



**Tsunamis sous l'eau qui dort**  
Des zones sous-marines sont le théâtre d'énormes déferlements, à peine perceptibles en surface. Un phénomène reproduit en laboratoire. **PAGE 2**



**Les miracles de la pilule Lazare**  
Un somnifère courant, le Stilnox, présente l'effet paradoxal de « réveiller » certains rares patients en état de conscience minimale. **PAGE 3**

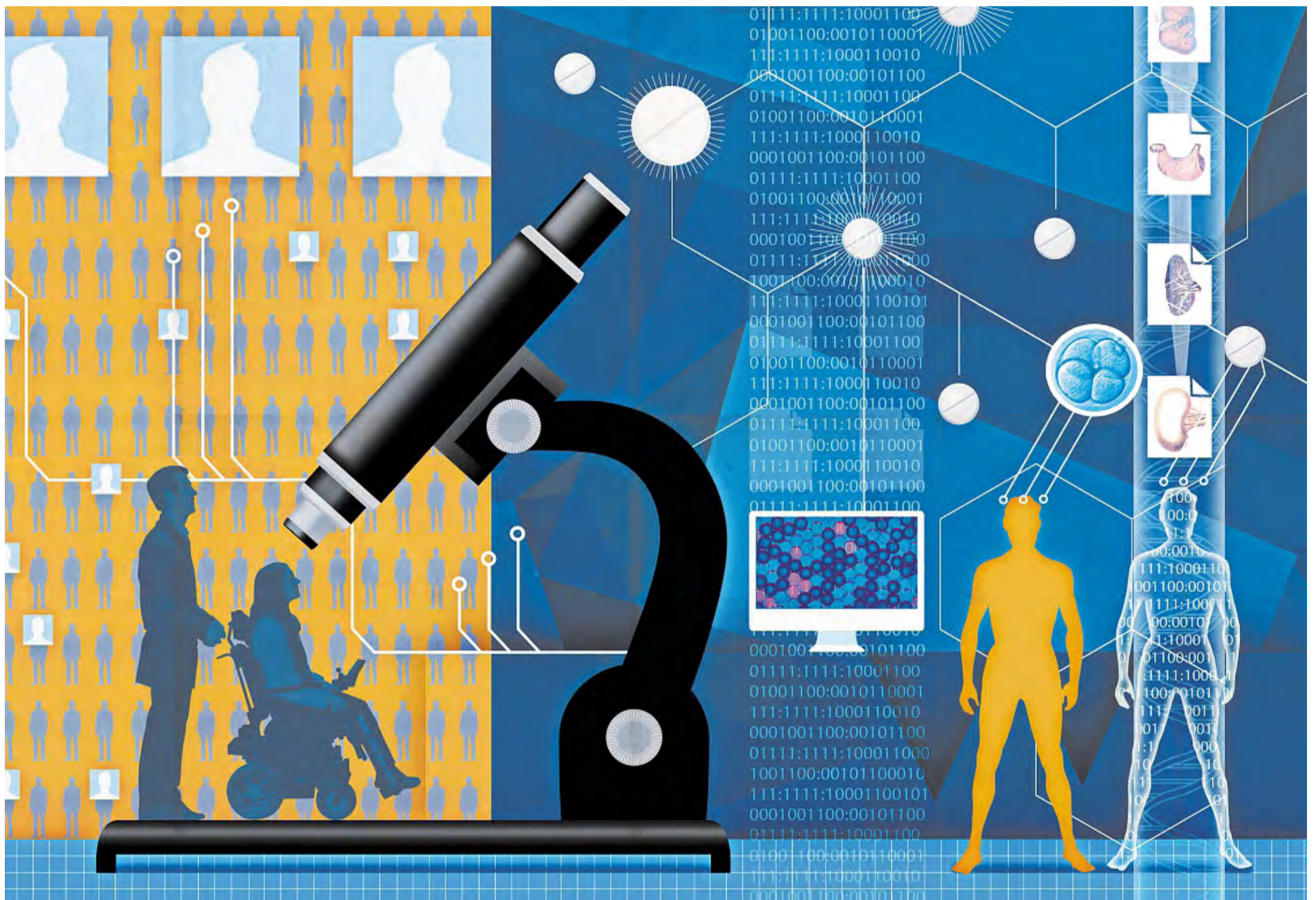


**Chimiste dynamique** L'Américain Martin Karplus, colauréat du Nobel de chimie 2013, strasbourgeois d'adoption, est un pionnier de la modélisation des molécules. Portrait. **PAGE 7**

## Médicaments : refonder l'évaluation

Deuxième et dernier volet de notre enquête sur les essais cliniques : le système actuel de tests thérapeutiques montre ses limites. Alors qu'une part de cette activité se délocalise vers l'Inde et la Chine, industriels, chercheurs et patients profitent des nouvelles technologies pour concevoir des modèles alternatifs de mesure des bénéfices et des risques des molécules innovantes.

**PAGES 4-5**



NINI LA CAILLE

### La quête neuronale de la conscience



**CARTE BLANCHE**

**Angela Sirigu**

Neuroscientifique,  
directrice de recherche  
Centre de neuroscience  
cognitive  
(CNRS-université Lyon-1)  
(PHOTO : MARC CHAUMEIL)

Il y a quelques années, à l'hôpital de la Salpêtrière, j'ai connu un patient atteint d'une lésion du cortex pariétal qui répondait à mes questions en tournant toujours sa tête du côté droit, même lorsque j'étais assise à sa gauche. Le matin, il ne rasait que sa joue droite et, au déjeuner, il ne mangeait que la nourriture se trouvant à la droite de son assiette ! Ce patient pouvait regarder et décrire le monde à sa gauche lorsque je le questionnais mais, spontanément, il se comportait comme si cette région-là s'était évaporée de sa conscience.

Une autre patiente ayant passé son enfance au Maroc et souffrant d'une lésion du cortex préfrontal affirmait avec conviction être à Rabat et non à la Salpêtrière comme j'essayais de le lui prouver. Quoique différents, ces deux phénomènes constituent des exemples d'altération de la conscience, pour le corps et l'espace gauche dans le premier cas, pour le temps et les lieux dans le second. Mais à quoi exactement renvoie la notion d'état conscient ? Peut-on le mesurer en neurosciences et en définir le siège ?

Conscience et attention vont souvent de pair, mais

ma seconde patiente était très attentive aux stimuli extérieurs sans pour autant être consciente de son erreur d'interprétation de la réalité ! Généralement, on infère une conscience de soi chez un individu parce qu'il répond avec des actes et exprime des intentions. De nombreux travaux actuels cherchent à définir une signature neuronale de la conscience qui permettrait de reconnaître un cerveau qui est conscient d'un cerveau qui ne l'est pas.

Les résultats de Steven Laureys, de l'université de Liège, montrent que la tâche n'est pas simple. Lors d'un examen à l'IRM fonctionnelle, M. Laureys a demandé à des patients en état de coma végétatif de parcourir mentalement leur appartement d'avant l'accident ou de s'imaginer jouant au tennis.

De manière remarquable, les aires corticales activées correspondaient à celles retrouvées chez des sujets sains soumis au même test d'imagerie mentale. Ainsi, l'activité détectée dans le cerveau de ces patients suggère la présence d'un état de conscience minimale bien que leur comportement semble indiquer le contraire. Les recherches de Lionel Naccache, neurologue à l'hôpi-

tal de la Salpêtrière montrent, par ailleurs, qu'il est possible de prédire les chances de retour à la conscience des patients comateux. En leur faisant écouter une série de sons se succédant de façon uniforme et en introduisant une violation à cette régularité, il a observé que les patients qui présentaient un potentiel évocateur auditif dans le cortex temporal étaient ceux qui se sont réveillés trois jours plus tard.

D'autres recherches encore, par des approches théoriques, la modélisation ou l'expérimentation, permettent peu à peu de dégager les interactions et les patrons d'activité au sein des circuits cérébraux qui caractérisent un état de pleine conscience et le différencient d'autres états, sommeil, rêve, anesthésie, locked-in ou coma, et de dessiner une théorie neuroscientifique de la conscience. C'est un défi majeur de notre discipline, avec l'espoir que nous parviendrons bientôt à expliquer les phénomènes singuliers comme ceux observés chez les patients décrits plus haut, dont l'état d'éveil paraît indiscutable mais qui présentent des états de conscience fragmentés, avec des îlots d'inconscience plus ou moins étendus dans l'espace-temps cérébral. ■



# Le stupéfiant somnifère qui réveille

**MÉDECINE** | Un médicament contre l'insomnie entraîne d'exceptionnelles « réanimations » de patients en état de conscience minimale. Une étude lève un coin du voile sur cet effet paradoxal

FLORENCE ROSIER

**A** l'âge de 19 ans, Georges a été victime d'un accident de la route. Son cerveau a subi un traumatisme, auquel s'est ajoutée une privation d'oxygène (« ischémie ») liée à la chute du car dans un lac. C'était il y a treize ans. Pris en charge dans un hôpital de l'est des Etats-Unis, Georges est resté deux ans plongé dans un « état de conscience minimale » : il était capable, de façon occasionnelle, de manifester des comportements volontaires simples.

En 2002, sa mère décide de lui donner un somnifère pour calmer son agitation : le zolpidem (commercialisé en France sous le nom de Stilnox). Quinze minutes plus tard, ce qu'elle voit lui semble tenir du « miracle » : son fils la regarde calmement, il tente de lui parler. Depuis, Georges prend trois doses par jour de ce produit proche des benzodiazépines, avant chaque repas.

Sans ce traitement, ce patient présente de sévères troubles de la parole et de la déglutition. Mais tant que dure l'effet du zolpidem – quelques heures –, il parvient à parler, à lire et écrire des phrases simples, à se nourrir oralement. Il réagit plus vite, se montre attentif. Les contractures de sa main gauche s'atténuent, son tremblement s'estompe. Il peut manipuler de la main droite un stylo, une cuillère ou un peigne, et même planifier des mouvements complexes comme le lancer d'une balle.

Avec deux autres patients en état de conscience minimale, Georges a récemment subi une électroencéphalographie (EEG), un examen qui tra-



teur Steven Laureys, neurologue pourtant rompu aux surprises que réservent les histoires de ses patients. Au CHU de Liège (Belgique), il dirige le Coma Science Group, où le zolpidem est désormais systématiquement testé chez les patients au cerveau grièvement endommagé. Coauteur de l'étude américaine publiée dans *eLife*, il suit l'un des trois patients analysés dans ce travail. « Au total, nous avons six patients qui répondent spécifiquement au zolpidem. L'un d'eux, une femme, ne prend ce traitement que le week-end, pour éviter un effet d'habitude : elle parle alors trois langues, fait des blagues... »

Mais comment expliquer le paradoxe de ces incroyables réveils ? Le zolpidem est censé ralentir l'activité neuronale : comme toutes les benzodiazépines, il se lie spécifiquement à l'un des récepteurs du principal messager (« neurotransmetteur ») inhibiteur des neurones, le GABA.

Nicholas Schiff propose un élégant modèle de circuit en boucle, que semble confirmer une étude d'imagerie cérébrale de Steven Laureys, en cours de publication. En temps normal, le cortex frontal – la fine écorce à l'avant de notre cerveau – active une structure cérébrale profonde, le striatum, qui lui-même inhibe une structure proche, le pallidum, qui inhibe à son tour le thalamus. Celui-ci ferme la boucle en activant le cortex frontal – deux inhibitions produisant une activation. « Cette boucle complexe permet de réguler l'activité du lobe frontal – "chef d'orchestre" des comportements intentionnels – en fonction des cycles veille-sommeil », précise le professeur Lionel Naccache, neurologue à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM, Inserm-UPMC), au sein de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris).

Mais, en cas d'accident cérébral, les neurones inhibant le pallidum seraient les premiers touchés. D'où une « extinction » majeure du cortex frontal – et l'abolition plus ou moins complète des fonctions de la vie sociale des patients : conscience, motilité, sensibilité. Le zolpidem res-

taurait cette activité corticale en inhibant les cellules inhibant le pallidum.

« Les patients bénéficiant du zolpidem seraient ceux dont le cortex est préservé. Leurs troubles de la conscience viendraient d'une anomalie des réseaux sous-corticaux », indique le professeur Stanislas Dehaene, directeur du laboratoire de neuro-imagerie cognitive à Neurospin (Inserm-CEA, à Saclay). Faut-il rapprocher cette action stimulante du zolpidem des « réactions paradoxales » sous benzodiazépines : sédatives, elles entraînent parfois une agitation et des comportements destructeurs ? « A la Pitié-Salpêtrière, nous avons suivi six patients répondant au zolpidem. Tous étaient dans un état de conscience minimale ou de grande apathie, mais je n'ai pas connaissance d'un patient qui soit sorti d'un état végétatif sous l'effet de ce médicament », souligne Lionel Naccache. Même chez les patients répondeurs, le zolpidem ne normalise pas la cognition et le comportement mais il procure une amélioration évidente, parfois spectaculaire. »

A l'ICM, le professeur Laurent Cohen a étudié le cas d'une patiente aphasique qui, sous zolpidem, a récupéré un langage. Ou celui de cette femme totalement apathique, stimulée par ce somnifère. « Le zolpidem rend leurs interactions sociales plus faciles », dit-il. En psychiatrie, il est systématiquement testé chez les patients en état de catatonie, une immobilité liée à la mélancolie ou la schizophrénie. »

Au début des années 2000, enthousiasmés par leurs observations, les médecins-chercheurs du CHU de Liège et de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière avaient indépendamment contacté le laboratoire (Sanofi) qui commercialise le zolpidem. L'industriel les avait remerciés pour le signalement de cet « effet indésirable ».

D'où vient le si long silence des patients à la conscience altérée ? En les arrachant parfois à « la nuit immense et noire aux déchirures blondes » qui fascinait Aragon, le zolpidem pourrait aider à le comprendre. ■

**Au Coma Science Group du CHU de Liège (Belgique), le zolpidem est désormais systématiquement testé chez les patients au cerveau grièvement endommagé.**

BRUNO STEVENS/COSMOS

**« C'est un effet extrêmement rare mais impressionnant, on a du mal à le croire »**

**PROFESSEUR STEVEN LAUREYS**  
neurologue au CHU de Liège

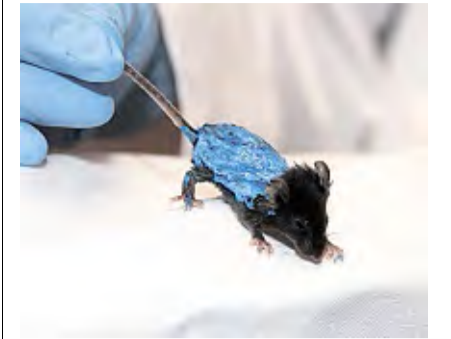
que les ondes électriques du cerveau. Publiée dans la revue *eLife* du 19 novembre, cette étude livre un début d'explications sur les mécanismes de cette « ressuscitation » paradoxale – puisque due à un médicament censé endormir ! « Avant le traitement, ces trois patients présentaient une "signature électrique" analogue : un pic anormal d'ondes lentes, qui est fortement réduit sous zolpidem », rapporte le professeur Nicholas Schiff, principal auteur, du Weill Cornell Medical College à New York. Cette signature pourrait aider à prédire les patients qui répondront au zolpidem. »

C'est en l'an 2000 que cette singulière action du zolpidem a été découverte, en Afrique du Sud, par la famille d'un patient. Ils sont aujourd'hui plusieurs dizaines, à travers le monde, à s'être ainsi « réveillés » du « sommeil » léthargique où les avait plongés un traumatisme crânien, un accident vasculaire cérébral, un arrêt cardiaque ou une tentative de suicide...

« C'est un effet extrêmement rare mais impressionnant, on a du mal à le croire », confie le profes-

TÉLESCOPE

**Biologie**  
**La peau communique avec le foie**



Une modification des propriétés physiques de la peau peut induire des effets métaboliques sur le foie, selon une étude menée sur des souris par une équipe de l'université du Danemark du Sud. Lors d'une expérience précédente, les chercheurs avaient constaté que des rongeurs modifiés génétiquement (pour ne pas produire une protéine se liant à la graisse) restaient faibles après le sevrage et qu'ils accumulaient de la graisse dans le foie. Les souris avaient aussi tendance à transpirer davantage. Ces problèmes ont disparu en recouvrant la peau des souris par de la vaseline, puis du latex (photo) qui limite les pertes d'eau et empêche la souris d'avoir froid. D'autres tests ont montré que l'accumulation adipeuse dans le foie n'était pas liée à la carence génétique initiale. Néanmoins il reste à étudier le mécanisme permettant d'expliquer comment un défaut de fonctionnement de la peau peut avoir un tel effet sur le métabolisme.

(PHOTO: BIRGITTE SVENNEVIG/SDU)

**Neess et al., « Cell reports », 5 décembre.**

**Astronomie**  
**Curiosity explore un ancien lac martien « habitable »**

Les analyses conduites par le rover martien Curiosity indiquent qu'il se trouve sur le site d'un ancien lac qui aurait présenté des caractéristiques favorables à l'éclosion de la vie. Le robot de la NASA a pointé ses instruments vers des roches sédimentaires de la baie de Yellowknife. Ses mesures suggèrent qu'il y a environ 3,6 milliards d'années, le lac y a subsisté pendant plusieurs centaines de milliers d'années. Ce milieu aurait pu accueillir une vie chemolithoautotrophe, c'est-à-dire des microbes capables de dégrader des minéraux pour vivre. « Mais nous n'avons pas trouvé de signe d'une vie passée sur Mars », précise Sanjeev Gupta (Imperial College de Londres).

**Grotzinger et al., « Science », 9 décembre.**

**100 000**

C'est le nombre de Saoudiens dont le génome doit être séquencé d'ici cinq ans, dans le cadre d'un projet financé par l'Agence nationale pour la science d'Arabie saoudite. Le pays, qui compte 28 millions d'habitants, prévoit ainsi de créer une base de données ADN et de développer des programmes de dépistage (prénataux et prénuptiaux) et de médecine personnalisés. Des projets comparables sont en cours, notamment au Royaume-Uni avec le « programme 100 000 génomes », axé spécialement sur les cancers et les maladies rares. Ce dernier vise à recenser les particularités génétiques humaines en comparant l'ADN d'individus du monde entier.

**Environnement**  
**Des particules fines néfastes même en deçà des normes**

Une exposition prolongée aux particules fines en suspension dans l'air (PM) a un effet néfaste sur la santé, même lorsque les concentrations restent dans la norme de l'Union européenne (UE), selon une étude publiée, lundi 9 décembre, dans *The Lancet*. La limite fixée par l'UE est une concentration moyenne annuelle de 25 microgrammes par mètre cube d'air. La pollution de l'air extérieure a été classée, en octobre, comme cancérigène pour l'homme par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). L'étude, conduite par le docteur Rob Beelen (université d'Utrecht aux Pays-Bas), évalue que, pour chaque hausse de 5 microgrammes par mètre cube de la concentration en PM<sub>2,5</sub> sur l'année, le risque de mourir d'une cause naturelle s'accroît de 7%.

**Beelen et al., « The Lancet » 9 décembre.**

## « Teatime ! » : la physique du sifflet de bouilloire

Deux chercheurs britanniques ont mis en équation la production du son par l'eau frémissante

DAVID LAROUSSIERE

**I** l fallait sans doute être anglais pour s'intéresser au sifflement de la bouilloire chauffant l'eau pour le thé. Et scientifique pour réaliser qu'il y avait là matière à accroître les connaissances de l'humanité. Ross Henrywood et Anurag Agarwal, de l'université de Cambridge, ont donc essayé de comprendre l'origine et les propriétés de ce sifflement si caractéristique, alertant que l'eau bout et est prête à arroser les feuilles de thé, comme ils l'expliquent dans *Physics of Fluids* d'octobre. Le premier avait hérité de ce sujet proposé par son professeur au moment de son master.

Pour faire du bruit avec de l'air, il y a plusieurs méthodes liées à des phénomènes de résonance acoustique : siffler avec sa bouche, souffler dans le tuyau d'une flûte ou au-dessus du goulot d'une bouteille.

De laquelle relève la bouilloire ? Essen-

tiellement d'une quatrième, selon les deux Britanniques, contredisant ainsi les théories anciennes en vigueur.

Leurs conclusions ont été tirées d'expériences à partir de « bouilloires » modèles, très éloignées des ustensiles de cuisine. Pas d'eau bouillante et de vapeur mais de l'air soufflé venant directement du réseau d'alimentation de leur laboratoire. En guise de bec, un tuyau avec piston pour en faire varier la longueur. Et surtout plusieurs modèles de « sifflets » positionnés à l'embouchure avec des diamètres et des dimensions variables.

**Vitesse de l'air**

« C'est en fait moins les bouilloires qu'ils étudient que les sifflets », constate avec un peu de regret Yves Aurégan, directeur de recherche du CNRS au Laboratoire d'acoustique de l'université de Maine (Le Mans).

Au final, la réponse à la question initiale cruciale dépend de la vitesse de l'air expulsé. A faible vitesse, avant le bouillonne-

ment de l'eau, un son se fait entendre à une fréquence fixée par la géométrie du sifflet, et donc constante. Exactement comme le cas du goulot de la bouteille, pour laquelle la fréquence dépend non seulement du volume du réservoir, mais aussi des caractéristiques de l'extrémité (hauteur et largeur). Techniquement il s'agit d'un résonateur de Helmholtz.

« Ce bruit est émis très brièvement et, dans les bouilloires, il est assez vite dominé par un second », explique Ross Henrywood. Ce second son ne s'apparente pas aux phénomènes résonants classiques. Cette fois la fréquence augmente avec la vitesse de l'air.

Le détail est subtil et dépend d'au moins cinq paramètres de la « bouilloire » comme le diamètre du trou, la longueur du bec, la taille du sifflet...

Le mécanisme est le suivant. Le flux d'air dans le bec traverse un premier trou et ne reste pas laminaire longtemps. Des tourbillons apparaissent avant que l'air

ne sorte par le second trou. « C'est analogue à un jet d'eau bien régulier à la sortie du tuyau et qui se disloque en gouttes en aval », décrit Ross Henrywood.

Ces perturbations de l'écoulement se transforment, après le passage du second trou, en tourbillons créant des ondes à l'origine du son final.

Les chercheurs montrent que, contrairement à ce qui avait été précédemment suggéré, la fréquence est liée non pas à la distance entre les deux trous du sifflet mais à la longueur du canal le précédant. « Nous avons élaboré une théorie précise que maintenant tout le monde peut utiliser, par exemple pour la réduction de bruits parasites dans des vannes ou des conduites », explique Ross Henrywood, qui n'a pas l'intention lui-même de travailler au design de nouveaux sifflets.

Mais Yves Aurégan n'est pas totalement convaincu que « les effets de résonance acoustique soient complètement absents ». Le thé n'est pas encore prêt. ■