

science Le Monde & médecine



ÉMILE LOREAU POUR «LE MONDE»

Entretien «**Demain, tous crétiens ?**»

La chaîne Arte diffusera le samedi 11 novembre, en partenariat avec «*Le Monde*», un film sur l'impact des perturbateurs endocriniens sur nos capacités cognitives. La biologiste Barbara Demeneix explique le phénomène.

PAGE 10



Une nouvelle espèce d'orang-outan

Avec cette découverte réalisée en Indonésie, les chercheurs comptent désormais huit espèces d'hominidés, «*Homo sapiens*» inclus.

PAGE 3



Douleur, des constats qui font mal

C'est un problème de santé publique ignoré et non résolu. Près de 20 % des Français souffrent de manière chronique. Structures spécialisées insuffisantes, arsenal médicamenteux réduit ou inadapté, flambée des overdoses d'opioïdes : les professionnels tirent le signal d'alarme

PASCALE SANTI

Je suis au bout du rouleau. C'est ainsi que Sofiane (les prénoms ont été changés) entame la consultation lorsqu'il s'assoit face à Nadine Attal. Elle dirige le Centre d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD) de l'hôpital Ambroise-Paré (AP-HP) à Boulogne-Billancourt (Hauts-de-Seine). «*Je souffre, je n'en peux plus*», dit en préambule cet homme de 44 ans, qui a du mal à se déplacer et porte une minerve. Comme un fardeau, il pose un grand sac plastique qui prend

la moitié du bureau et contient son dossier médical. C'est son premier rendez-vous.

En juin 2014, il reçoit une plaque de 100 kg sur la tête alors qu'il est en intérim sur un chantier comme conducteur d'engins. Il se relève, avec un traumatisme crânien léger. Mais quelques semaines plus tard, il décrit des douleurs cervico-brachiales «*atroces*», puis d'autres vers l'épaule. Presque chaque jour, ses mains se paralysent, une décharge électrique, qui part du trapèze, le laisse à terre. Une IRM a montré une syringomyélie (une cavité à l'intérieur de la moelle épinière), peut-être présente de longue date, mais que le choc a révélée. De plus, il n'a plus de revenus : la société par intérim ne l'avait pas déclaré comme travaillant ce jour-là. Il est donc «*en combat depuis trois ans et demi pour obtenir réparation*». A cela s'ajoutent céphalées et nausées tous les matins, «*une douleur qui cogne au niveau du front, comme un battement de cœur*». Pour l'apaiser, il prend des médicaments, dont un morphinique, et s'allonge dans le noir, ce qui le fait dormir. Nadine Attal modifie ce traitement qui n'est pas adapté à la migraine chronique. Sofiane a consulté de nombreux médecins, sans amélioration de ses maux.

La douleur a exclu Sofiane du monde d'avant, lorsqu'il glisse qu'il devait se marier, avant l'accident, mais que ça va mal dans son couple. Cet homme a de plus un fort sentiment d'injustice et d'exclusion, l'angoisse d'avoir une maladie grave, décrit le professeur Attal. La douleur a envahi sa vie.

Le CETD de l'hôpital Ambroise-Paré fait partie des 250 structures de ce type réparties sur le territoire. Mais seulement 3 % de patients douloureux chroniques bénéficient d'une prise en charge dans l'un de ces centres, où les délais de premier rendez-vous vont jusqu'à plusieurs mois. «*Si rien n'est fait, au moins 30 % de ces structures disparaîtront au cours des trois prochaines années*» : tel est l'un des constats dressés par le Livre blanc que la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) a rendu publics mardi 17 octobre, à l'occasion de la journée mondiale de lutte contre la douleur. «*Ces centres manquent cruellement de moyens, alors que le nombre de consultations ne cesse de croître*».

«*Fardeau pour le patient et un des motifs de consultation les plus fréquents, la douleur reste au XXI^e siècle dans le monde un problème de santé non résolu et encore trop souvent ignoré*», constate Serge Perrot, président de la SFETD. Au moins 12 millions de Français (soit 20 % de la population) souffrent de douleurs chroniques.

→ LIRE LA SUITE PAGES 6-7

Un méfait inconnu des antibiotiques

Chez les patients atteints de cancer, certaines bactéries intestinales semblent conditionner le succès des immunothérapies. Or, les antibiotiques diminuent leur efficacité.

PAGE 2

Guérir grâce aux caissons hyperbares

MÉDECINE - En cas d'intoxication au monoxyde de carbone, d'accident de plongée, de gangrène ou d'embolie gazeuse, l'oxygénation sous pression peut soigner. Reportage au CHRU de Lille, où sont traités les patients les plus sévèrement atteints

LILLE - envoyée spéciale

Etre sous pression peut parfois avoir du bon – du moins lorsque la situation est sous contrôle. Dans les caissons hyperbares, c'est le cas. Ces sortes d'hybrides entre conteneur de camion et cabine de ferry-boat peuvent accueillir chaque jour des dizaines de sujets en quête de pression. Entre « combinaison », « phases de compression et de décompression », « masque » et « oreilles bouchées », le vocabulaire employé ressemble à s'y méprendre à celui de la plongée sous-marine. Mais entre les murs blancs, les écrans de monitoring, boîtes de gants en latex et tuyaux débouchant du plafond rappellent à qui s'y aventure que l'environnement est ici médical ; à défaut de pouvoir observer anémones et murènes, l'immersion dans les caissons hyperbares permet de se soigner, et ce, grâce à l'oxygénothérapie.

L'inhalation d'oxygène présente en effet un certain nombre de vertus thérapeutiques – « il facilite la cicatrisation des tissus lésés, booste le système immunitaire et stoppe la prolifération bactérienne », explique Florian Van Wynsberghe, infirmier référent du centre hyperbare du CHRU de Lille. Mais pour cela, il faut parvenir à augmenter le taux d'oxygène dans le sang : normalement aux alentours de 100 millimètres de mercure, la pression partielle en oxygène dans le sang artériel (PaO₂) est en effet insuffisante pour produire de tels effets thérapeutiques. Or, le simple fait de respirer de l'oxygène pur, par le biais d'un masque, va faire monter cette valeur à 300. Mieux, au sein des caissons hyperbares, la pression exercée va favoriser la dissolution de l'oxygène dans le sang, de manière à « atteindre des valeurs de PaO₂ de plus de 1200, voire 2000 », précise Erika Parmentier-Decrucq, responsable médicale du centre hyperbare de Lille.

De nombreuses indications thérapeutiques

Les trois caissons que possède son service – les seuls dans la région – sont sollicités quotidiennement, la nuit y compris, à raison de 10 000 utilisations par an. Les indications de l'oxygénothérapie hyperbare sont en effet nombreuses : gangrènes gazeuses (une infection bactérienne grave qui détruit les tissus et dégage du gaz), accidents de plongée, radiolésions postradiothérapie, embolies gazeuses (présence de bulles de gaz dans la circulation sanguine) ou encore intoxications au monoxyde de carbone (CO). Ces dernières concernent « de 1000 à 1500 personnes chaque année, rien que dans le Nord-Pas-de-Calais », souligne la médecin. Source de troubles graves, voire mortels dans 1 % à 2 % des cas, elles doivent être prises en charge en urgence.

Le CO, gaz produit lors de la combustion incomplète des matières organiques – notamment lorsque les appareils de chauffage sont mal entretenus –, prend en effet la place de l'oxygène sur les protéines dites « hémiques ». La première à en faire les frais est l'hémoglobine des globules rouges, indispensable au transport de l'oxygène vers les organes par la circulation sanguine.



Séance d'oxygénothérapie hyperbare au CHRU de Lille. Alors que, sans traitement, six heures sont nécessaires pour déloger la moitié du monoxyde de carbone fixé sur l'hémoglobine, cette période est réduite à vingt minutes avec ce traitement. ALAIN VAN DER HAEGEN/CHRU LILLE

Mais ce n'est pas tout : d'autres protéines sont aussi touchées. C'est le cas de la myoglobine, une protéine exprimée dans le tissu musculaire et, donc, le cœur. Le risque encouru est logique : la défaillance cardiaque. Le cerveau peut lui aussi être touché en cas d'intoxication sévère – par le biais des mitochondries, ces organites intracellulaires qui génèrent le carburant de nos cellules. « Sur la chaîne de respiration mitochondriale, le cytochrome a3 lie normalement l'oxygène, explique Erika Parmentier-Decrucq. Lors d'une intoxication au CO, toutes les cellules du corps sont touchées, car les mitochondries sont partout, mais c'est le cerveau qui y est le plus sensible. » Or, dès que cet organe est touché, le risque pour les patients est de développer un syndrome postintervallaire, caractérisé par des troubles neurologiques et psychiatriques. « Le patient pense aller mieux, mais au bout de dix jours, trois semaines, des troubles de type syndrome parkinsonien, dépression, troubles de la mémoire, etc., peuvent apparaître, alerte la médecin. Cela peut s'avérer très invalidant, et les symptômes ne sont pas forcément réversibles. »

De fait, des séances d'oxygénothérapie hyperbare sont prescrites à tous les patients dont

l'examen clinique laisse entrevoir des risques de complications. C'est le cas notamment des sujets souffrant de troubles de la conscience, de symptômes cardiaques ou d'altérations neurologiques – même s'ils ne perdurent pas dans le temps. Quant aux femmes enceintes, elles se voient automatiquement prescrire des « plongées » en caisson hyperbare car « l'hémoglobine du fœtus étant beaucoup plus affine pour le CO que celle des adultes, il y a un gros risque de fausse couche », souligne la responsable médicale.

Une heure trente pour se désintoxiquer

La plupart du temps, une seule séance suffit pour se désintoxiquer – soit une heure trente sous pression, « l'équivalent de moins quinze mètres sous l'eau », précise Florian Van Wynsberghe. Sous l'œil aguerri des « caissons-masters », anciens plongeurs de la marine nationale reconvertis en capitaines des caissons, l'infirmier accompagne les patients tout au long du protocole, afin d'intervenir en cas de problème. Une présence rassurante, d'autant plus que, en phase de compression, « il y a beaucoup de bruit et, avec la pression, les oreilles se bouchent de façon

importante », relate le jeune homme. Sans parler de la sensation de forte chaleur : même si la température au sein du caisson ne s'élève que de 3 ou 4 °C, elle est ressentie par les patients comme augmentée de 10 °C. L'oxygénothérapie hyperbare peut parfois occasionner des crises d'hyperoxie, semblables aux crises d'épilepsie. « C'est toujours impressionnant, mais les accompagnateurs savent très bien gérer la situation, relativise Erika Parmentier-Decrucq. Et la crise s'arrête dès lors qu'on enlève le masque à oxygène », sans répercussion négative sur la santé du patient.

Le traitement « peut être vécu comme une contrainte, mais il y a un réel bénéfice », insiste Florian Van Wynsberghe. En effet, alors que, sans traitement, six heures sont nécessaires pour déloger la moitié du CO fixé sur l'hémoglobine, cette période est réduite à vingt minutes en oxygénothérapie hyperbare. L'oxygène en excès entre alors en compétition avec le CO, qui se dissout dans le sang avant d'être expiré par les poumons. Bien que la méthode soit efficace, Erika Parmentier-Decrucq rappelle que « le meilleur traitement reste la prévention ». ■

SYLVIE BURNOUF

Les antibiotiques, ennemis des immunothérapies

ONCOLOGIE - Des bactéries intestinales conditionnent le succès de ces traitements contre le cancer. Mais l'antibiothérapie compromet leur efficacité

C'est un méfait inattendu des antibiotiques : ils font chuter l'efficacité de traitements des cancers très innovants, les immunothérapies. Publiée le 3 novembre dans la revue *Science*, une étude française sonne l'alerte. Elle montre aussi que la réponse des patients à ces immunothérapies dépend en partie des espèces de bactéries présentes dans leur tube digestif. Ce que confirme une étude américaine publiée dans le même numéro de *Science*.

Développées dans les années 2000, les immunothérapies renforcent les capacités de notre système immunitaire à combattre les cancers et, dans des cancers au pronostic auparavant très sombre, améliorent la survie. Par exemple, avec la première immunothérapie approuvée, l'ipilimumab, certains patients atteints de mélanome avancé sont toujours en vie après

dix ans. Trois immunothérapies sont commercialisées en Europe. Ces trois anticorps bloquent des récepteurs (tel PD-1) qui freinent l'action des lymphocytes tueurs de cellules cancéreuses. « Ces immunothérapies sont devenues des traitements de deuxième ligne dans de nombreux cancers avancés : mélanomes, cancers du poumon, du rein, de la vessie, de l'estomac... Leurs indications ne cessent de s'étendre », s'enthousiasme Laurence Zitvogel, directrice d'unité Inserm à Gustave-Roussy (Villejuif) et dernière auteure de l'étude française, avec des équipes de l'AP-HP, de l'IHU Méditerranée Infection, de l'université Paris-Sud (Saclay) et de l'INRA.

Pour autant, les anti-PD-1 ne sont efficaces que chez 25 % des patients. Pourquoi ? « Nous avons besoin de marqueurs cliniques capables de prédire l'efficacité des immunothérapies », relève Laurence

Zitvogel. Ce, d'autant que ces traitements peuvent être toxiques et coûtent très cher.

Diminution de la survie

Les auteurs ont suivi 249 patients traités par un anti-PD-1 pour un cancer avancé du poumon, du rein ou de la vessie. Parmi eux, 29 % avaient pris des antibiotiques à cause d'une infection dentaire, urinaire ou pulmonaire. Résultat : la prise d'antibiotiques, deux mois avant et jusqu'à un mois après le début de l'immunothérapie, diminue la survie sans progression du cancer et la survie globale. Par exemple, la médiane de survie globale était de 20,6 mois quand les patients ne prenaient pas d'antibiotiques (la moitié survivait donc plus de 20,6 mois – plusieurs années parfois). Mais de 11,5 mois chez les patients sous antibiothérapie. Or les antibiotiques déséquilibrent la composition du mi-

crobiote intestinal, ces cent mille milliards de bactéries qui peuplent nos intestins. Puis les auteurs ont caractérisé la « signature génomique » des 200 à 500 espèces de bactéries présentes dans les fèces, chez 153 patients atteints de cancer du poumon ou du rein. Verdict : ceux qui répondaient le mieux à l'immunothérapie présentaient une signature bactérienne enrichie en une bactérie, *Akkermansia muciniphila*. « Une espèce indispensable mais non suffisante », note Laurence Zitvogel. De leur côté, des équipes de l'université du Texas ont suivi 112 patients atteints de mélanome avancé, traités par les mêmes anti-PD-1. Ceux qui répondaient le mieux présentaient un microbiote enrichi en *Faecalibacterium* et *Clostridium*.

Ensuite, les chercheurs français et américains ont vérifié le lien de cause à effet chez des souris dépourvues de germe intestinal et

qui développaient des tumeurs. Ils leur ont transféré un microbiote favorable (issu des fèces de patients répondant positivement à l'anti-PD-1) ou défavorable (issu de patients en échec thérapeutique). Conclusion : les souris transplantées avec le microbiote favorable répondaient bien mieux à l'immunothérapie. Mieux, l'administration orale d'*Akkermansia muciniphila* à des souris ayant reçu le microbiote défavorable restaurait l'efficacité de l'immunothérapie.

« Une découverte majeure »

« Notre microbiote est un des paramètres dont il faudra peut-être tenir compte pour aboutir à une médecine réellement personnalisée », estime Christine Chomienne, de l'Institut national du cancer (INCa). C'est un « excellent travail, une découverte majeure qui demande à être confirmée par une étude prospective », juge Dominique Mara-

ninchi, qui a notamment présidé l'INCa. Ces résultats offrent deux espoirs d'applications cliniques. Premièrement, pourra-t-on développer des tests prédictifs efficaces, rapides, bon marché, pour identifier les patients répondeurs à partir de la signature génétique de leur microbiote ? Deuxièmement, pourra-t-on améliorer le pronostic des patients qui ont un microbiote défavorable ou qui doivent recevoir un antibiotique ? L'enjeu serait de « stimuler la réponse antitumorale par une flore bactérienne ad hoc : un besoin médical urgent », estime Dominique Maraninchi. Des brevets ont été déposés et des biotechs ont été créées, comme Everimmune, en 2016, issue de Gustave-Roussy Transfert, filiale de l'hôpital du même nom, qui développe des composés thérapeutiques à base de bactéries encapsulées et lyophilisées. ■

FLORENCE ROSIER

Une nouvelle espèce de grand singe

ZOOLOGIE - Une troisième espèce d'orang-outan a été identifiée en Indonésie. Cette découverte porte à huit le nombre d'espèces d'hominidés connues, « Homo sapiens » inclus

Proches parents de l'être humain, les grands singes se distinguent des autres primates par une absence de queue et un cerveau volumineux comparé à leur taille. On en dénombre six espèces. Quatre africaines – le chimpanzé, le bonobo, les gorilles de l'Est et de l'Ouest – et deux autres du Sud-Est asiatique – l'orang-outan de Sumatra (*Pongo abelii*) et l'orang-outan de Bornéo (*Pongo pygmaeus*). Une équipe internationale bouleverse cette taxinomie établie voici une vingtaine d'années. Dans la revue *Current Biology*, Michael Krützen de l'université de Zurich (Suisse) et ses collègues affirment avoir identifié dans la région de Batang Toru, dans le nord de l'île de Sumatra (Indonésie), une troisième espèce d'orang-outan. Baptisée *Pongo tapanuliensis*, elle se différencierait des deux autres par l'anatomie, les caractéristiques génétiques et le comportement.

La découverte en 2017 d'un animal aussi emblématique qu'un grand singe peut paraître surprenante. Elle s'explique, raconte Michael Krützen, « par la taille réduite de la population concernée ». Occupant, à 850 mètres d'altitude en moyenne, un territoire fragmenté de 1000 km² de forêt tropicale primaire ou exploitée, les orangs-outans de Batang Toru ne seraient, confirme le docteur Matt Nowak, que « 800 individus ». « Ils vivent séparés des autres groupes, installés plus au nord, par 100 km de lacs, de collines et de montagnes et forment une colonie dont la présence, quoique signalée dès les années 1930, n'a été attestée qu'en 1997 par l'Australien Erik Meijaard, signataire de notre article. »

L'installation d'une station d'étude du Sumatran Orangutan Conservation Programme dans la région datant seulement de 2006, les chercheurs n'ont eu l'occasion d'observer sérieusement ces animaux qu'assez récemment. Avec leur pelage crépu couleur cannelle, leurs femelles barbues, leurs mâles dominants fortement moustachus, leurs visages en forme de « disques » plats et leurs cris « longue distance » particuliers, ceux-ci leur ont tout



Le « *Pongo tapanuliensis* » vit sur l'île de Sumatra. Sa population ne se composerait que de 800 individus. MAXIME ALIAGA

de suite paru différents des autres orangs-outans. Mais comment en être sûr ? L'examen du squelette d'un mâle adulte, tué en 2013, livra une première piste aux scientifiques. « Ils ont comparé la mâchoire et les dents de ce spécimen à celles de 33 autres orangs-outans de Sumatra, de Bornéo et d'une sous-espèce éteinte dont les restes étaient conservés dans les collections, et ont démontré de façon convaincante l'existence de traits morphologiques propres à ce grand singe », explique Emmanuelle Pouydebat, directrice de recherche CNRS au Muséum national d'histoire naturelle (MNHN).

Risques de consanguinité
Pouvait-on, pour autant, parler d'une nouvelle espèce ? Oui, grâce à la génétique. En séquençant le génome de 37 orangs-outans, dont deux nés à Batang Toru, issus des principales zones de peuplement de Sumatra et de Bornéo, ces biologistes ont proposé un scénario de l'histoire évolutive de ce genre d'hominidés prenant en compte non plus

deux, mais trois espèces différentes. A les croire, *Pongo tapanuliensis* appartiendrait – tout comme *Pongo abelii* et *Pongo pygmaeus*, dont il se serait séparé il y a respectivement 3,8 millions et 674 000 années – à une lignée très ancienne de la première population d'orang-outans à avoir atteint, par Sumatra, les îles de la Sonde depuis le continent asiatique. Les échanges génétiques que ce groupe a longtemps entretenus avec ses cousins *P. abelii* nordiques auraient complètement cessé voici 10 000 ou 20 000 ans. L'isolant totalement au point que l'équipe s'inquiète des risques de consanguinité.

« Sur le plan génétique, il s'agit d'une étude sérieuse. Le fait que la description de ce *Pongo tapanuliensis* s'appuie sur l'examen d'un seul individu n'a rien d'exceptionnel. Une espèce éteinte du genre *Homo*, comme l'homme de Denisova, identifiée en 2010, ne nous est connue que par quelques fragments de son squelette. Tout dépend de ce que l'on appelle une espèce. Mais, à partir du moment

où l'on distinguait déjà, parmi les orangs-outans, ceux de Sumatra et ceux de Bornéo, qualifier de cette façon les grands singes de Batang Toru paraît raisonnable », estime Evelyne Heyer, professeure d'anthropologie génétique au MNHN.

« La découverte de cette nouvelle espèce constitue un défi en termes de conservation, juge pour sa part la primatologue Sabrina Krief qui, travaillant au sein de la même institution, a récemment démontré en Ouganda que l'exposition à des pesticides pouvait entraîner des malformations chez les chimpanzés sauvages. Les orangs-outans de Sumatra et de Bornéo, dont les populations sont estimées à respectivement 14 600 et 104 700 individus, sont déjà considérés comme étant « en danger critique ». Que dire alors des 800 *Pongo tapanuliensis* dont les auteurs de l'article nous apprennent qu'ils vivent sur un habitat forestier menacé par un projet d'installation hydroélectrique ? ■

VAHÉ TER MINASSIAN

Pêche au plastique en région polaire

BIOLOGIE - Une étude canadienne analyse les microdébris de plastique qui polluent les océans Arctique et Atlantique Nord, territoires pour lesquels les données sont rares

MONTRÉAL - correspondance

Sur un côté du Zodiac, Justine Ammendolia fixe un morceau de bois dépassant de deux mètres. Elle y attache son attirail de « pêche au plastique » à l'aide d'une corde. Pendant trente minutes, l'embarcation longera à vitesse réduite la côte du Labrador, elle-même tenant son drôle de chalut à distance du Zodiac à l'aide d'une rame. L'eau qui passe à travers un simple cadre de bois muni d'un filet à mailles de 300 micromètres de large est brassée comme dans une machine à laver et ressort, filtrée, par un manchon.

En fin d'opération, la jeune biologiste de l'université Memorial (Terre-Neuve) retire de l'échantillonneur quelques millimètres cubes de « matière » qu'elle enferme dans une éprouvette. Depuis le début de l'été, M^{me} Ammen-

dolia est à sa 35^e sortie en mer, de l'île de Sable (nord-est du Canada) au nord du cercle arctique (Nunavut et côte est du Groenland), en passant par Saint-Pierre-et-Miquelon et la côte du Labrador. « Il y a beaucoup d'études sur la pollution par les plastiques dans les océans, constate-t-elle, mais quasiment aucune sur leur présence à des latitudes nordiques, en Arctique et dans la mer du Labrador. »

Science citoyenne
Curieusement, c'est à bord d'un bateau de croisière qu'elle mène sa recherche. Sur l'*Ocean-Endeavour*, navire affrété par la compagnie Adventure Canada, elle est « scientifique en résidence », bénéficiaire d'un programme de jeunes explorateurs que le croisiériste a créé pour soutenir des projets en rapport avec ses valeurs d'écotourisme et de vulgarisation scienti-

fique. Partager ses connaissances en donnant une conférence sur la pollution par les plastiques est un volet qui la passionne.

Techniquement, M^{me} Ammendolia utilise un modèle original d'échantillonnage de débris aquatiques développé par son laboratoire spécialisé dans la « science citoyenne ». Plutôt que d'acheter à prix d'or (4 000 dollars canadiens) un modèle industriel de chalut de surface, le Civic Laboratory for Environmental Action Research (Clear) en a conçu un pour moins de 500 dollars. L'idée du Low-Tech Aquatic Debris Instrument (LADI) est de permettre à des ONG ou à de simples citoyens de prélever des échantillons de plastique dans l'eau à des fins d'analyse. « Même pour les chercheurs, ça marche très bien », dit celle qui l'utilise pour la première fois cette année. De retour au laboratoire de Saint-Jean

à Terre-Neuve, Justine Ammendolia procédera à l'analyse des échantillons collectés. « 93 % des plastiques provenant de l'océan ne sont pas plus gros qu'un grain de riz », note-t-elle. La plupart sont des microfibrilles ou microplastiques (de moins de 5 mm de long).

A ce stade, « je suis comme une détective » qui trouve des indices ou des parties d'un corps et tente de reconstituer un puzzle. Il y a peu de chances de trouver l'origine exacte de ces microplastiques, avoue-t-elle, mais déterminer l'existence et la quantité de ces débris, de même que s'ils proviennent de l'industrie de la pêche locale ou de sacs en plastique venus d'ailleurs, sera déjà une bonne avancée, dans un domaine et une région du monde où les données scientifiques manquent encore cruellement. ■

ANNE PÉLOUAS

TÉLESCOPE

GYNÉCOLOGIE

Plus de troubles mentaux avec le syndrome des ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques touche de 5% à 10% des femmes dans le monde. Lié à des taux d'hormone masculine trop élevés, il entraîne une moindre fertilité, un excès de poils faciaux et corporels et de l'acné. Une équipe de l'université de Cardiff (Royaume-Uni) a présenté une étude, lundi 6 novembre lors du congrès de la Société d'endocrinologie britannique, montrant une plus grande fréquence des troubles mentaux (dépression, anxiété, troubles bipolaires), de 20% à 40% plus élevée chez les femmes souffrant de cette maladie. Leurs enfants présentent également un risque plus élevé de troubles de l'attention avec hyperactivité (de 34% à 66% supérieur) et de ceux du spectre de l'autisme (de 54% à 76% supérieur).

> T. Beri et al., congrès de la Society for Endocrinology.

ASTRONOMIE

Anneau de poussière autour de Proxima du Centaure



Depuis août 2016, on sait que l'étoile la plus proche de nous, Proxima du Centaure (à 4,2 années-lumière), n'est pas seule : une planète orbite autour d'elle. Mais ce n'est pas tout. Des astronomes utilisant le radiotélescope ALMA de l'Observatoire européen austral viennent en effet de repérer une ceinture de poussière, pesant l'équivalent de 0,01 fois la Terre, autour de l'étoile à des distances entre 1 et 4 fois la distance Terre-Soleil. Cet anneau à la température de -230°C, évoquant la ceinture de Kuiper de notre système solaire, renforce l'idée qu'il pourrait y avoir d'autres planètes encore à trouver autour de cette étoile. Les astronomes veulent aussi confirmer la présence d'une seconde ceinture plus éloignée du centre, dont ils ont repéré de probables indices. (PHOTO: ESO/M. KORNMESSER)

> Anglada et al., « The Astrophysical Journal Letters », à paraître.

INFECTIOLOGIE

Premier traitement oral pour la maladie du sommeil

Toujours mortelle sans traitement, la maladie du sommeil fait 7000 nouveaux cas par an en Afrique, dont 70% en République démocratique du Congo. Due à un parasite, le trypanosome, transmis par la piqûre de la mouche tsé-tsé, elle relève jusqu'ici d'une hospitalisation avec traitement combinant un médicament en intraveineux et un autre par voie orale. L'ONG à but non lucratif DNDI (Drugs for Neglected Diseases Initiative) a travaillé sur une molécule propriété de Sanofi, le fexinidazole, dont le développement avait été interrompu. Pris par voie orale et utilisable hors de l'hôpital, le fexinidazole s'est révélé quasiment aussi efficace (91% contre 97%) que le traitement de référence.

> Kande Betu Ku Mesu V. et al., « The Lancet », en ligne le 5 novembre.

11%

C'est le pourcentage de sous-estimation de l'amincissement de la glace saisonnière arctique, mesurée par les radars des satellites de l'Agence spatiale européenne CryoSat-2, selon une étude de l'université de Calgary (Canada). Plus précisément, cette sous-estimation concerne la glace de plus de 95 centimètres d'épaisseur. Le taux est de 25% pour celle de 70 centimètres. Cette glace pourrait donc fondre plus tôt que prévu jusqu'alors. Selon ses auteurs, le sel de la couche d'eau de mer recouvrant la glace hivernale est absorbé par la neige, ce qui modifie l'absorption des ondes radars utilisées pour mesurer son épaisseur. En tenant compte de ce facteur, on obtient des données plus fiables, soulignent les chercheurs, relevant que la salinité a un effet négligeable pour la glace permanente. > Nandan et al., « Geophysical Research Letters », 24 octobre 2017.

LAURÉATS 2017
PRIX COUPS D'ÉLAN POUR LA RECHERCHE FRANÇAISE



VALÉRIE CASTELLANI

Comprendre la formation du système nerveux et ses altérations
dans les cancers pédiatriques
INSTITUT NEUROMYOGÈNE - LYON



AXEL INNIS

Contrôler le développement des bactéries et leur fonctionnement
pour lutter contre l'antibiorésistance
INSTITUT EUROPÉEN DE CHIMIE ET BIOLOGIE - BORDEAUX



MARCELO NOLLMANN

Étudier l'architecture des chromosomes
CENTRE DE BIOCHIMIE STRUCTURALE - MONTPELLIER



TERENCE STRICK

Explorer la réparation moléculaire de l'ADN
INSTITUT DE BIOLOGIE DE L'ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE - PARIS

théra • Photo : © C. ACKER pour CAPA

CES CHERCHEURS MISENT SUR LES FORCES DU VIVANT

LA FONDATION BETTENCOURT SCHUELLER CULTIVE LEURS TALENTS
POUR CONTRIBUER AU RAYONNEMENT DE LA RECHERCHE FRANÇAISE
ET À L'AMÉLIORATION DE LA SANTÉ HUMAINE.

Les Prix Coups d'élan pour la recherche française sont attribués chaque année, depuis 2000, à quatre laboratoires publics de recherche biomédicale (CNRS et Inserm).

Les dotations sont destinées à améliorer les infrastructures et les conditions de travail des chercheurs.

La Fondation Bettencourt Schueller accompagne les chercheurs en sciences du vivant aux moments clés de leur carrière à travers des prix scientifiques et des dons.

Depuis 1990, 391 prix ont été décernés et plus de 5 000 chercheurs encouragés. Son action se déploie également dans les arts et la solidarité.



FONDATION
BETTENCOURT
SCHUELLER

RECONNUE D'UTILITÉ PUBLIQUE DEPUIS 1987

www.fondationbs.org

LAURÉATE 2017
PRIX LILIANE BETTENCOURT POUR LES SCIENCES DU VIVANT



DÉBORAH BOURC'HIS

Décrypter les mécanismes de contrôle épigénétique de la reproduction
INSTITUT CURIE - PARIS

théra • Photo : © C. ACKER pour CAPA

CETTE CHERCHEUSE MISE SUR LES FORCES DU VIVANT

LA FONDATION BETTENCOURT SCHUELLER CULTIVE SON TALENT
POUR CONTRIBUER AU RAYONNEMENT DE LA RECHERCHE FRANÇAISE
ET À L'AMÉLIORATION DE LA SANTÉ HUMAINE.

Le Prix Liliane Bettencourt pour les sciences du vivant est décerné chaque année, depuis 1997, à un chercheur européen de moins de 45 ans reconnu par la communauté scientifique pour la qualité de ses publications internationales, les perspectives prometteuses de son projet et ses qualités humaines lui permettant de mobiliser une équipe complète.

La Fondation Bettencourt Schueller accompagne les chercheurs en sciences du vivant aux moments clés de leur carrière à travers des prix scientifiques et des dons.

Depuis 1990, 391 prix ont été décernés et plus de 5 000 chercheurs encouragés. Son action se déploie également dans les arts et la solidarité.



FONDATION
BETTENCOURT
SCHUELLER

RECONNUE D'UTILITÉ PUBLIQUE DEPUIS 1987

www.fondationbs.org

Cri d'alarme des spécialistes de la douleur

► SUITE DE LA PREMIÈRE PAGE

A la différence des douleurs aiguës, les douleurs chroniques durent depuis plus de trois mois et sont souvent accompagnées d'une altération de l'état général. Ce sont des douleurs musculaires, articulaires, neuropathiques (associées à des atteintes des nerfs). Ce « mal du siècle » a inspiré de nombreux écrivains, eux-mêmes confrontés à ce mal. L'œuvre de Baudelaire en est un théâtre où se mêlent ressentis physique et moral. Montaigne en décrit « l'intolérable de sa durée, le désespoir et la révolte lorsqu'elle est méconnue et mal traitée », soulignent Patrice Queneau et Gérard Ostermann dans *Soulager la douleur* (Odile Jacob, 1998). Bien avant, les philosophes s'y sont eux aussi intéressés de près, tels Epicure et les stoïciens.

Au total, « 70 % des patients douloureux chroniques ne reçoivent pas les soins appropriés », pointe le Livre blanc. « Nos patients sont la plupart du temps en échec thérapeutique répété, ont cinq ans de douleur en moyenne, et des parcours de vie parfois lourds et compliqués », décrit Nadine Attal. « Chacun construit sa propre histoire de la douleur, selon sa génétique, ce qu'il a vécu dans l'enfance, etc. », explique Claire Vulser, responsable du CETD de l'hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP, AP-HP).

Des outils de mesure

Pas simple de mesurer la douleur. Il est donc nécessaire de disposer d'outils, telle la réglette, pour noter de 1 à 10, ou l'échelle des visages (contant, pas content), notamment pour les personnes qui ont du mal à parler, comme les enfants ou les personnes âgées. « Ressentez-vous des brûlures, des décharges électriques ? », telles sont des questions issues du DN4 (« Douleurs neuropathiques en 4 questions »), publié en 2005 par Didier Bouhassira – médecin et chercheur Inserm au CETD d'Ambroise-Paré – et son équipe. Un questionnaire traduit dans plus de 80 langues. Des outils d'intelligence artificielle commencent à voir le jour. Les chercheurs de l'université de Cambridge ont ainsi présenté en juin un algorithme qui lit les expressions faciales (yeux, bouche...) du mouton et évalue son taux de douleur. Des outils qui pourraient être utilisés chez l'homme.

Pour appréhender la douleur, « les mots ont un sens et peuvent même orienter le diagnostic », explique Nadine Attal. Ainsi une personne

« étiquetée » migraineuse depuis longtemps souffrait en réalité d'une raideur du rachis : elle avait fait une chute de cheval à l'adolescence, décrit le docteur Vulser. Il est donc important d'écouter, d'autant plus que beaucoup se sont entendu dire auparavant : « Mais où avez-vous mal, vraiment ? » ou encore « C'est sans doute dans la tête ».

Dans tous les cas, le patient est acteur. « Je ne vous crois plus », dit Bernard en arrivant au CETD de l'hôpital Ambroise-Paré. Il prend de nombreux médicaments, mais a beaucoup d'effets indésirables, comme de violentes démangeaisons. Son corps semble à saturation. Cet homme ressent des douleurs neuropathiques à la suite d'un AVC il y a quatre ans, qui a également laissé quelques séquelles cognitives. « Entre 7 % et 8 % des AVC provoquent des douleurs chroniques, liées à des lésions du système nerveux central, qui sont compliquées à traiter », constate Nadine Attal. Il est essentiel de beaucoup expliquer. Des programmes d'éducation thérapeutique sont proposés, notamment par des associations de patients. « Le malade doit comprendre les soins, il faut lui redonner confiance, l'aider à rester dans l'emploi autant que faire se peut », explique Carole Robert, présidente de Fibromyalgie France et signataire du Livre blanc.

Expérience désagréable, toute douleur physique a forcément un impact psychologique... et la réciproque est vraie. « Quand les troubles de l'humeur sont très installés, les traitements médicamenteux antalgiques ne suffisent pas », souligne Véronique Barfety-Servignat, psychologue à la consultation douleur et rhumatologie du CHRU de Lille et secrétaire générale de la SFETD. Les douleurs chroniques sont fréquemment intriquées avec des situations de deuil, de séparation ou encore de vécu traumatique (divorce, licenciement, retraite, décès, abus sexuel...). « Alors qu'une douleur persistante qui ne serait pas correctement prise en charge peut provoquer par la suite un tableau dépressif, par épuisement notamment, et majorer le vécu douloureux, une maladie dépressive de prime abord peut s'exprimer aussi sur le mode douloureux », affirment Antoine Bioy, professeur de psychologie clinique (université Paris-VIII), et Véronique Barfety-Servignat.

La douleur a également des répercussions sur la vie sociale, professionnelle, et entraîne souvent un repli, ce qui nécessite un suivi au long cours. Or « l'accès est de plus en plus compliqué du fait de l'engorgement des centres médico-psycho-

logiques, de la réalité financière des prises en charge en libéral et du manque de sensibilisation et de formation à la question de la douleur », regrettent ces deux professionnels.

Médicaments hors la loi

Quand les patients arrivent dans les CETD, « les possibilités thérapeutiques médicamenteuses sont restreintes. Les patients ont déjà essayé de nombreux traitements, parfois même difficiles à arrêter pour les antalgiques opioïdes », explique le professeur Nicolas Authier, chef du service du Centre de la douleur et de pharmacologie médicale du CHU de Clermont-Ferrand (Puy-de-Dôme). « L'arsenal médicamenteux est réduit, et les médicaments sont souvent très mal supportés », constate Serge Perrot. Comment alors prendre en charge la douleur ? A

côté des antalgiques « conventionnels », classés par l'OMS en non-opioïdes (paracétamol...) et opioïdes (codéine, morphine...), on trouve les antalgiques « adjuvants » (antidépresseurs, antiépileptiques...). De nombreux médicaments sont donc utilisés hors autorisation de mise sur le marché (AMM). « Actuellement, les caisses d'assurance-maladie redressent des centres de douleur pour utilisation de médicaments hors AMM, par exemple la kétamine, pour le péri-opératoire. Le Versatis (patch qui coûte environ 85 euros), indiqué pour des douleurs neuropathiques après un zona, est très largement utilisé hors AMM, car il peut bien marcher pour des douleurs postopératoires », explique Serge Perrot. Certes, il peut y avoir des abus, mais cela peut être le seul recours dans certains cas. Dans ma pratique, je suis à 80 % hors AMM », poursuit-il.



Stimulation magnétique transcrânienne à l'hôpital Ambroise-Paré de Boulogne-Billancourt (Hauts-de-Seine). PATRICK DELAPIERRE/INSERM

UNE MULTIPLICATION DES OVERDOSES AUX OPIOÏDES

Si l'épidémie de dépendance aux opioïdes qui sévit en Amérique du Nord (64 000 décès par overdose aux États-Unis en 2016) n'a pas atteint la France, les chiffres n'en demeurent pas moins préoccupants. Entre 2012 et 2015, 12 076 patients au total ont été hospitalisés plus de 24 heures pour overdose aux opioïdes (hors suicide), selon des données récentes du Programme de médicalisation des systèmes d'information, dévoile le professeur Nicolas Authier, chef du service de pharmacologie médicale du CHU de Clermont-Ferrand (Puy-de-Dôme). Le nombre de décès est passé de 1,3 par million d'habitants en 2000 à 3,4 par million en 2014. Et ces chiffres sont sous-estimés.

Qui sont ces patients ? « 40 % de ces hospitalisations sur cette

période concernaient plutôt des femmes, d'âge médian de 62 ans, sans diagnostic de cancer, sans addiction identifiée ni traitée, ni chirurgie récente, et bénéficiant très souvent (70 % des cas) de délivrances d'antalgiques opioïdes dans les trois mois précédant l'overdose. Cela nous préoccupe, constate Nicolas Authier. Dans une situation possible de douleur non cancéreuse, cela évoque des problématiques de mauvais usage de ces traitements, soit en automédication (armoire à pharmacie familiale), soit sur prescription. La finalité est parfois différente de la douleur (anxiété, sommeil, moral...), avec un risque d'accoutumance, voire de véritable addiction », poursuit le spécialiste. On est loin du profil classique de l'usager de drogues.

Les prescriptions d'opioïdes forts ont explosé. En 2015, plus de

66 % de Français ont bénéficié d'au moins une ordonnance d'un médicament antalgique – les plus utilisés en France – et, pour 17,1 % de la population, d'un antalgique opioïde, soit plus que pour les benzodiazépines (13 %), selon les données de l'Observatoire français des médicaments antalgiques (OFMA).

Les antalgiques opioïdes sont répartis entre ceux dits « faibles » (comme la codéine, le tramadol et la poudre d'opium) ou dits « forts » (comme l'oxycodone, la morphine et le fentanyl). Le fentanyl est cent fois plus puissant que la morphine et cinquante fois plus que l'héroïne. Le nombre de patients traités par ordonnances d'antalgiques opioïdes forts a bondi de 74 % entre 2004 et 2015 : un demi-million de Français sont concernés.

Ces données préoccupent les autorités sanitaires et notamment l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), qui exerce une surveillance active de ces médicaments. Ce n'est pas forcément suffisant. D'où la démarche de l'OFMA, qui s'est constitué à partir de l'équipe Inserm 1107 Neuro-Dol de l'université Clermont-Auvergne et du CHU de Clermont-Ferrand. Son site Web sera lancé lors du congrès de la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) du 16 au 18 novembre (Ofma.fr).

Risque « évitable »

A l'aide des bases de données de santé et de celles du Web (réseaux sociaux, forums...), l'OFMA s'attache à la détection des signaux faibles de mésusage. « L'observatoire est en quête de financements

qui doivent lui permettre de rester indépendant des laboratoires pharmaceutiques », rappelle Nicolas Authier, qui insiste : « Le risque de mésusage et d'overdoses est évitable. On peut anticiper un problème de santé publique majeur, il faut réellement se mobiliser. » Cela, tout en « s'assurant de préserver un accès large aux antalgiques opioïdes pour les patients qui doivent en bénéficier ». La démarche n'est pas de restreindre mais de sécuriser. Si ces molécules sont efficaces pour certains patients, notamment les douleurs liées au cancer, les opiacés forts sont souvent utilisés de façon inappropriée dans des douleurs chroniques non cancéreuses et notamment pour les céphalées migraineuses, la fibromyalgie... « On voit trop souvent des patients arriver sous patch de fentanyl depuis des

années, par exemple, et dont la douleur n'est pas soulagée, mais qui sont complètement toxicos », constate un spécialiste.

L'objectif est donc de renforcer la diffusion des règles de bon usage des opioïdes auprès des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, dentistes, infirmiers), mais aussi auprès des malades, notamment à travers les associations de patients, en responsabilisant sur l'automédication familiale. Pour Nicolas Authier, il faut aussi envisager, comme aux États-Unis, de prescrire aux personnes qui souffrent et sont traitées par un antalgique opioïde un kit de naloxone (antidote de l'overdose aux opioïdes) pour lequel une autorisation de mise sur le marché vient d'être accordée en France. ■



« EN TERMES DE TRAITEMENTS, L'INNOVATION FAIT DÉFAUT »

Le pharmacologue Alain Eschalié, qui dirigeait l'unité Inserm Neuro-Dol, préside l'Institut Analgesia (pôle de recherche public-privé à Clermont-Ferrand). Il vient de remettre un rapport à l'Académie de médecine sur la recherche sur la douleur en France.

Comment définir le mécanisme de la douleur ?

Il y a d'abord un phénomène physiologique. Lorsqu'une main se pose sur une plaque chauffante, il se produit un signal qui conduit au retrait de la main. Le mécanisme en jeu s'appelle la nociception, qui désigne les modalités mises en place par notre organisme pour nous défendre face à des stimuli susceptibles d'altérer l'intégrité de notre organisme, par exemple une chaleur intense. Le message nerveux, qui agit comme un mécanisme de défense, provoque la sensation de douleur, par le biais de récepteurs, qui sont musculo-squelettiques, viscéraux, ou cutanés (dans le cas de la brûlure). A partir de ces récepteurs, le message va vers la moelle par le biais des nerfs sensitifs, puis remonte vers le cerveau. Des altérations peuvent perturber ce système physiologique, par exemple à la suite d'un traumatisme qui induit une lésion tissulaire, et des douleurs peuvent s'installer.

Mais ce n'est pas aussi simple ?

Non, en effet, la douleur n'est pas que le résultat de la mobilisation de ce circuit « électrique », fut-il perturbé, qui va jusqu'au cerveau. Le vécu douloureux dépend aussi de l'environnement émotionnel, affectif, etc. D'autres parties du cerveau sont impliquées. De nombreux mécanismes neurochimiques interviennent. Le circuit de transmission de l'influx nerveux issu des récepteurs périphériques qui captent les stimuli potentiellement douloureux est en permanence modulé. Cette modulation physiologique est perturbée lors de douleurs. La plasticité du système nerveux aboutit à des changements fonctionnels qui régulent différemment le message et participent à la douleur. Ces mécanismes neuronaux sont complexes, la recherche fondamentale a permis de mieux les connaître. Elle a permis, aussi, de comprendre que d'autres cellules que les seuls neurones étaient impliquées, comme les cellules gliales [sorte de « colle » autour des neurones] du système nerveux central ou certaines cellules immunitaires.

Où en est la recherche sur la douleur ?

En termes de recherche, la France est bien placée, avec une trentaine d'équipes Inserm, CNRS, etc. Mais en termes de progrès de la thérapeutique médicamenteuse, le constat est celui d'une innovation insuffisante. Les produits de référence sont anciens : la morphine, l'aspirine ou le paracétamol ont été synthétisés au XIX^e siècle et beaucoup d'antalgiques ont été découverts par le fait de l'empirisme ou du hasard. De plus, des molécules ont été efficaces chez l'animal mais pas chez l'homme. Des pistes, issues de la recherche fondamentale, sont néanmoins intéressantes pour de potentiels nouveaux médicaments. Ils agissent sur un système qui s'appelle le *Nerve Growth Factor* et a eu des effets positifs sur l'arthrose, mais des effets indésirables ont un temps stoppé les recherches. Mon équipe Inserm à Clermont-Ferrand a montré que les effets indésirables de la morphine (constipation, nausées, vomissements, dépendance) et son effet antalgique pouvaient être découplés et impliquer des voies biologiques différentes. En activant uniquement la voie associée à l'effet antalgique, les chercheurs tentent de développer un antalgique aussi puissant, mais sans ses effets indésirables. C'est le Graal de tout pharmacologue.

Qu'en est-il des travaux sur les canaux ioniques ?

D'autres travaux portent en effet sur des molécules qui ciblent des canaux ioniques, comme les canaux sodiques, qui transmettent les messages de la douleur. On a remarqué une perte de fonction de ces canaux chez les personnes génétiquement insensibles à la douleur. Les laboratoires pharmaceutiques travaillent à des molécules pour bloquer ces récepteurs. Dans tous les cas, nous considérons que les recherches, y compris fondamentales, doivent s'inspirer plus du patient. Elles peuvent concerner la caractérisation des patients pour mieux connaître leurs troubles douloureux, mais aussi les médicaments actifs chez eux pour en améliorer le rapport bénéfice/risque en identifiant leur mécanisme d'action. C'est ce que nous faisons avec la morphine. Cela peut concerner aussi le paracétamol ou les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, de type Prozac. Ces produits ne fonctionnent pas pour les douleurs neuropathiques alors que d'autres types d'antidépresseurs fonctionnent mieux, mais ont des effets indésirables plus gênants. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR P. SA.

La SFETD travaille sur un guide de bonnes pratiques. Didier Bouhassira regrette, quant à lui, qu'« il existe plusieurs molécules, disponibles en Europe, auxquelles on n'a pas accès, telles que le cannabis thérapeutique. On commence à se poser des questions sur des pertes d'opportunités de guérison », constate le spécialiste. Les avis sont divergents sur cette question.

Plus fréquemment, des approches complémentaires sont proposées, comme les thérapies cognitivo-comportementales (TCC), dont la thérapie d'acceptation et d'engagement (ACT), qui vise à délocaliser l'attention, ou encore la méditation de pleine conscience. « Le patient peut de nouveau se reconnecter avec les zones non douloureuses de son corps [...]. La pratique méditative, en diminuant l'anticipation liée à la douleur, permet d'alléger le ressenti négatif associé à la perception douloureuse », écrit la néphrologue Corinne Isnard Bagnis dans *La Méditation de pleine conscience* (Que sais-je ? 125 pages, 9 euros). D'autres approches comme l'hypnose, l'acupuncture, la kinésithérapie, peuvent également être utiles, car elles aussi délocalisent l'attention. « Ces techniques apportent beaucoup au patient, qui n'a pas forcément moins mal, mais le vit différemment, et appréhende mieux son traitement », dit Claire Vulser. De même, de nombreux travaux ont montré que l'activité physique avait des effets positifs sur la douleur. « Le corps sécrète des endorphines, substances anti-inflammatoires qui vont améliorer le fonctionnement des muscles », souligne Serge Perrot dans *La douleur, je m'en sors* (In Press, collection « Questions de patients », 123 pages, 9,50 euros).

« Beaucoup de travaux visent à personnaliser le traitement de la douleur pour savoir quels types de patients répondent à un traitement donné », explique Didier Bouhassira. Des recherches sont en cours sur les approches non médicamenteuses, notamment la stimulation magnétique transcrânienne, utilisée contre des douleurs résistantes aux traitements conventionnels. Non invasive, cette technique, dénuée d'effets indésirables, est utilisée en routine au sein de l'AP-HP depuis 2014. Il a déjà été montré que cette approche permettait d'obtenir un effet antalgique, durable sur plusieurs mois, chez des patientes atteintes de fibromyalgie. Appelée Transnep, une vaste étude clinique est en cours dans quatre centres (Boulogne-Billancourt, Créteil, Nantes et

« NOS PATIENTS SONT LA PLUPART DU TEMPS EN ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE RÉPÉTÉ, ONT CINQ ANS DE DOULEUR EN MOYENNE, ET DES PARCOURS DE VIE PARFOIS LOURDS »

NADINE ATTAL
RESPONSABLE DU CENTRE
D'ÉVALUATION ET DE TRAITEMENT DE LA
DOULEUR DE L'HÔPITAL AMBROISE-PARÉ
À BOULOGNE-BILLANCOURT
(HAUTS-DE-SEINE)

Saint-Etienne) pour traiter les douleurs neuropathiques. Les premiers résultats sont attendus fin 2017, précise le professeur Bouhassira.

En faire une discipline à part entière

En revanche, certains patients ne s'en sortent pas et gardent des douleurs sévères pendant des années. D'autres douleurs très complexes, comme en phase terminale de cancer ou lors de drépanocytose, peuvent être plus difficiles à traiter. Mais l'état de la plupart des malades adressés aux CETD s'améliore. A l'image de Maria, qui souffre depuis cinq ans d'amylose, une pathologie rare caractérisée par des dépôts inhabituels de protéines (substance amyloïde) dans les tissus, entre les cellules. Outre une cardiopathie, l'amylose a provoqué chez elle des douleurs neuropathiques dans la jambe gauche, décrites comme des fulgurances, des décharges électriques, qui étaient « abominables ». Dans son cas, des patchs de capsaïcine à haute concentration, une substance dérivée du piment, ont permis de la soulager. « Pendant deux mois, j'ai oublié que les douleurs existaient », raconte cette femme élégante de 65 ans.

La douleur a longtemps souffert d'une image défavorable au sein même du corps médical. Pourtant, il y a eu une vraie impulsion politique dans les années 1990 avec trois plans douleur, dont celui de Bernard Kouchner et sa loi de 2002. Mais depuis 2012, plus de plans ni de programmes, même si la nécessité de prendre en charge la douleur est inscrite dans l'article 1^{er} de la loi de santé de 2016.

C'est un véritable cri d'alarme qui est lancé par la SFETD, qui tient son congrès du 16 au 18 novembre. Associée à une augmentation de la mortalité et un facteur de risques dans toutes les maladies, la douleur doit être reconnue comme une pathologie à part entière, selon les 60 auteurs du Livre blanc. Ils ont formulé plusieurs propositions. Outre la consolidation des CETD, faire de la médecine de la douleur une discipline universitaire – moins de 20 heures sont aujourd'hui consacrées à la douleur dans les études de médecine – et une spécialité médicale. « Les infirmières ont développé une vraie expertise dans les structures douleur, avec une consultation spécifique, mais cela n'apparaît nulle part. Je peux changer de service d'un jour à l'autre », constate Christine Berlemont, infirmière au CETD de l'hôpital Kremlin-Bicêtre. Si certains centres disposent aussi d'une équipe mobile qui va au chevet des patients, dans les petits établissements, les équipes douleur sont souvent mutualisées avec les soins palliatifs. L'ensemble de ces structures tiennent souvent grâce à des médecins motivés.

Au-delà des centres, qui ne s'occupent que de 3 % des patients douloureux chroniques, « la prise en charge de la douleur dans les Ehpad [établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes] est un véritable scandale, alors même que 50 % de la population âgée a des douleurs », lance Serge Perrot. De même, en psychiatrie, « les personnes schizo-phrènes, autistes, n'auraient pas de douleurs... ». De plus en plus de patients consultent pour des douleurs postopératoires, qui touchent de 10 % à 50 % des opérés, selon le type de chirurgie. Fait préoccupant : dans le cancer, une étude européenne a montré qu'un malade sur trois ne reçoit pas de traitement antalgique adapté à l'intensité de sa douleur, des résultats qui ne s'améliorent pas depuis vingt ans, note le Livre blanc.

Le traitement de la douleur chronique est en outre un défi économique et social, car celle-ci induit une forte consommation de soins et un important absentéisme professionnel. Près de la moitié des patients douloureux sont concernés par des arrêts de travail de longue durée. Une meilleure prise en charge multidisciplinaire, avec plus de moyens humains, permettrait sans doute de faire des économies. ■

PASCALE SANTI

LE LIVRE

Dialogue autour
d'un trou noir

Un échange fictif entre deux curieux fait découvrir de manière pédagogique et efficace cet objet cosmique fascinant

Commençons par un mea culpa. Trop souvent, les trous noirs ont été décrits comme des supers-gloutons, absorbant tout autour d'eux. Mais c'est en grande partie faux, car ce qui, sous l'effet de la gravité, tourne autour d'un corps continuera de tourner même si ce corps se transforme en trou noir... Il n'est pas même besoin d'invoquer la relativité générale pour cela ni d'ailleurs, explique l'astrophysicien Aurélien Barrau, pour décrire que rien ne peut sortir d'un trou noir. Un petit raisonnement de mécanique classique suffit. Telles sont deux informations, parmi des dizaines, que le lecteur découvrira dans ce livre d'initiation aux mystères de ces objets cosmiques fascinants que sont les trous noirs.

La progression est lente, très pédagogique et efficace, grâce à une forme originale. L'auteur imagine un dialogue entre deux curieux aux prénoms improbables, Hécate et Hélogabale, dont on saisira le sens rapidement. Leurs réflexions communes, souvent entrecoupées de tirades ironiques sur l'actualité, font progresser le lecteur sur le chemin de la connaissance non seulement des trous noirs mais aussi des théories physiques de Newton, Einstein, voire des cordes ou de la gravité quantique à boucles. Il est même dommage qu'à ne pas vouloir se disperser, l'auteur ne déploie pas sa technique pédagogique pour livrer un peu plus de substance au lecteur sur ces concepts, trop rapidement évoqués.

Paradoxes non résolus

Sans équation, mais avec des schémas simples, on découvre quelques paradoxes des trous noirs, dont certains ne sont toujours pas résolus, comme le fait de savoir où passe l'information lorsque de la matière tombe dedans (ça arrive!). Les expériences de pensée qui obligent le lecteur à s'approcher d'un trou noir sont toujours efficaces pour saisir les subtilités optiques ou mécaniques de ces géants cosmiques. Comme cette transformation du corps en crêpe ou en spaghetti, selon le point de vue de l'observateur, au franchissement de la frontière du trou noir.

Sur le fond, rien de vraiment nouveau, bien sûr, sur ce terrain déjà pas mal labouré par la vulgarisation scientifique. L'ensemble est assez proche, par exemple, d'un des derniers livres de Stephen Hawking, *Dernières nouvelles des trous noirs*, paru en 2016 chez Flammarion, qui s'adresse, lui aussi, à un public de curieux non initiés, voire à des adolescents. Mais la forme dialoguée renouvelle un peu la matière et s'avère plutôt réussie puisque le naïf du duo, Hécate, pose les questions que justement le lecteur se pose.

Enfin, lors des digressions, il est aussi question de philosophie, l'autre spécialité d'Aurélien Barrau, autour des concepts du réel, de la vérité, du doute... sans aller jusqu'à un traité fouillé sur ces sujets. ■

DAVID LAROUSSE

Au cœur des trous noirs, d'Aurélien Barrau
(Dunod, 150 p., 11,90 €).

LIVRAISON

REVUE

« Carnets de science »

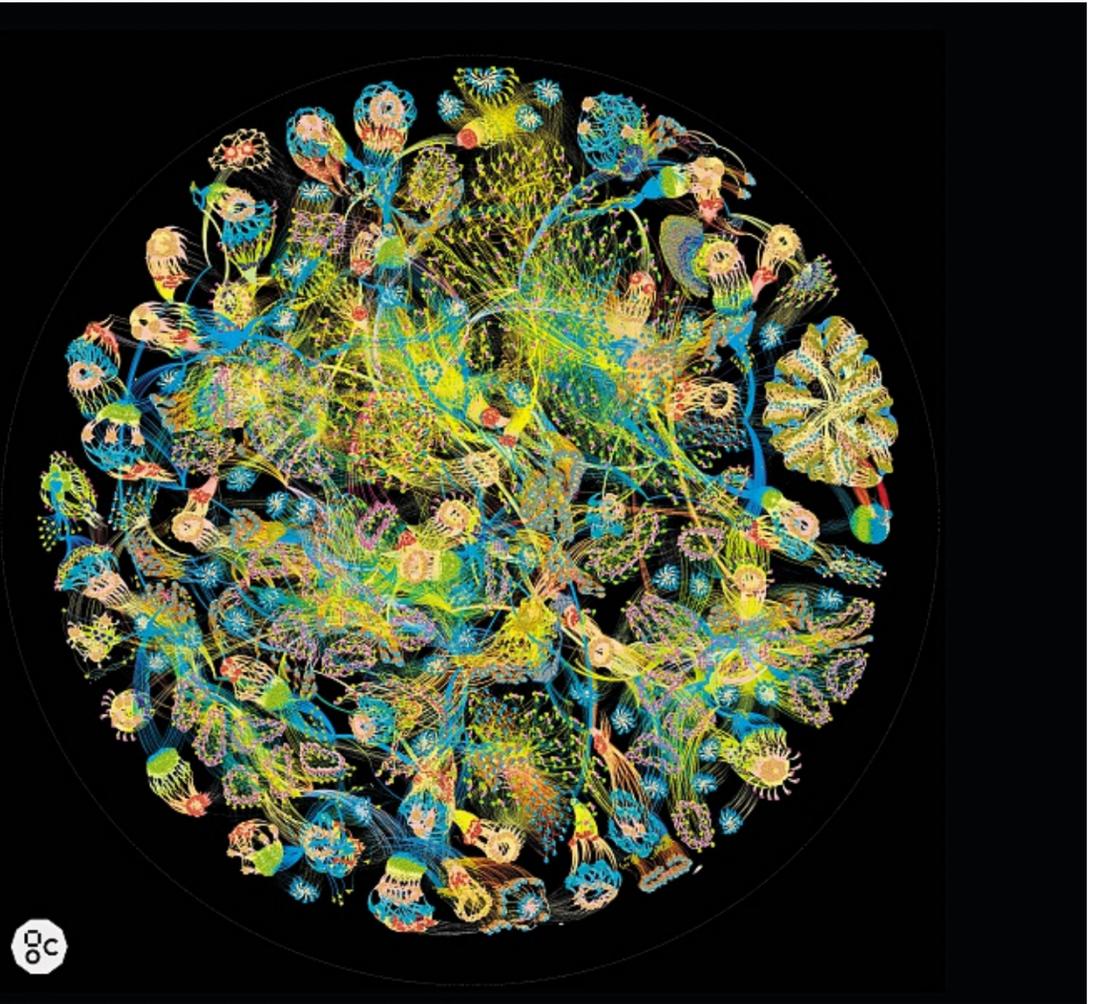
Le troisième numéro de la revue du CNRS, *Carnets de science*, cède à la mode de l'intelligence artificielle avec un dossier présentant plusieurs facettes de cette discipline (technologique, économique, éthique). Le reste est une alternance particulièrement riche de sujets de sciences humaines et de sciences de la nature (la parole sifflée et la rhéologie, le nombre de sexes et la physique des particules), avec des articles écrits par des journalistes ou des chercheurs. Deux diaporamas sur papier glacé montrent la recherche spatiale et biotechnologique à l'œuvre. L'ensemble se conclut par un carnet de recherche autour d'une mystérieuse forteresse burkinabé.

> 195 p., 12,90 €.

CERVEAU IN SILICO

Ces taches de couleur évoquant une zoologie marine de méduses, de petits poissons ou de coraux sont, en fait, une représentation d'un réseau de neurones artificiels en train d'apprendre à reconnaître des images. Les réseaux de neurones ont donné un « coup de fouet » depuis 2012 au domaine de l'intelligence artificielle en reconnaissance d'images, de voix, dans la traduction automatique, la conduite de voiture sans chauffeur... Les points (environ 3 millions) sont des « neurones », et les traits (10 millions) des liens entre neurones, plus ou moins forts. Le regroupement en « paquets » est lié à la structure en couches de ces programmes informatiques : les neurones d'une même couche interagissent beaucoup entre eux et peu avec ceux des couches voisines. Le réseau visualisé ici est ResNet50 (à 50 couches), conçu par Microsoft et qui a remporté en 2015 une compétition de reconnaissance d'images. Mais c'est Matt Fyles, de l'entreprise britannique Graphcore, créée en 2016, qui a décortiqué ce réseau et réalisé cette image afin de concevoir des puces électroniques de 10 à 100 fois plus efficaces.

(PHOTO: GRAPHCORE.AI)



DIX MILLE PAS ET PLUS

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE,
LE MEILLEUR DES ANTIDÉPRESSEURS

Par PASCALE SANTI

Nager dans la mer, marcher en forêt, faire un tour de vélo, c'est bon pour le moral. Cela va de soi. L'hygiène de vie, et notamment le sport, joue un rôle essentiel pour renforcer l'estime de soi, le bien-être, les relations sociales... Ce qui fait même dire à certains que c'est le meilleur médicament pour combattre la dépression, et ce sans effets secondaires. On sait que certaines personnes sont plus vulnérables à la dépression que d'autres. C'est en revanche moins connu que le risque peut être réduit en pratiquant une activité physique régulière. C'est en tout cas ce que montre une étude de chercheurs australiens publiée début octobre dans l'*American Journal of Psychiatry*.

L'équipe du Black Dog Institute a conduit une enquête épidémiologique, en Norvège, sur une population de 33 900 personnes « en bonne santé », sans antécédents psychiatriques, sur une période de onze ans. Les résultats ont montré que les personnes qui ne faisaient aucun exercice physique au début de l'enquête présentaient 44 % plus de risque de développer une dépression que celles qui fai-

saient une activité physique, d'une à deux heures par semaine. Les chercheurs ont conclu que le risque de faire une dépression diminuait de 12 % - durant l'enquête, donc sur onze ans - chez les participants ayant effectué ne serait-ce qu'une heure d'activité physique chaque semaine.

« Ces résultats sont intéressants, car ils montrent les bénéfices d'une activité physique à partir d'une heure par semaine », précise le psychiatre Florian Ferreri (hôpital Saint-Antoine). L'étude valide en effet l'impact de l'activité même modérée, comme le vélo ou la natation.

La littérature scientifique est abondante sur les effets « protecteurs » de l'activité physique sur la dépression. L'un des précurseurs, James Blumenthal, cité dans la revue *Cerveau et psycho* en mars, avait découvert, dans les années 1980, en étudiant l'impact de l'activité physique sur des patients atteints de maladies cardiovasculaires, un bénéfice inattendu : l'amélioration de l'humeur, et la baisse des symptômes dépressifs. Depuis, des centaines d'études ont été conduites.

« Il faut toutefois distinguer l'effet du sport en prévention primaire ou secondaire », souligne Antoine

Pelissolo, chef du service de psychiatrie à l'hôpital Henri-Mondor (Créteil). En effet, le sport comme traitement lors d'épisodes dépressifs, notamment sévères, est plus complexe. « En revanche, inciter à faire une activité physique pour éviter une rechute gagne du terrain. Il faudrait faciliter l'accès au sport, constate Florian Ferreri. Se mettre ou se remettre en mouvement est bénéfique, cette étude est robuste et mérite qu'on s'y intéresse. »

Au-delà de l'impact au niveau psychologique, le sport a aussi un impact au niveau biologique. L'activité physique permet la libération de neurotransmetteurs (endorphines, dopamine...) qui jouent sur la plasticité cérébrale et agissent sur le niveau de stress. « Nous essayons encore de comprendre exactement pourquoi l'exercice a un effet protecteur », admet Samuel Harvey, auteur principal de la première étude citée. Plusieurs hypothèses biologiques sont évoquées, mais non encore élucidées. Il reste aussi de nombreuses inconnues : quelle population répond mieux, quel type d'activité, quelle dose?... Mais dans tous les cas, ces résultats devraient inciter les Français à bouger plus. ■

AFFAIRE DE LOGIQUE - N° 1029

Festival de cinéma

Lors de ce festival, un grand complexe cinématographique (qui comporte une salle d'attente et deux salles de projection) diffuse quatre films (qui durent entre une heure trente et deux heures chacun). Mais le choix du film n'est pas fixé à l'avance, il dépend des préférences des spectateurs. Ainsi, avant la première projection de 10 heures du matin, 600 spectateurs ont été admis dans l'aire d'attente après avoir indiqué le film choisi. Le film le plus demandé est projeté (s'il y a égalité entre plusieurs films, on choisit l'un d'eux). Dès le début de la projection, on introduit dans la salle d'attente 600 nouveaux spectateurs dont la demande se cumule avec celle de ceux qui n'ont pas été satisfaits pour déterminer le film de la deuxième projection, qui peut être le même. Et cela continue : après chaque lancement d'un film, une nouvelle vague de 600 spectateurs s'ajoute à ceux qui n'avaient pas choisi les films précédemment lancés pour déterminer le titre du film suivant, qui démarre entre une heure et une heure trente plus tard. Après le choix du dixième film, les spectateurs qui restent rentrent chez eux. Bien sûr, ce système peut laisser parfois des spectateurs attendre fort longtemps. Mais cela ne gêne guère les organisateurs, dont la seule inquiétude est de pouvoir accueillir tout le monde dans les différentes salles.

1. Quelle doit être la capacité minimale de la salle d'attente pour que tous les spectateurs qui patientent puissent, tout au long de la journée et dans tous les cas, y être accueillis ?
2. Quelle doit être la capacité minimale de chacune des deux salles de projection pour que, quels que soient les choix des 10 vagues successives, tous les spectateurs aient une place assise ?

PHYSIQUE QUANTIQUE ET MATHS

À LYON LE 13 NOVEMBRE

« Partitionnement optimal : des nids d'abeille aux condensats de Bose-Einstein », est le thème de la rencontre qui se déroulera à 20 heures au lycée du Parc. Gregory Vial, professeur à l'École Centrale de Lyon, évoquera l'organisation optimale de certains matériaux supraconducteurs soumis à un champ magnétique et les défis mathématiques sous-jacents. Informations sur mmi-lyon.fr

LES ALGORITHMES

LE 24 NOVEMBRE À BOBIGNY

« Des scribes de Mésopotamie aux big data », est le titre de la conférence organisée par l'association Science Ouverte à 14h 30 sur le campus de l'université Paris-XIII. Gilles Dowek y précisera la notion d'algorithme, si présente dans le monde d'aujourd'hui, mais vieille de plus de 5 000 ans, puisqu'elle est à l'origine de l'invention de l'écriture par les scribes de Mésopotamie. Informations sur scienceouverte.fr

LES ABAQUES AU KAFEMATH

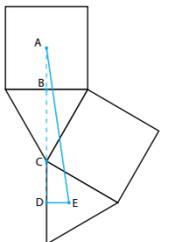
À PARIS LE 30 NOVEMBRE

Un abaque est un mécanisme graphique permettant de réaliser un calcul. De son origine grecque où les graphes étaient dessinés sur du sable à l'apparition des bouliers, puis des bâtons de Neper, leurs formes, la diversité de leurs mécanismes, leur histoire seront retracées par Jean Gagnerault au cours de la prochaine soirée Kafemath (à 20 heures au café La Couleé douce). Informations sur www.kafemath.fr

Solution du problème 1027

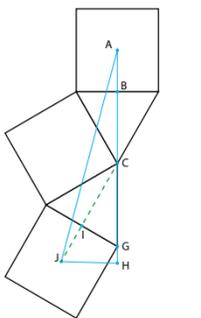
• 1. 1,888 m environ

Il s'agit de calculer la plus courte distance parcourue à la surface du cuboctaèdre, déplié comme ci-contre, entre les points A et E. Le théorème de Pythagore va être utile. BC étant la hauteur d'un triangle équilatéral de côté 1, sa longueur est $\sqrt{3}/2$. Ainsi AD mesure $1 + \sqrt{3}/2$. DE vaut le tiers de la hauteur du même triangle, soit $\sqrt{3}/6$. On en déduit le carré de AE : $11/6 + \sqrt{3}$. D'où la valeur de AE.



• 2. 2,639 m environ.

Voici le nouveau dépliage du cuboctaèdre permettant d'optimiser le deuxième chemin de la fourmi, entre A et J. En remarquant que le triangle CJH est un demi-triangle équilatéral, d'hypoténuse CJ = $(1 + \sqrt{3})/2$, on a la longueur de JH = $(1 + \sqrt{3})/4$. On en déduit CH, donc AH, puis AJ dont le carré vaut $7/2 + 2\sqrt{3}$. D'où le résultat.



CARTE
BLANCHEFaire commerce
de soi pour trouver
son bonheur

Par BAPTISTE COULMONT

Pour les élèves de terminale, il y a feu APB, pour les malades en attente de transplantation, l'Agence de la biomédecine, pour les jeunes adultes, les sites Internet de rencontres, ou, pour les universitaires, la fameuse « machine à échanger des postes » : ces dispositifs ont en commun de faire se rencontrer une offre et une demande. Mais une demande très précise... et une offre très précise, comme l'explique Philippe Steiner, de l'université Paris-IV (« Economy as Matching », Fondation Maison des sciences de l'homme, 2017).

Ces arènes numériques où s'effectuent les échanges diffèrent ainsi des marchés. Un marché peut être pensé comme un système d'allocation de ressources au sein duquel les variations du prix permettent de faire se rencontrer une offre et une demande. Mais, parfois, comme dans les cas qui nous occupent, le prix est interdit, la marchandisation est bannie. On ne paye pas pour un rein, on ne paye pas pour la fac, on n'achète pas son conjoint.

Et ces arènes ont une autre particularité : il ne s'agit pas, ici, d'allouer un kilo de pommes à un acheteur moyen, mais d'allouer cette pomme-ci (et pas une autre) à cette acheteuse-là (et pas à une autre). Il faut appairer (ou *matcher* pour employer un anglicisme) deux individus uniques, deux produits précis, une personne et une chose... Tous les reins ne conviennent pas à une malade donnée.

Sur le marché, l'acheteur et le vendeur n'ont besoin que d'échanger leur prix pour obtenir satisfaction. Leur identité importe peu. Dans les situations d'appariement, le mécanisme qui permet la rencontre est tout autre. Pour obtenir satisfaction, il faut partager une partie de ses caractéristiques intimes. Il faut dire la vérité sur soi : dire « Je veux faire sociologie à Paris-VIII », « Je suis cadre et mon hobby, c'est la couture », « Age 75 ans, groupe sanguin O, en dialyse depuis sept ans »... pour pouvoir être apparié.

Confiance dans le dispositif

Il faut ainsi « faire commerce » de soi, confier à l'organisme qui gère l'appariement des données hautement personnelles afin de pouvoir entrer en relation avec la personne ou la ressource souhaitée. Ce dévoilement pourrait n'être qu'une forme anecdotique d'interaction si ces appariements étaient rares et sans conséquence. Mais ils sont de plus en plus nombreux. Notamment parce que les capacités de calcul des ordinateurs, leur accès à distance et la création d'algorithmes parviennent à appairer rapidement offre et demande. Et ils ont de graves conséquences : pour l'individu, ces appariements orientent la vie future (l'affectation à une université plutôt qu'à une autre, l'accès à un rein ou à rien) ; pour la société, il s'agit d'aboutir à une répartition optimale des ressources.

Ils posent aussi des questions nouvelles aux sociologues, écrit Philippe Steiner. Des questions sur la « quantification de soi », à partir des traces personnelles déposées dans ces dispositifs, car il faut pouvoir se décrire en fonction des caractéristiques demandées. Des questions sur le « gouvernement de soi » aussi. Pour fonctionner, l'algorithme de *matching* a besoin d'informations intimes et correctes sur les deux parties. L'économie de l'appariement incite alors les sujets à dire la vérité pour optimiser leurs chances d'accès à la ressource précieuse et souhaitée et pour aboutir à une allocation optimale des ressources, du point de vue de la société. Cette manière d'orienter la conduite des humains, le sociologue l'appelle « *optimagogie* ».

Mais l'optimagogie ne fonctionne que si les deux parties font confiance au dispositif, à son algorithme. En l'absence de confiance, quand des erreurs d'appariement apparaissent ou que les préférences ne sont pas satisfaites, le dispositif peut s'écrouler. Comme APB. ■

Baptiste Coulmont
Sociologue et maître de conférences
à l'université Paris-III
(http://coulmont.com)

Quelle intelligence artificielle en France ?

TRIBUNE - Certains pays utilisent l'IA à des fins de communication, de marketing, et même pour acquérir davantage de pouvoir. Selon l'informaticienne Laurence Devillers, la France doit progresser dans trois domaines : l'éthique, l'éducation et la relation recherche/industrie

L'intelligence artificielle (IA) est un *pharmakon* qui ouvre un nouveau champ des possibles, avec ses risques et ses opportunités, ses peurs et ses fantasmes. On entend parler de l'IA qui va nous dépasser, des robots qui prennent notre travail, des implants cérébraux qui nous aident à devenir plus intelligents dans le but de sauvegarder notre humanité, d'un statut juridique propre aux robots... voire d'un statut de citoyen ! En Arabie saoudite, le robot Sophia, conçu par l'industriel Hanson Robotics, s'est vu accorder la nationalité saoudienne fin octobre. La machine a débité un discours préenregistré à l'ONU sans rien comprendre de ce qu'elle disait... et on lui accorde un statut propre aux humains !

L'IA est souvent utilisée à des fins de visibilité, de marketing et de pouvoir. Des laboratoires de recherche pluridisciplinaires sur le futur de l'IA émergent dans les pays anglo-saxons, des réflexions sur l'éthique de l'IA sont en cours un peu partout dans le monde, et l'Asie (Chine, Japon, Corée...) investit massivement dans ce domaine. Quant aux Emirats arabes unis, ils viennent de nommer un ministre de l'IA. Dans ce contexte, la société française doit se saisir des enjeux de l'intelligence artificielle, et il me semble nécessaire d'ouvrir sans attendre trois grands chantiers.

Le premier est celui de la réflexion éthique et juridique. En rendant invisible l'asymétrie entre l'aspect humain d'une machine, ou d'une voix artificielle, et ses capacités cognitives limitées, les industriels comme Hanson Robotics jouent sur le leurre

d'une mécanique douée d'une personnalité et d'une conscience. Les robots, même lorsqu'ils apprennent de leurs interactions avec l'homme, restent une simulation très réduite de ce qu'est l'intelligence humaine. Leur capacité à percevoir la sémantique du langage naturel et le sens commun est faible. Les intelligences artificielles et humaines ne sont pas du tout les mêmes : une IA est incapable d'intuition, de sensibilité et d'altruisme, à moins que l'on ait précodé dans la machine quelques stratégies de simulations de ces capacités et de les déclencher presque au hasard.

Pour autant, ces robots sociaux peuvent être extrêmement utiles, par exemple dans des Ehpad (établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes), pour créer du lien social et stimuler la mémoire, pour rendre les patients moins anxieux, pour accompagner des enfants souffrant d'autisme, etc.

Il ne s'agit pas non plus de créer un monde peuplé de présences artificielles qui nous isolent des humains comme Gatebox, agent conversationnel japonais représenté par un hologramme féminin jouant le rôle d'une présence à la maison. L'IA et la robotique peuvent être utiles à bien des égards pour la santé, l'éducation, les transports, la sécurité, l'industrie... si l'on sait comment les utiliser et si l'on prend les précautions éthiques indispensables pour éviter des abus de manipulation, de décision et de discrimination.

Il serait important de développer des règles éthiques sur l'IA et la robotique dans le Comité consultatif natio-

**LES ROBOTS
PEUVENT ÊTRE
UTILÉS POUR
LA SANTÉ,
L'ÉDUCATION,
LES TRANSPORTS,
LA SÉCURITÉ,
L'INDUSTRIE...**

nal d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), de façon pluridisciplinaire autour de ces sujets d'interaction homme-machine, de collaboration humain-machine, etc.

Le second chantier est celui de la formation et de l'éducation. Nous avons besoin de visionnaires instruits sur l'IA. Les instituts d'études politiques (Sciences Po), l'École nationale d'administration (ENA), les écoles de droit, de commerce ou de management n'enseignent pas l'intelligence artificielle et la robotique. Il est urgent que des experts accompagnent les décideurs politiques et les économistes pour les éclairer, notamment sur l'état de l'art de la technologie, les effets d'annonce marketing et les fausses informations.

L'impact sociétal est très important à anticiper. Ces efforts de formation doivent porter le plus largement possible dans la société grâce à des cours en ligne, un enseignement à l'école dès la maternelle, l'expérimentation dans des expositions, des émissions de télévision, etc.

Enfin, troisième chantier, l'alliance de la recherche et de l'industrie pour créer ensemble une synergie forte et relancer l'économie grâce à l'IA. La France n'est pas seulement un terreau de start-up ! C'est une terre de chercheurs : le plan #FranceIA [experts de l'IA et grand public se sont réunis sous l'égide du ministère de l'économie afin de définir une stratégie nationale] a permis de répertorier 5000 chercheurs en IA. Il est urgent d'utiliser cette force pour monter en compétence sur le sujet et relancer notre économie dans de multiples domaines.

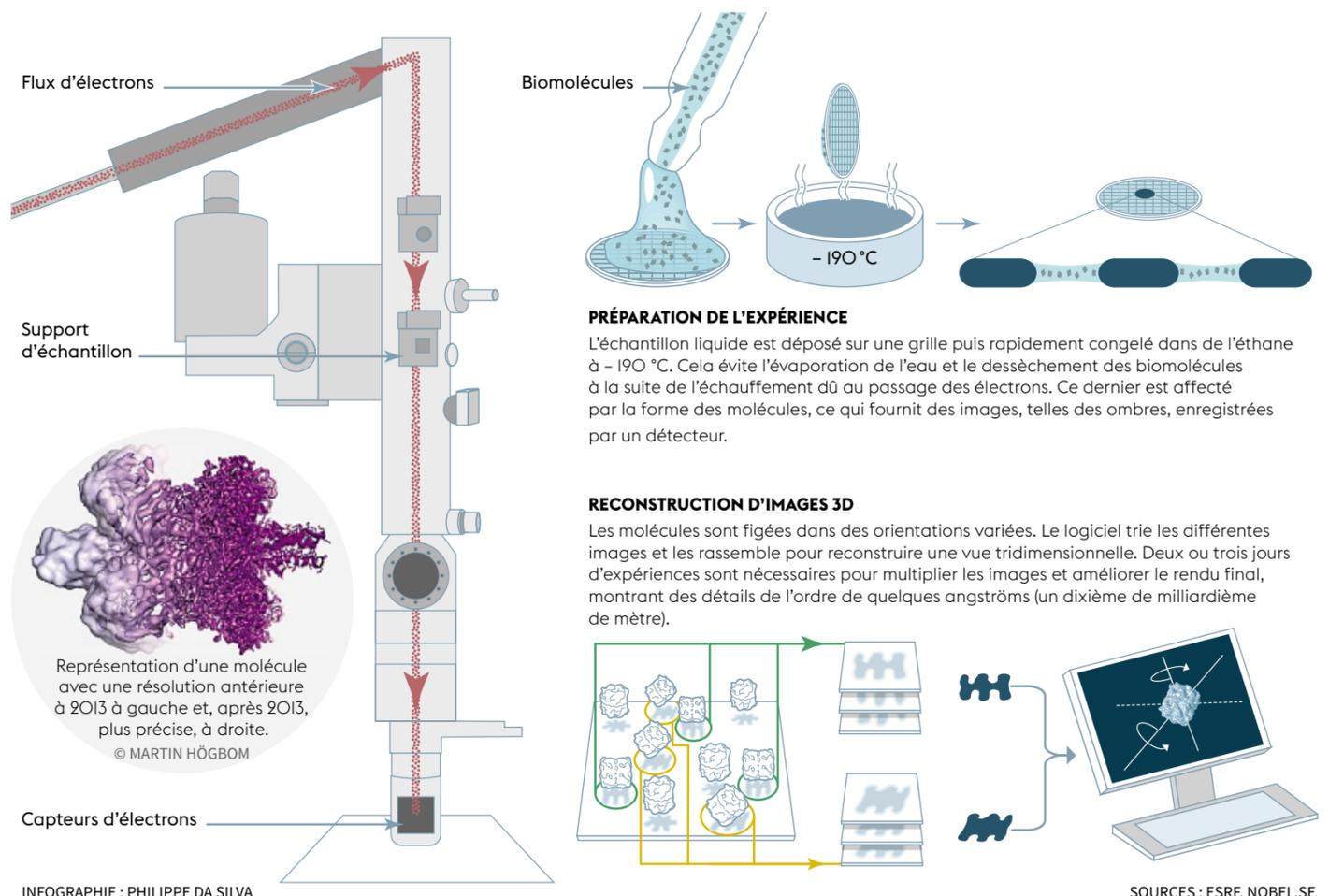
Nous formons de brillants chercheurs qui partent souvent dans les grands groupes (Google, Amazon, Facebook, Apple, Microsoft et IBM) où ils touchent un salaire dix fois plus important qu'en France. Aux États-Unis, ces groupes ont grandi grâce à des collaborations avec les grandes universités. Un écosystème privé-public entre les grandes entreprises, les start-up et les laboratoires en France et en Europe permettrait de dynamiser notre économie. La revalorisation des métiers de chercheurs et d'enseignants-chercheurs est aussi au cœur de ces débats.

Le gouvernement actuel prend-il bien la mesure des transformations de notre société grâce à l'IA ? ■

Laurence Devillers, professeure en IA à l'Université Paris-Sorbonne/Limsi-CNRS, membre de la Commission de réflexion sur l'éthique de la recherche en sciences et technologies du numérique d'Allistene (Cerna) et auteure de « Des robots et des hommes : mythes, fantasmes et réalité » (Plon, 288 p., 16,90€).

Le supplément « Science & médecine » publie chaque semaine une tribune libre. Si vous souhaitez soumettre un texte, prière de l'adresser à sciences@lemonde.fr

GELER LES MOLÉCULES POUR MIEUX LES VOIR



Le fleuron de l'imagerie par rayons X, le synchrotron européen de Grenoble (ESRF), inaugurera le 10 novembre un instrument n'utilisant pas ses rayons habituels : un microscope électronique cryogénique, fabriqué par l'entreprise

Thermo Fisher Scientific. L'appareil, réservé aux spécialistes, a eu son heure de gloire médiatique en octobre avec l'attribution du prix Nobel de chimie à certains de ses pionniers, Jacques Dubochet, Joachim Frank et Richard

Henderson. Il permet de voir des détails presque aussi fins qu'un synchrotron, c'est-à-dire les chaînes d'atomes qui composent des molécules notamment d'intérêt biologique, virus, protéines, ADN... « Les deux instruments sont en

fait complémentaires », rappelle Christoph Mueller-Dieckmann, responsable de la biologie structurale à l'ESRF. Premières expériences, jour et nuit, sept jours sur sept, dès la mi-novembre. ■
DAVID LAROUSSIERE

« Il n'est plus possible de nier les effets de l'environnement sur notre cerveau »

ENTRETIEN - Pour la biologiste Barbara Demeneix, l'effet néfaste des perturbateurs endocriniens sur les capacités cognitives ne fait plus de doute

Demain, tous crétiens? La chaîne Arte diffusera, samedi 11 novembre, en partenariat avec *Le Monde*, un documentaire au titre en apparence potache, mais dont le sujet est d'une singulière gravité. Le film expose les travaux de chercheurs français et américains montrant que l'érosion récente des capacités cognitives des populations occidentales est, en partie au moins, liée à l'exposition à certains perturbateurs endocriniens. La biologiste Barbara Demeneix (CNRS-Muséum national d'histoire naturelle), l'une des protagonistes du film, détaille les traits saillants de son travail sur le sujet, également développés dans un livre paru le 25 octobre, *Cocktail toxique. Comment les perturbateurs endocriniens empoisonnent notre cerveau* (Odile Jacob, 320 pages, 24 euros).

Avant de parler des causes d'un déclin des capacités cognitives de la population, ce déclin est-il bien réel?

S'agissant de l'évolution du quotient intellectuel (QI) dans la population, nous ne disposons pas de beaucoup de données très solides – c'est-à-dire obtenues sur de grands échantillons de population, sur de longues périodes et en utilisant les mêmes méthodes. Mais à peu près toutes les informations qui sont à notre disposition suggèrent que le QI, après avoir augmenté pendant des décennies, est désormais en baisse. Et ce, depuis la dernière décennie du XX^e ou le début du XXI^e siècle. Les informations les plus solides viennent de la Finlande, où des générations de conscrits sont testées, chaque année au même âge, depuis 1988. Une analyse de ces données publiée en 2013 montre une baisse des capacités cognitives de 2 à 5 points entre 1996 et 2009, selon le type de test. En France, une étude conduite sur une petite cohorte d'adultes suggère une baisse de 3,8 points de QI au cours de la dernière décennie, assez cohérente avec ces chiffres... D'autres travaux, dans d'autres pays, vont dans le même sens. C'est une situation très inquiétante.

Cela n'est-il pas causé par des facteurs comportementaux ou sociaux, comme la multiplication des écrans, le vieillissement de la population...?

Il n'y a pas de données expérimentales à l'appui de ces hypothèses. En revanche, l'idée que ce déclin des capacités cognitives est lié à des changements biologiques mesurables est soutenue par l'expérience. On sait ainsi qu'un lien existe entre le QI et la vitesse de réaction des individus à un stimulus. Plus celle-ci est rapide, plus le QI est haut. Différentes équipes de chercheurs ont comparé les données de temps de réaction d'un échantillon de population d'aujourd'hui à des mesures menées par Sir Francis Galton sur plus de 2000 individus dans les années 1890. D'autres auteurs ont été jusqu'à reconstruire et à utiliser les instruments de l'époque, pour éviter tout biais instrumental. La conclusion, publiée en 2013, est qu'en tenant compte de la corrélation entre le QI et le temps de réaction du cerveau – c'est-à-dire la qualité du « câblage » neuronal – nous aurions perdu un total d'environ 13 ou 14 points de QI depuis la fin du XIX^e siècle, ce qui est énorme.

Comment l'exposition à de faibles doses de substances chimiques de synthèse peut-elle éroder nos capacités cognitives?

Nombre de molécules issues de la chimie industrielle sont appelées « perturbateurs endocriniens » pour leur capacité à interférer avec le système hormonal, et certaines peuvent perturber le fonctionnement des hormones thyroïdiennes. Ce peut être des pesticides présents dans la chaîne alimentaire et l'environnement, des plastifiants comme les phtalates ou le bisphénol A, des retardateurs de flamme à base de brome, utilisés comme ignifuge dans les meubles rembourrés, des imperméabilisants ou des perchlorates, etc. Or en interférant avec les hormones thyroïdiennes de la femme enceinte, ces substances sont susceptibles d'altérer la construction du cerveau de l'enfant à naître. C'est une certitude, issue de l'étude de 450 millions d'années d'évolution des vertébrés : les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans l'activation des gènes qui participent à la construction de structures cérébrales critiques comme le cortex ou l'hippocampe. Ces hormones sont si essentielles que si vous n'avez pas de glande thyroïde, vous n'avez simplement pas d'encéphale... C'est donc en altérant le fonctionnement de la thyroïde mater-



Barbara Demeneix, en 2014.
AUDOIN DE FORGES
POUR « LE MONDE »

nelle que ces substances peuvent produire leurs effets sur le fœtus, en particulier au début de son développement, lorsque celui-ci n'a pas encore sa propre thyroïde.

De légers troubles thyroïdiens de la mère ont-ils vraiment un effet sur l'enfant à naître?

Il existe des études épidémiologiques associant sans ambiguïté un mauvais fonctionnement thyroïdien de la mère à une réduction des capacités cognitives de son enfant, mesurées plus tard dans la vie. Dans les années 1970, en Sicile, il a été montré que les enfants des mères ayant souffert d'une baisse de production d'hormones thyroïdiennes (due à une carence alimentaire en iode) avaient des QI inférieurs, en moyenne, de plus de 15 points à ceux dont les mères n'avaient pas souffert de telles carences. En Chine, une étude publiée en 2010 sur 1268 femmes enceintes a montré que celles qui souffraient d'un dysfonctionnement thyroïdien, même léger, ont eu des enfants dont le QI moyen était diminué de près de 10 points par rapport aux autres.

Les niveaux d'exposition ne sont-ils pas trop faibles pour perturber la thyroïde des femmes enceintes?

D'abord, il faut avoir à l'esprit que les perturbateurs endocriniens – et ceux qui ciblent la thyroïde n'y échappent pas – agissent même à très faible dose. Ensuite, depuis les années 1970, le nombre de substances de synthèse présentes dans les écosystèmes, dans la chaîne alimentaire ou dans l'environnement domestique, a été multiplié par 300, ce qui augmente considérablement les possibilités d'effets dus à des cocktails de molécules. En 2011, une étude de biosurveillance menée aux États-Unis a recherché chez des femmes enceintes la présence de 163 molécules de synthèse. Au moins 62 d'entre elles ont été retrouvées sur plus de 90 % des femmes enrôlées dans l'étude. Or jusqu'à deux tiers de ces substances interfèrent avec le système thyroïdien... On dispose aussi de données épidémiologiques associant l'exposition de la femme enceinte à certaines substances perturbant la thyroïde – en particulier des phtalates, des retardateurs de flamme à base de brome et des pesticides organophosphorés – à un QI diminué pour leur enfant.

En 2015, j'ai participé, avec des économistes, des épidémiologistes et des statisticiens, à une étude utilisant ces données, pour estimer l'impact économique de l'exposition des popula-

tions européennes à trois perturbateurs endocriniens – les mieux étudiés. Au total, nous concluons que cet impact est d'environ 150 milliards d'euros par an en Europe, dont environ 130 sont le résultat de dégâts sur le développement cérébral, notamment la perte de QI.

Ces substances provoquent-elles d'autres effets neurocomportementaux?

Un grand nombre de données nouvelles apportent des indices forts en faveur d'un lien entre l'exposition de la femme enceinte à ces substances et un risque accru, pour leur enfant, d'être sujet à des troubles du spectre autistique (autisme, syndrome d'Asperger, etc.), à de l'hyperactivité ou à des troubles de l'attention. Les statistiques américaines sur l'évolution des différentes formes d'autisme, les plus solides, montrent une augmentation absolument vertigineuse de la prévalence de ces troubles. En 1975, selon les chiffres officiels, un enfant sur 5000 était touché par un trouble du spectre autistique. Ce chiffre est passé à un enfant sur 2500 dix ans plus tard et en 2001 il était d'un enfant sur 250. Il n'a cessé d'augmenter et nous sommes aujourd'hui à un enfant sur 68 touché. Les critères de diagnostic n'ayant pas évolué depuis 2000 et le pool génétique humain n'ayant pas changé dans ce laps de temps, il est certain que des causes environnementales sont impliquées, et notamment l'exposition à des perturbateurs endocriniens. Une étude prospective menée en Californie entre 1997 et 2008 a par exemple montré que la probabilité d'avoir un enfant autiste augmentait à mesure que le lieu de résidence des femmes enceintes était proche des champs traités au chlorpyrifos, un insecticide organophosphoré qui interfère avec le système thyroïdien. Aujourd'hui, il n'est plus possible de nier les effets de l'environnement sur ces troubles.

Pourquoi les agences réglementaires ne prennent-elles pas des mesures?

Certaines agences sont en effet toujours rétives à tenir compte de ces données, mais d'autres, comme l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA), commencent à comprendre qu'il y a là un très gros problème. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR STÉPHANE FOUCAUT

Demain, tous crétiens?, documentaire de Sylvie Gilman et Thierry de Lestrade, diffusé sur Arte le 11 novembre à 22h35. En exclusivité dès mardi 7 novembre sur *Le Monde.fr*



VIE DES LABOS

Publication : les chercheurs se rebiffent

Les chercheurs français, après d'autres, ont des envies de rébellion sur le front de l'édition scientifique, c'est-à-dire la manière dont leurs articles sont publiés, évalués, utilisés... Une trentaine d'universités (Paris-VI, Bordeaux), d'organismes de recherche (Inria, INRA), d'éditeurs et de spécialistes de l'information scientifique et technique (Ligue des bibliothèques européennes de recherche) ont déjà signé depuis le 10 octobre l'appel de Jussieu qui revendique plus de « bibliodiversité ». Ils visent à en finir avec le modèle dominant de la diffusion des articles de recherche par abonnements – dont les prix augmentent fortement –, modèle qui exploite, sans le rétribuer, le travail des chercheurs pour l'écriture et la relecture critique des articles. Le marché, très lucratif, est en outre contrôlé pour moitié par seulement cinq entreprises : Reed-Elsevier, Springer, Wiley-Blackwell, Taylor & Francis, et Sage.

La voie préconisée pour sortir de ce modèle est celle de la science ouverte (*open access* en anglais), c'est-à-dire l'accès gratuit aux publications. Elle concernerait plus du quart des articles, selon une étude canadienne parue en août dans *PeerJ*. Mais qui paie dans l'*open access*? Depuis une dizaine d'années, une voie, dite « dorée », s'est imposée : les auteurs paient pour publier (jusqu'à 5000 euros) et leurs articles sont disponibles gratuitement.

L'Allemagne, suivant en cela les préconisations d'un autre appel d'octobre 2015, l'OA2020, négocie avec Springer et Elsevier un changement radical. Au lieu de payer des abonnements à ces éditeurs, elle propose de régler à l'avance les frais de publication (APC, selon l'acronyme anglais). L'OA2020 estime que les 7,6 milliards de dollars du marché des abonnements annuels mondiaux pourraient tomber à 4 milliards par ce système (dit « modèle inversé »). Une économie néanmoins contestée par d'autres études, qui estiment que la facture pourrait même augmenter...

« Faire bouger les lignes »

Cependant, les signataires de l'appel français refusent de basculer complètement d'un modèle à un autre. « On ne veut pas être pieds et poings liés aux grands éditeurs et notre appel est un *pare-feu* contre l'émergence du modèle inversé », explique Jacques Lafait, coordinateur de l'appel. D'où la préconisation de modèles alternatifs, dont certains existent déjà. OpenEdition, en France, pratique le « freemium », qui propose une lecture gratuite des articles mais des services payants, comme le téléchargement d'un PDF. La plateforme brésilienne SciELO se passe des APC. « Le modèle inversé est une manière de faire bouger les lignes pour parvenir plus vite à l'*open access généralisé, et non une fin en soi* », précise Grégory Colcanap, rédacteur de l'appel et coordinateur du consortium Couperin qui négocie les abonnements pour la France.

L'initiative tombe au moment où la France négocie avec Springer et entamera début 2018 des discussions avec Elsevier pour des accès à ses laboratoires. Le rapport de force a néanmoins changé. Une base de données, Istex, qui rassemble des collections d'articles, est à disposition des chercheurs. La loi numérique de 2016 autorise le dépôt d'articles sur des archives librement accessibles, y compris pour des articles de revues payantes. Les réseaux sociaux spécialisés comme ResearchGate ou Academia diffusent également des articles (et sont en procès avec des éditeurs), sans compter des sites illégaux comme Sci-Hub. Enfin, des actions plus radicales sont possibles : en Allemagne cette année, 200 établissements ont cessé des abonnements et une douzaine de chercheurs ont quitté des comités éditoriaux de revues pour montrer leur désaccord.

L'appel va aussi plus loin que de nombreux autres en demandant que l'innovation et l'expérimentation ne s'arrêtent pas à l'édition : outils de fouille de textes, nouveaux systèmes d'évaluation des articles et des chercheurs, infrastructures pour le dépôt des données... « Les services doivent évoluer en fonction des intérêts scientifiques et non de ceux des oligopoles », estime Marin Dacos, du CNRS et directeur d'OpenEdition. D'où l'idée nouvelle de créer un consortium international financé avec les économies réalisées par les changements de modèles, afin de soutenir toutes les idées alternatives dans ce paysage et de « redonner le contrôle à la communauté scientifique », selon Marin Dacos. ■

DAVID LAROUSSE