN-GRAND PALAIS (MUSÉE D'ORSAY), STERLING & FRANCINE CLARK ART INSTITUTE, WILLIAMSTOWN, USA/THE BRIDGEMAN ART LIBRARY

Les danseuses de Degas au service de la science

Des distorsions temporelles se produisent-elles lorsqu'on observe des personnes selon qu'elles sont au repos ou en mouvement ? Une étude franco-brésilienne dirigée par Sylvie Droit-Volet, publiée en 2011 dans la revue *PLOS One*, a cherché à déterminer si l'estimation de la durée de présentation d'images illustrant différentes attitudes corporelles pouvait varier en fonction du mouvement incarné par ces poses.

Des étudiants de Sao Paulo ont regardé pendant des durées identiques (inférieures à deux secondes) des images de sculptures de danseuses d'Edgar Degas représentant des ballerines prenant différentes poses, qu'elles soient statiques ou en mouvement (notamment les premier et troisième temps de la *Grande Arabesque*, et *Danse espagnole*), correspondant à des pas de danse et dont des éditions en bronze sont conservées au Musée d'art de la plus grande ville du Brésil. Il ressort que la durée de présentation des images de la *Grande Arabesque* a été jugée plus longue que pour celles où la ballerine adopte une pose plus ou moins statique.

Ainsi, « la vue d'une position du corps exprimant plus de mouvement a entraîné un allongement subjectif du temps par rapport à une image exprimant moins de mouvement. Ce résultat peut s'expliquer par l'incorporation du mouvement observé chez l'autre, autrement dit par une réactivation partielle de l'état sensitivo-moteur impliqué dans le mouvement ample conduisant à cette posture corporelle », note Sylvie Droit-Volet.

Selon la théorie de l'esprit incarné, cette réactivation entraînerait plus d'« éveil », avec pour conséquence une accélération de l'horloge interne et donc, au final, une distorsion temporelle. Celle-ci a une finalité : nous permettre de mieux nous adapter à l'autre, que celui-ci soit une personne âgée attachante ou une magnifique œuvre d'art. ■

M. GN

recherches en neuropsychologie qui montrent comment, sous l'effet des émotions, le temps perçu est plus court ou plus long qu'il ne l'est en réalité.

Sylvie Droit-Volet et Sandrine Gil, maître de conférences au Centre de recherche CNRS sur la cognition et l'apprentissage (université de Poitiers), ont rapporté, en 2011, que le changement d'état émotionnel induit par certains films affecte la perception du temps. Ces psychologues ont présenté à des étudiants des extraits de films connus pour induire une sensation de peur (films d'horreur : *The Blair, Scream, Shining*) ou de tristesse (films dramatiques : *City of Angels, Philadelphia, Dangerous Mind*). Une troisième catégorie de films « neutres » (séquences de prévisions météorologiques ou d'informations boursières) a été utilisée. Il a ensuite été demandé à ces étudiants d'évaluer la durée d'un stimulus visuel.

« La peur provoque une distorsion temporelle, la durée du stimulus étant perçue comme plus longue qu'en réalité », fait remarquer Sylvie Droit-Volet. Le fait d'avoir peur provoquerait un « éveil », une activation physiologique qui accélère le rythme de l'horloge interne. Cet « éveil » se traduit par une dilatation des pupilles, une accélération du rythme cardiaque, une élévation de la pression artérielle, une contraction musculaire. Il est le reflet d'un mécanisme de défense déclenché dans une situation de menace, l'organisme se préparant à agir, en l'occurrence à attaquer ou à fuir. Cette surestimation temporelle dans une situation de menace a également été observée par ces chercheurs chez des enfants de 3 ans.

En revanche, « contre toute attente, la tristesse n'affecte pas la perception du temps, sans doute parce que l'émotion ressentie en regardant un film triste n'est pas assez forte pour provoquer un ralentissement physiologique », note Sylvie Droit-Volet, en ajoutant qu'il conviendrait de travailler sur des états profonds de tristesse dans les épisodes dépressifs majeurs. Son équipe évalue actuellement si l'horloge interne ralentit chez des sujets sains adeptes de la méditation-relaxation. Peut-on, dans cet état, être réellement hors du temps ?

Sandrine Gil et Sylvie Droit-Volet ont également travaillé sur la perception du temps quand l'autre exprime une « émotion secondaire » : une expression faciale de honte. Voir un visage exprimant la honte incite celui qui l'observe à comprendre l'origine de ce sentiment. « Cette activité réflexive

entraîne un détournement de l'attention du traitement du temps qui conduit à ce que le temps estimé paraisse plus court qu'il ne l'est en réalité », souligne Sylvie Droit-Volet. Cette sous-estimation temporelle ne s'observe qu'à partir de 8 ans, lorsque l'enfant a appris la notion de honte.

La « théorie de l'esprit incarné » (encore nommée « théorie de la cognition incarnée ») explique en quoi la perception des émotions d'autrui modifie notre perception du temps. Elle est sous-tendue par l'existence d'un processus interne de mimétisme ou de simulation de l'état émotionnel de l'autre qui nous permet de nous adapter à l'autre et de bien comprendre de ce qu'il ressent. Ainsi, lorsqu'un adolescent côtoie une personne âgée qui parle et marche plus lentement que lui, son horloge interne ralentit pour se synchroniser sur le temps du senior. Il se produit chez le jeune un ralentissement subjectif du temps qui permet à ces deux personnes de mieux interagir socialement.

Sylvie Droit-Volet et ses collègues ont montré que, si l'on empêche ce processus de mimétisme en bloquant les expressions faciales de l'individu qui observe l'autre en lui mettant un stylo dans la bouche, plus rien ne se passe. L'horloge interne ne change plus de rythme, quelle que soit l'émotion perçue chez l'autre. De même, des études ont indiqué qu'une personne « botoxée » reconnaît moins bien les expressions émotionnelles et ressent moins d'empathie vis-à-vis des autres.

« Notre perception du temps est un bon révélateur de notre état émotionnel », résume Sylvie Droit-Volet, qui souligne que les distorsions temporelles émotionnelles ne résultent pas d'un dysfonctionnement du système de l'horloge interne mais, au contraire, de son excellente capacité à s'adapter aux événements de notre environnement. Selon elle, « il n'existe pas un temps unique, homogène, mais plutôt de multiples temps dont on fait l'expérience. Nos distorsions temporelles sont le reflet direct de la façon dont notre cerveau et notre corps s'adaptent à ces temps multiples, ces temps de la vie ».

Le philosophe André Bergson n'avait-il pas raison quand il expliquait, dans son ouvrage *Durée et simultanéité. A propos de la théorie d'Einstein*, que l'« on doit mettre de côté le temps unique, seuls comptent les temps multiples, ceux de l'expérience » ? Autre façon de dire que le temps perçu est on ne peut plus relatif. ■

« Une information extérieure temporelle peut soulager des symptômes moteurs »

Jennifer Coull (université d'Aix-Marseille) a récemment organisé un colloque sur le traitement du temps par le cerveau. Entretien avec cette spécialiste en neuro-imagerie fonctionnelle.

Quelles sont les implications cliniques des études sur les bases neurales du traitement du temps ?

Il existe un chevauchement neuroanatomique entre les aires cérébrales recrutées dans le traitement de l'information temporelle et celles traditionnellement impliquées dans les processus de préparation et de déroulement du mouvement, à savoir les ganglions de la base et l'aire motrice supplémentaire. De plus, un même neurotransmetteur, la dopamine, est impliqué dans l'estimation temporelle et les fonctions motrices. Caractérisée par des troubles moteurs liés à une dégénérescence de neurones cérébraux

produisant la dopamine, la maladie de Parkinson s'accompagne également de déficits temporels, pour la composante tant motrice que perceptuelle du temps explicite.

Cette intrication entre timing et motricité est-elle déjà exploitée ?

Oui, à des fins thérapeutiques pour les patients parkinsoniens. On peut ainsi améliorer la mobilité de ces malades par un programme de stimulation rythmique de la marche. En apportant une information extérieure temporelle, sous la forme d'un stimulus auditif rythmique, il est possible de soulager certains symptômes moteurs. L'explication tient sans doute au fait que l'on stimule des réseaux neuronaux communs aux fonctions temporelles et motrices.

De fait, les ganglions de la base, qui jouent un rôle dans le mouvement volontaire et sont défaillants dans la

maladie de Parkinson, sont impliqués dans le traitement des rythmes.

Qu'apporte la neuro-imagerie fonctionnelle chez ces patients ?

Elle a montré que, pour pallier la défaillance des circuits neuronaux dopaminergiques entre cortex et striatum, les patients parkinsoniens sollicitent plus le cervelet que les sujets sains lors d'une tâche temporelle nécessitant l'estimation d'un rythme.

Il a aussi été établi que l'administration d'un agoniste dopaminergique dans le traitement de la maladie de Parkinson accroît non seulement l'activation du striatum et du cortex préfrontal, mais aussi la connectivité entre ces deux régions. L'imagerie cérébrale fonctionnelle peut donc enrichir nos connaissances sur le mode d'action précis de traitements médicamenteux. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR M. GN

Jean-Martin Charcot, la face cachée d'un neurologue

PORTRAIT | Il a fondé la neurologie moderne au XIX^e siècle. Mais sa légende est mise à mal dans le film « Augustine », d'Alice Winocour, en salles depuis le 7 novembre

FLORENCE ROSIER

Figure mythique de la neurologie et de la psychiatrie, le professeur Jean-Martin Charcot (1825-1893) voit son image sensiblement écornée dans le film *Augustine*, d'Alice Winocour, en salles depuis le 7 novembre. Dans le rôle principal, Vincent Lindon incarne avec finesse et profondeur cette sommité médicale, pour qui fut créée la toute première chaire de neurologie du monde, en 1882, à l'hôpital de la Salpêtrière (Paris).

Mais cette œuvre dresse le portrait sombre d'un Charcot impénétrable, mutique, aux émotions verrouillées. Un clinicien certes habité par son métier, mais débordé par ses ambitions académiques. *Augustine* décrit aussi sa relation ambiguë avec sa patiente éponyme (la chanteuse Soko). La parfaite incarnation de cette définition de l'hystérique selon Lacan : « Une esclave qui cherche un maître sur qui régner. » Au sommet de l'échelle sociale, le mandarin va progressivement se laisser séduire par cette malade tout en bas de l'échelle, dans une société d'une froide cruauté.

Au demeurant très belle, cette fiction occulte la dimension visionnaire, le génie médical du personnage. « Charcot a été le premier à introduire la démarche scientifique dans l'étude des maladies du système nerveux », résume Yves Agid, neurologue à la Pitié-Salpêtrière. Avec un siècle d'avance, il a fondé la neurologie moderne. Il reste le plus grand des neurologues.

Qui fut le vrai Charcot ? « La figure du maître de la Salpêtrière reste l'objet d'une fascination aussi inépuisable qu'ambivalente », écrit le philosophe Marcel Gauchet dans *Le Vrai Charcot* (Calmann-Lévy, 1997), cosigné avec la psychiatre Gladys Swain.

Le personnage est resté secret. « Ce qu'on sait de lui vient de ses proches, qui se partagent en deux courants opposés », raconte Jacques Poirier, neurologue et historien de la médecine : ses hagiographes, qui furent surtout ses élèves, et ses détracteurs invétérés, tels Léon Daudet ou les frères Goncourt qui en ont dressé des portraits au vitriol.

« C'était indiscutablement un despote, avec ses élèves comme avec sa famille. Il était taciturne, introverti, égocentrique. On a parfois attribué cette cuirasse à une extrême sensibilité », poursuit M. Poirier. Mais c'était un « austère qui se marre ». Il adorait les spectacles de clown et pouvait

brailler des chansons de salle de garde. » Cet anticlérical affirmé, sans opinion politique connue, était aussi doté d'un singulier charisme.

Travailleur acharné, d'une immense culture, Jean-Martin Charcot était animé de hautes ambitions, avide d'honneurs et de pouvoir. Issu de la petite bourgeoisie (son père était carrossier), il suit à Paris un parcours scolaire et médical classique. En 1862, il épouse une veuve fortunée dont il aura une fille et un garçon, le futur explorateur Jean-Baptiste Charcot. La même année, il est nommé médecin-chef à la Salpêtrière, alors « hospice de la vieillesse-femme », dédié aux indigentes et aux aliénées.

Dans cette cour des miracles, pendant plus de dix ans, Charcot va décrire, avec une minutie quasi obsessionnelle, les signes cliniques de ses patients, photos et croquis à l'appui – il avait un très bon coup

« Personne n'a jamais eu autant d'influence sur moi »

SIGMUND FREUD
psychanalyste

de crayon. Puis, à l'autopsie, il scrute au microscope les lésions correspondantes sur des coupes du cerveau ou de la moelle épinière.

« Charcot va utiliser cette méthode anatomo-clinique pour individualiser de très nombreuses maladies », explique Lionel Naccache, neurologue et chercheur Inserm à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM) à la Pitié-Salpêtrière. Ainsi de la sclérose en plaques, en 1868, ou de la sclérose latérale amyotrophique, nommée « maladie de Charcot » en France.

« Cette période fondatrice a été l'Austerlitz de Charcot », estime Lionel Naccache. Attirant de nombreux élèves, Charcot fera école – une école surnommée « Charcoterie » par ses détracteurs...

« En 1870 s'opère un tournant dans l'œuvre de Charcot : c'est le début de son intérêt pour l'hystérie », raconte Jacques Poirier. Selon Lionel Naccache, cette période inaugure son « Waterloo ». Car l'empereur de la neurologie va tenter d'appliquer, en vain, sa méthode à l'hystérie. Sans jamais trouver de lésions ou de troubles physiologiques apparents – en partie parce



que les symptômes dépendent du regard d'autrui.

C'est alors qu'entre en scène Sigmund Freud, jeune étudiant en médecine, qui sera l'élève de Charcot quatre mois en 1885. Le futur père de la psychanalyse témoigne de l'ascendant déterminant qu'exerce Charcot sur lui : « Charcot [est] un des plus grands médecins dont la raison confine au génie, [...] personne n'a jamais eu autant d'influence sur moi », écrit-il dans une lettre à sa fiancée. Montrant que l'hystérie ne peut être une maladie neurologique pure, Charcot a mis le doigt sur la dimension psychique de cette maladie. « Freud va s'engouffrer dans la brèche qu'il a vue s'ouvrir sous ses yeux », relate Lionel Naccache. En clarifiant cette notion, il découvrira l'inconscient.

La fin du film *Augustine* montre la patiente simulant une crise d'hystérie, lors d'une des fameuses leçons du mardi de Charcot. « Que certains malades aient été des

acteurs, qu'il y ait eu tromperie de la part de collaborateurs de Charcot, c'est malheureusement vrai », reconnaît Roger Teyssou, qui vient de publier *Charcot, Freud et l'hystérie* (L'Harmattan, 190 p., 19 euros).

Son plus fidèle élève, Babinski, est ici un témoin à charge : « Ses leçons attireraient les gens du monde, des acteurs, des littéraires, des magistrats, des journalistes, des hommes politiques et quelques médecins. L'exposition des sujets en état de léthargie, de catalepsie, de somnambulisme, de sujets présentant des crises violentes, ressemblait trop à de la mise en scène théâtrale. »

Le « Waterloo » de Charcot tient surtout à cette dérive exhibitionniste et mondaine, où le neurologue vieillissant semble poser en caricature de lui-même. Mais cette ultime défaite ne doit pas faire oublier tous les « Austerlitz » : il reste un génie sans égal dans l'histoire de la neurologie. ■

Le neurologue français Jean-Martin Charcot (1825-1893), photographié par Nadar, vers 1875.

IMAGNO/ROGER-VIOLETTE

Des insectes au service de la police et de la médecine

ZOOLOGIE

SANDRINE CABUT

Ils répondent aux doux noms de *Lucilia sericata*, *Ophyra capensis*, *Dermeste undulatus* ; ou à ceux plus explicites de *Thanatophilus rugosus* ou *Sarcophaga carnaria*. Parce qu'ils se régèrent des restes humains, les insectes nécrophages, dont font partie ces cinq espèces, sont utilisés depuis des siècles comme auxiliaires de la police scientifique.

L'étude de ces petits charognards qui colonisent les cadavres selon un ordre établi permet en effet d'estimer l'intervalle de temps écoulé depuis le décès, ce qui peut apporter des éléments décisifs dans une enquête criminelle. C'est l'entomologie médico-légale, aussi appelée forensique, une discipline qui connaît ces dernières décennies un regain d'intérêt en Europe et même une véritable explosion aux Etats-Unis, selon Damien Charabidze, entomologiste à l'institut médico-légal de Lille et l'un de ses rares spécialistes français (www.forensseek.org).

Dans un article à paraître dans les *Annales de la Société entomologique de France*, le chercheur fait une synthèse des progrès récents dans ce domaine. Il apparaît ainsi que les recherches sur ces « travailleurs de la mort » conduisent à bien d'autres applications que la seule détermination de l'intervalle post mortem (IPM).

« La présence de certaines espèces ayant une aire de répartition stricte peut théoriquement indiquer un déplacement du corps survenu après la ponte de ces espèces », écrit Damien Charabidze, en précisant que les cas recensés dans le monde restent exceptionnels. Par exemple, les deux espèces françaises du genre *Calliphora* (mouches bleues) les plus souvent

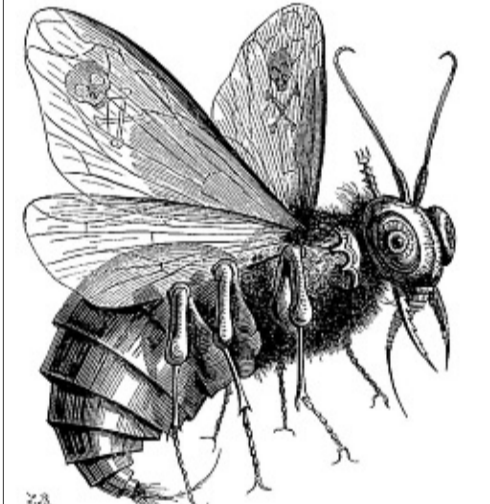


Planche issue du « Dictionnaire infernal » (Paris, 1863).

retrouvées sur des cadavres humains ne fréquentent pas les mêmes milieux : *Calliphora vicina* est traditionnellement citadine, tandis que *Calliphora vomitoria* est plutôt observée en zone rurale. « La présence de cette dernière sur un cadavre découvert en centre-ville (...) n'implique pas nécessairement un déplacement de corps. Il s'agit cependant d'un élément d'information à considérer », précise l'entomologiste. De même, *Necrodes littoralis* (un coléoptère) est très fréquent dans la nature, mais très rarement vu en zone urbaine.

L'entomologie médico-légale se révèle aussi utile dans le monde des vivants. Certaines espèces de nécrophages peuvent se développer ante mortem, notamment lors de plaies cutanées importantes avec nécroses. Ce phénomène est connu sous le nom de myiase. « La présence de myiase peut également être un indicateur de mauvaise hygiène permettant d'établir la négligence envers des personnes dépendantes (enfants ou personnes âgées) et éventuellement de dater l'apparition des plaies ou des sévices », relève Damien Charabidze. Dans un tout autre registre, les insectes nécrophages font l'objet de recherches pour élucider leurs remarquables propriétés antibactériennes et antifongiques.

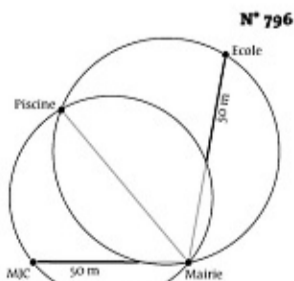
Décrite dès l'Antiquité, l'asticothérapie est toujours utilisée pour soigner diverses plaies, notamment chez les diabétiques. Mais face aux réticences psychologiques, les chercheurs tentent plutôt d'isoler les molécules actives pour concevoir des dérivés synthétiques. La lucifensin, un peptide sécrété par les larves de la mouche verte (*Lucilia sericata*), serait ainsi efficace contre des bactéries comme les staphylocoques dorés, selon plusieurs publications récentes. ■

AFFAIRE DE LOGIQUE

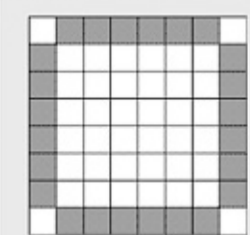
Cercle vertueux

Dans cette commune, trois rues partent de la Mairie.

La rue des études, qui va à l'école, et la rue de la Culture, qui mène à la MJC, font entre elles un angle de 100°. Entre les deux, la rue du Sport mène à la piscine. Le maire aurait voulu construire un chemin circulaire qui passe par l'entrée des quatre bâtiments, mais ce n'est pas possible. Il décide de réduire ses ambitions : le chemin passera par l'entrée de la mairie, de la piscine et de l'un ou l'autre des deux autres lieux. Coïncidence : dans le projet passant par la MJC, le chemin coupe la rue des études à 50 m de l'entrée de l'école et dans le projet passant par l'école, le chemin coupe la rue de la Culture à 50 m de l'entrée de la MJC. Quel est l'angle formé par la rue des études et la rue du Sport ?



SOLUTION DU N° 795
Il n'est pas possible de rendre toutes les cases noires.



Pour le montrer, il suffit de considérer la zone sensible repérée en gris sur le dessin. Chaque ligne, tout comme chaque colonne, contient 6 ou 2 cases de cette zone. Chaque alignement parallèle à une diagonale en contient 2, sauf les diagonales elles-mêmes ou les alignements réduits à une des cases de coin, qui n'en contiennent aucune. Dans tous les cas, un alignement en ligne, colonne ou diagonale, contient un nombre pair de ces cases sensibles. Les nombres de

cases noires et de cases blanches y sont donc de même parité. Or, chaque coup autorisé, inversant sur cet alignement le nombre de cases noires et le nombre de cases blanches sensibles, ne changera pas la parité de ces nombres. Parmi les 24 cases sensibles de la position de départ, une seule – donc un nombre impair – était noire. 24 étant pair, il sera impossible de parvenir à rendre noires les 24 cases sensibles, et a fortiori l'échiquier entier

Week-end mathématique à Paris pour les 25 ans de Tangente

Les livres, l'art, le jeu, tels sont les trois thèmes choisis par la rédaction de *Tangente* pour fêter les 25 ans du magazine de culture mathématique. Tous les amateurs, quel que soit leur âge ou leur niveau, sont invités à se rendre à la mairie du 5^e arrondissement de Paris les 23, 24 et 25 novembre entre 14 heures et 19 heures pour assister (gratuitement) à des spectacles, écouter des conférences, ou participer aux ateliers proposés sur le thème du jour. De plus, les enseignants, du primaire au lycée, peuvent inscrire leurs élèves aux ateliers du vendredi et du samedi matin, réservés aux visites de classes.

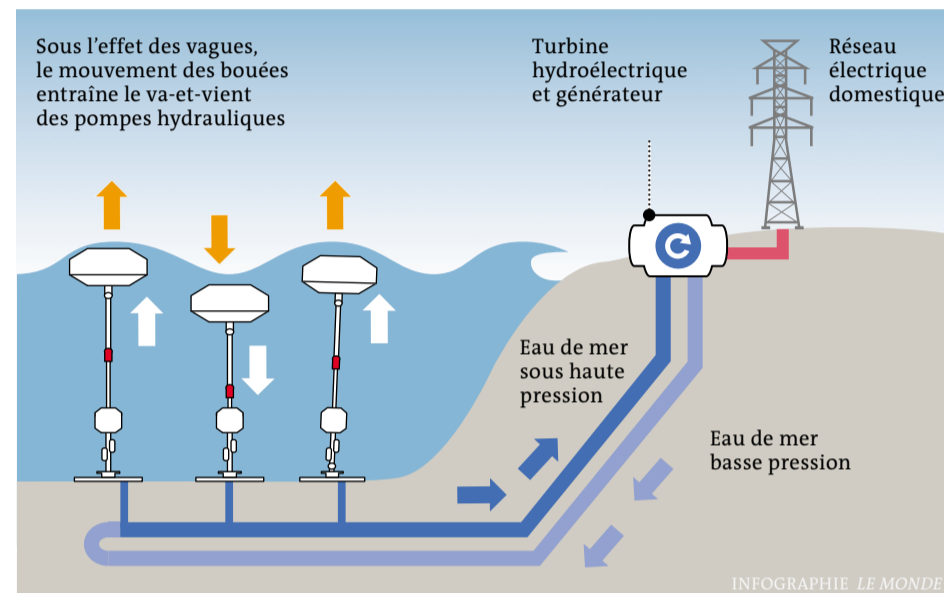
Le « jour des livres », vendredi 23, dans la galerie jouxtant la salle des fêtes de la mairie, un grand nombre d'auteurs d'ouvrages de culture mathématique se prêteront à des séances de dédicace, avant la proclamation du lauréat du prix *Tangente*, prix littéraire décerné chaque année par le magazine avec le concours des calculatrices Casio. Le spectacle du jour, *Mnémosys, une vraie mémoire de fou*, tournera autour de la magie. Pour connaître le programme des deux autres journées, et la surprise qui vous attend le dimanche (consacré au jeu), il vous faudra attendre la semaine prochaine ou aller sur le site de la manifestation... Informations et inscriptions sur www.infinimath.com

Des bouées immergées pour produire de l'électricité

Dans la famille des énergies marines, l'énergie des vagues – ou houlomotrice – est celle qui suscite le plus grand foisonnement d'idées, sous forme de dispositifs destinés à transformer la houle en électricité. La technologie Ceto, développée par la start-up australienne Carnegie Wave Energy et testée actuellement à Fremantle, dans la région de Perth, est particulièrement prometteuse, au point qu'EDF et DCNS se sont associés à Carnegie pour l'expérimenter prochainement au large de l'île de La Réunion.

L'originalité de Ceto est d'utiliser d'énormes flotteurs immergés et ancrés sur le fond marin, dont les mouvements, provoqués par la houle, actionnent des pompes hydrauliques. Ces pompes mettent sous haute pression l'eau d'un circuit raccordé au littoral. L'électricité est produite par une turbine située à terre, ce qui est un réel avantage en termes de maintenance.

Ceto, un procédé de production d'énergie d'origine marine raccordé directement au réseau terrestre



1. Flotteur

La bouée Ceto3, actuellement testée en Australie, peut délivrer jusqu'à 80 kilowatts (kW) d'électricité. Elle est située juste sous la surface de la mer, ce qui permet d'éviter toute pollution visuelle. La nouvelle génération de flotteurs développée par Carnegie Wave Energy a un diamètre de 11 m et une puissance théorique de 240 kW.

2. Raccordement

Un câble permet de transférer l'énergie du mouvement vertical du flotteur vers la pompe hydraulique. Il est fixé au fond du flotteur et au bras de la pompe hydraulique par des connecteurs en acier.

3. Pompe

Une pompe sous-marine transforme l'énergie cinétique en énergie hydraulique grâce à un cylindre qui met l'eau d'un circuit relié au littoral sous haute pression.

4 et 5. Fixation

La technique d'ancrage et de fondation retenue, inspirée de celle utilisée pour l'exploitation pétrolière et gazière offshore, laisse au dispositif toute sa liberté de mouvement, quelle que soit la direction des vagues.

Fond marin : entre 20 et 50 m

L'activité spatiale est un domaine d'excellence pour notre pays et un axe de croissance de notre société. C'est le point de vue de cinq astronautes français, à la veille d'une réunion, à Naples, des 20 Etats membres de l'Agence spatiale européenne

L'espace, un investissement pour la France et pour l'Europe

TRIBUNE

Les 20 et 21 novembre, à Naples, se réuniront les ministres en charge de l'espace des 20 Etats membres de l'Agence spatiale européenne (ESA), qui décideront des programmes futurs et de leurs enveloppes budgétaires.

Dans la situation de crise économique dans laquelle se trouve notre Europe, avec l'objectif tracé de réduire la dette des Etats à des niveaux acceptables, est-il pertinent de continuer à investir de l'argent public dans l'activité spatiale? Nous en sommes pleinement convaincus car, comme nous nous proposons de le démontrer dans cette tribune, l'espace est un moteur de compétitivité et de croissance, toutes disciplines confondues, et les budgets qui lui sont alloués constituent un véritable investissement « rentable » qui nous aidera à sortir de la crise.

Depuis notre sélection comme astronautes – il y a plus de vingt ans –, nous avons contribué à la conception, la qualification et l'exécution de missions complexes et de natures très variées. La préparation à ces missions nous a amenés à collaborer avec des experts issus d'organisations publiques et privées dans tous les domaines touchant à l'espace.

L'histoire démontre que le progrès et le bien-être des sociétés sont essentiellement les fruits de la connaissance. Celle-ci résulte d'un travail intellectuel selon plusieurs démarches possibles comme la recherche, l'innovation et l'exploration. Nous pouvons témoigner que l'espace est incontestablement un secteur intégrant très fortement les trois démarches, offrant ainsi l'un des meilleurs investissements conduisant au progrès de nos sociétés.

Toutes les études économiques concluent que les activités spatiales ont dans l'économie un effet multiplicateur de l'investissement initial dans un rapport de quatre à vingt, selon l'activité considérée. Et cela sans compter les retours non mesurés, à forte valeur ajoutée sociétale, tels que l'inspiration et la motivation des jeunes pour les études scientifiques, le prestige et l'identité renforcée de la société.

Néanmoins, l'espace fait face à un paradoxe : la complexité de ses missions donne souvent au grand public l'impression que des sommes faramineuses sont mises en jeu. Rien de plus faux : l'activité spatiale insti-

tutionnelle représente en moyenne un investissement de 10 euros par Européen et par an (le prix d'une entrée de cinéma), et seulement 1 euro pour les seuls vols habités, dont les retombées sur notre économie se mesurent à plusieurs fois leur valeur. Pour information, c'est un investissement dix fois inférieur à celui réalisé par les citoyens américains.

Ces budgets représentent pour plus de 90 % le travail de haut niveau d'ingénieurs, scientifiques et techniciens européens, activités à haute valeur ajoutée qui élèvent le savoir-faire de la société.

L'ESA est l'agence spatiale des records dont les Européens peuvent être fiers. Elle a réalisé l'atterrissage le plus lointain dans le Système solaire, le rendez-vous le plus proche du noyau d'une comète, l'accostage le plus précis en orbite, la mission lunaire la plus économe en carburant, et elle seule a exploré les quatre corps célestes de notre Système solaire munis d'une atmosphère palpable. Elle a engendré le lanceur le plus fiable du monde, Ariane-5. Elle a conçu le point le

L'ESA est la plus expérimentée des agences spatiales en matière de coopération internationale

plus froid dans l'univers (0,1 degré au-dessus du zéro absolu) au sein de l'un de ses observatoires spatiaux... Tout cela en investissant des budgets très nettement inférieurs à ceux des Américains. Les missions spatiales de l'ESA détiennent aussi statistiquement le record du taux de succès le plus élevé.

La compétence de nos scientifiques et de nos ingénieurs français et européens en matière spatiale est reconnue mondialement. La politique industrielle de l'ESA et des agences spatiales nationales, comme le Centre national d'études spatiales (CNES) en

France, a rendu l'industrie européenne très compétitive sur le marché mondial des satellites de télécommunications et des services de lancement, dont elle rafle la moitié des contrats. A l'ESA, la France a toujours été le pays leader, avec la plus forte industrie spatiale associée au plus grand réseau de laboratoires scientifiques. L'espace est un domaine d'excellence pour notre pays et un axe de croissance de notre société.

Nous qui avons eu le privilège de pouvoir admirer la Terre depuis l'espace ne pouvons nous empêcher de la comparer à notre propre vaisseau spatial. Comme lui, elle apparaît isolée dans le noir du cosmos, et limitée en dimensions donc en ressources. Nous avons pris spontanément conscience de la nécessité de la gérer comme telle. Et nous saurons d'autant mieux la gérer que nous comprendrons finement son fonctionnement.

Les satellites d'observation de la Terre, y compris la Station spatiale internationale (ISS), sont les meilleurs outils pour cela. Ils permettent à distance d'analyser rapidement et précisément la composition de l'atmosphère, des sols, des forêts, des glaces et des océans comme jamais cela ne serait possible par les seules analyses de surface. La panoplie des programmes de l'ESA en matière d'observation de la Terre est la plus complète qui soit, avec au moins un satellite lancé par an consacré à l'exploration scientifique de notre planète. Leurs contributions seront vitales pour comprendre et trouver les réponses à la question du réchauffement climatique dont les enjeux économiques et sociétaux sont de plusieurs ordres de grandeur plus importants que les investissements nécessaires à ces programmes satellitaires.

L'exploration habitée de l'espace se limite aujourd'hui à la station spatiale internationale ISS et à quelques vols ponctuels habités chinois. L'ISS a permis aux cinq grands partenaires de « grandir » ensemble dans l'espace, malgré les défis posés par leurs différences technologiques et culturelles. L'ISS constitue à la fois un formidable laboratoire de recherche impossible sur Terre et un indispensable banc d'essais de coopération internationale préalable à tout programme conjoint d'exploration lointaine habitée du Système solaire. De par son histoire, l'ESA est la plus expérimentée des agences spatiales

en matière de coopération internationale. Elle est donc probablement la mieux placée pour aider à l'élaboration d'un projet global d'exploration habitée de l'espace, incluant entre autres nos collègues chinois.

Nous, les astronautes européens, sommes les témoins privilégiés de cette aventure fantastique et du très grand intérêt du public, en particulier pour les vols habités. En même temps, nous constatons pour notre Europe le besoin d'optimisme et de vision. Nous sommes convaincus que les programmes de l'ESA, si les ministres européens le décident, aideront notre continent à reprendre confiance et à rester un grand acteur de la connaissance et du progrès, donc de la croissance, pour le bénéfice de tous. ■

Si vous souhaitez soumettre une tribune libre, prière de l'adresser à sciences@lemonde.fr

Jean-François Clervoy,
Michel Tognini,
Jean-Pierre Haigneré,
Léopold Eyharts,
Philippe Perrin,
astronautes de l'Agence spatiale européenne (ESA).

MATHIEU VIDARD
LA TÊTE AU CARRÉ
DU LUNDI AU VENDREDI DE 14H À 15H

DONNEZ VOS OREILLES À LA SCIENCE

Avec chaque vendredi la chronique de la rédaction du cahier science&techno

franceinter LA VOIX EST LIBRE
franceinter.fr