

Cette technique a le grand intérêt d'apporter une certitude quand elle donne un résultat positif, et elle fait donc référence. Néanmoins, les manifestations du rejet ne sont pas uniformes dans le tissu cardiaque greffé et, outre son risque propre, l'inconvénient de la biopsie est donc qu'elle peut ne prélever qu'une zone peu typique et amener ainsi à négliger ou sous-estimer un authentique rejet. On conçoit donc l'intérêt de techniques qui seraient à la fois sûres, spécifiques et non invasives, c'est-à-dire dénuées de risques. À l'heure actuelle, ni l'échocardiographie Doppler (qui ne peut détecter que des altérations de la fonction myocardique et n'a donc aucune spécificité), ni l'imagerie en résonance nucléaire (IRM), malgré l'existence de perturbations caractéristiques sur des modèles expérimentaux de rejet, ne fournissent de résultats utiles. Et on ne dispose pas de « marqueurs » (ou témoins) biologiques permettant la surveillance des greffés.

C'est dans ce contexte qu'il faut apprécier tout l'intérêt d'une démarche originale mise au point conjointement, à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris (où l'équipe du professeur Cabrol a pratiqué 140 transplantations en 1988), par Michel Eugène (de la Salpêtrière) et par Jacques de Certaines (du Laboratoire de RMN de la faculté de médecine de Rennes). Ces deux chercheurs, spécialistes de la résonance magnétique nucléaire (RMN), ont étudié la résonance des groupes méthyle et méthylène des lipoprotéines plasmatiques en spectroscopie RMN à haute résolution à 300 mégahertz. Leurs travaux mettent en évidence une diminution significative de la largeur de raie de ces résonances

dans l'ensemble de la population des greffés cardiaques par rapport aux sujets témoins. Le plus intéressant est que cette largeur de raie est modulée en fonction des phénomènes de rejet : les plus basses valeurs s'observent chez les sujets n'ayant eu aucun épisode de rejet, la largeur augmente avec l'apparition d'un rejet aigu, et les cas de rejets fréquents ou chroniques sont marqués par des valeurs constamment élevées. Qui plus est, il est fréquent que l'augmentation de la largeur de raie précède l'apparition du rejet à la biopsie myocardique.

Le plus étonnant, sans doute, c'est que la réduction de la largeur de raie de résonance avait déjà été notée dans deux situations extrêmement différentes, mais qui constituent toutes deux, d'une certaine manière, des cas de tolérance d'un tissu étranger : la grossesse et les tumeurs malignes. Le test a d'ailleurs été proposé comme moyen de dépistage du cancer. Quant aux mécanismes qui interviennent dans cette altération des caractéristiques de la résonance, on ne sait pas s'il s'agit d'une modification des lipoprotéines elles-mêmes ou de l'apparition dans le plasma d'un nouveau composé impliqué dans les phénomènes d'immunotolérance. Il pourrait s'agir, dans ce cas, d'une molécule fucosylée, comme cela a été mis en évidence pour les cellules métastatiques par un autre chercheur, Carolyn Mountford.

Quel que soit le mécanisme responsable, le test est d'ores et déjà utilisable pour la surveillance des malades après transplantation cardiaque et le suivi des traitements anti-rejet. Il reste à confirmer les résultats dans d'autres types de

transplantation... et dans la détection du cancer. C'est l'un des objectifs de Michel Eugène, qui poursuit désormais ses travaux à l'Hôpital Saint-Louis dans le Laboratoire de spectroscopie RMN installé à l'Institut de génétique, créé par Jean Dausset et Michel Boiron.

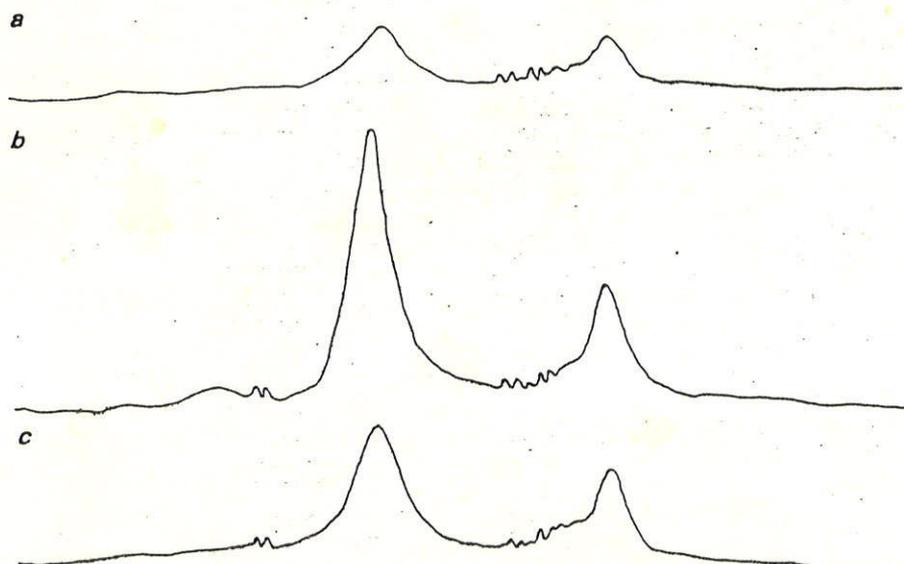
Philippe BRENIER

Les yeux du plan

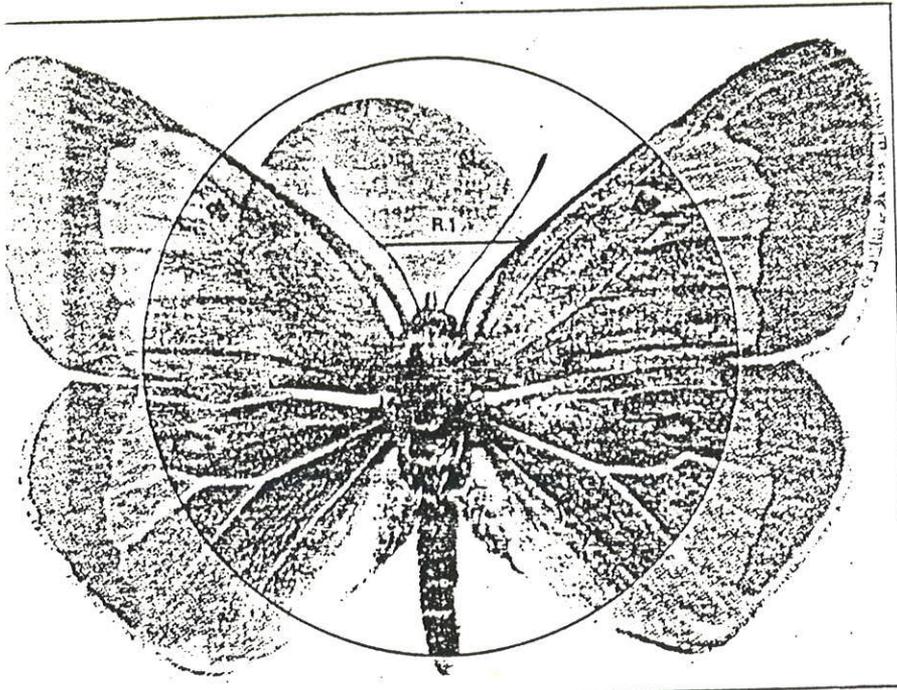
On reconstitue des images en mesurant leur teinte moyenne dans des disques.

Pour décrire numériquement les images, on leur superpose généralement une grille carrée et l'on détermine la teinte en chaque maille de la grille, ou pixel. La description est d'autant plus précise que le nombre de pixels et le nombre de teintes sont très grands ; aussi les mémoires d'ordinateurs sont encombrées par d'immenses fichiers de description d'images. Peut-on décrire les images en comprimant mieux l'information ? Roger Gay et Alain Yger, de l'Université de Bordeaux, et Carlos Berenstein, à l'Université du Maryland, ont démontré que l'on peut retrouver la teinte de chaque point d'une image en mesurant la teinte moyenne dans deux disques que l'on fait glisser sur l'image. Ils espèrent qu'un procédé pratique dérivé de ce théorème sera plus économique que l'analyse en pixels.

Ce résultat récent couronne une recherche commencée en 1929 : le Roumain Dimitri Pompéiu étudiait des fonctions associant un nombre réel ou complexe à chaque point d'un plan ; il s'interrogeait sur ce que l'on pourrait connaître des fonctions en examinant successivement tous les points du plan à travers un cache percé d'une ouverture circulaire et donnant la moyenne des valeurs de la fonction dans l'ouverture (ce que nous appellerons un « œil »). Peut-on notamment déduire qu'une fonction est partout nulle quand la valeur moyennée dans l'œil est nulle en chaque point du plan ? Pompéiu croyait avoir démontré ce résultat, mais il n'est pas difficile de comprendre qu'il se trompait. Supposons que l'on se pose le même problème non sur un plan, à deux dimensions, mais sur une droite, à une dimension. Avec un « œil linéaire », donnant la valeur moyenne



Raies des groupes CH_2 et CH , des lipoprotéines d'un même patient : avant transplantation (a), après transplantation tolérée (b) puis lors d'un rejet (c). L'élargissement (c) montre que le « marqueur » de la tolérance a disparu.



On décrit économiquement une image à l'aide de deux disques que l'on déplace dans un champ circulaire et où l'on mesure la teinte moyenne.

d'une fonction sur un segment, on obtient une moyenne nulle sur toute la droite pour des fonctions non nulles comme les fonctions sinus, quand la longueur du segment-œil est égale à la période de la fonction.

Pourquoi le problème de Pompéiu est-il crucial? Parce que toute mesure est la détermination d'une moyenne. S'il existe des fonctions non nulles prenant une valeur moyenne nulle sur chaque échantillonnage, on peut ajouter ces fonctions à une fonction inconnue que l'on cherche à reconstruire, sans en modifier la moyenne: il est alors manifestement impossible de rétablir la fonction initiale.

Vingt ans après les travaux de Pompéiu, le mathématicien bulgare L. Chalkalov montra que Pompéiu s'était trompé; avec un « œil » circulaire, on peut voir partout nulles des fonctions qui ne le sont pas. En revanche, avec un œil carré ou d'une autre forme appropriée, on distingue parfaitement les fonctions partout nulles de celles, continues, qui ne le sont pas si l'on fait tourner l'œil dans toutes les directions. Après ce résultat, les mathématiciens délaissèrent le problème de Pompéiu jusqu'en 1972. À cette date Lawrence Zalcman, de Jérusalem, Léon Brown, Bertram Schreiber et Alan Taylor cherchèrent comment on verrait les fonctions du plan en l'étudiant avec deux yeux circulaires, indépendants et de rayons différents (tels que le quotient de ces rayons soit différent des nombres qui annulent la fonction J_1 de Bessel). Leur théorème « des deux disques »

indique qu'avec de tels yeux circulaires, on distingue la nullité des fonctions: quand on ne voit rien, c'est qu'il n'y a rien à voir!

Après les travaux de 1972, presque tous les mathématiciens oublièrent de nouveau le problème de Pompéiu, mais en 1986, C. Berenstein, A. Yger et R. Gay reprirent l'étude « locale » du problème: on considère cette fois des fonctions définies dans un domaine limité du plan (une photographie, par exemple: la teinte de l'image correspondant à la valeur de la fonction), et l'on utilise des yeux circulaires de rayons différents vérifiant la condition trouvée par L. Zalcman et ses collègues; on ne s'intéresse qu'à une partie circulaire du plan, plus grande que la somme des rayons des deux yeux. Les fonctions nulles seront-elles encore les seules à apparaître nulles? Ce type d'étude est important, car les robots reliés à des caméras et qui manipulent des pièces, sur les tapis roulants des usines, n'ont qu'un champ de vision limité.

Le premier résultat obtenu est la généralisation à ce cas du théorème des deux disques: si l'on utilise des yeux appropriés et si l'on centre ces yeux en tous les points du champ circulaire d'observation, en les astreignant à rester toujours tout entiers dans le champ, les deux séries de mesures que l'on obtient (une série par œil) ne sont partout nulles que si la fonction est nulle dans tout le champ d'observation. De surcroît, on sait déterminer la valeur de la fonction en tout point du champ à partir des deux séries de mesures.

Les mathématiciens cherchent aujourd'hui un algorithme donnant un résultat un peu moins exact, mais avec seulement un nombre fini de mesures. Les méthodes qu'ils ont trouvées font intervenir des dérivations des signaux, mais les signaux sont bruités; comme le bruit est irrégulier, sa dérivée est notable, et l'analyse en est perturbée. Une autre méthode d'étude, qui supprimerait ce problème, est celle de l'analyse par ondelettes: des chercheurs participant à un programme européen viennent d'annoncer la construction d'un micro-processeur spécialisé effectuant de tels calculs. Cet appareil devrait faciliter la réalisation d'un algorithme fondé sur les travaux théoriques et assez précis pour un usage industriel.

Hormones et dopage

L'érythropoïétine, un dopant indétectable?

L'érythropoïétine est une hormone naturelle qui commande la production de globules rouges. Les athlètes pourraient aujourd'hui l'utiliser avant les compétitions sportives afin d'accroître leurs performances: avec plus de globules rouges, le sang transporterait plus d'oxygène utilisable par les muscles. Contrairement à d'autres molécules, l'érythropoïétine ne serait pas détectable, car cette hormone, produite par les reins, est présente en permanence dans le corps humain. Selon les spécialistes de médecine sportive, l'administration d'une trop grande quantité d'érythropoïétine pourrait tuer les sportifs: l'hormone concentrée est très toxique et augmente notablement les risques d'infarctus du myocarde.

Encore récemment, cette glycoprotéine était extraite du sang, mais on en récupérait trop peu pour l'utiliser en compétition. La Société américaine Amgen a mis au point un procédé de fabrication et commercialise le produit en Europe et au Canada sous le nom d'Epogen. L'érythropoïétine est prescrite aux insuffisants rénaux, car ils souffrent souvent d'anémie: leurs reins ne produisent plus l'érythropoïétine, et la production de globules rouges est insuffisante. Le produit Epogen a déjà été l'objet de controverse en France car le Ministère de la Santé conseille de ne la prescrire que dans dix pour cent des