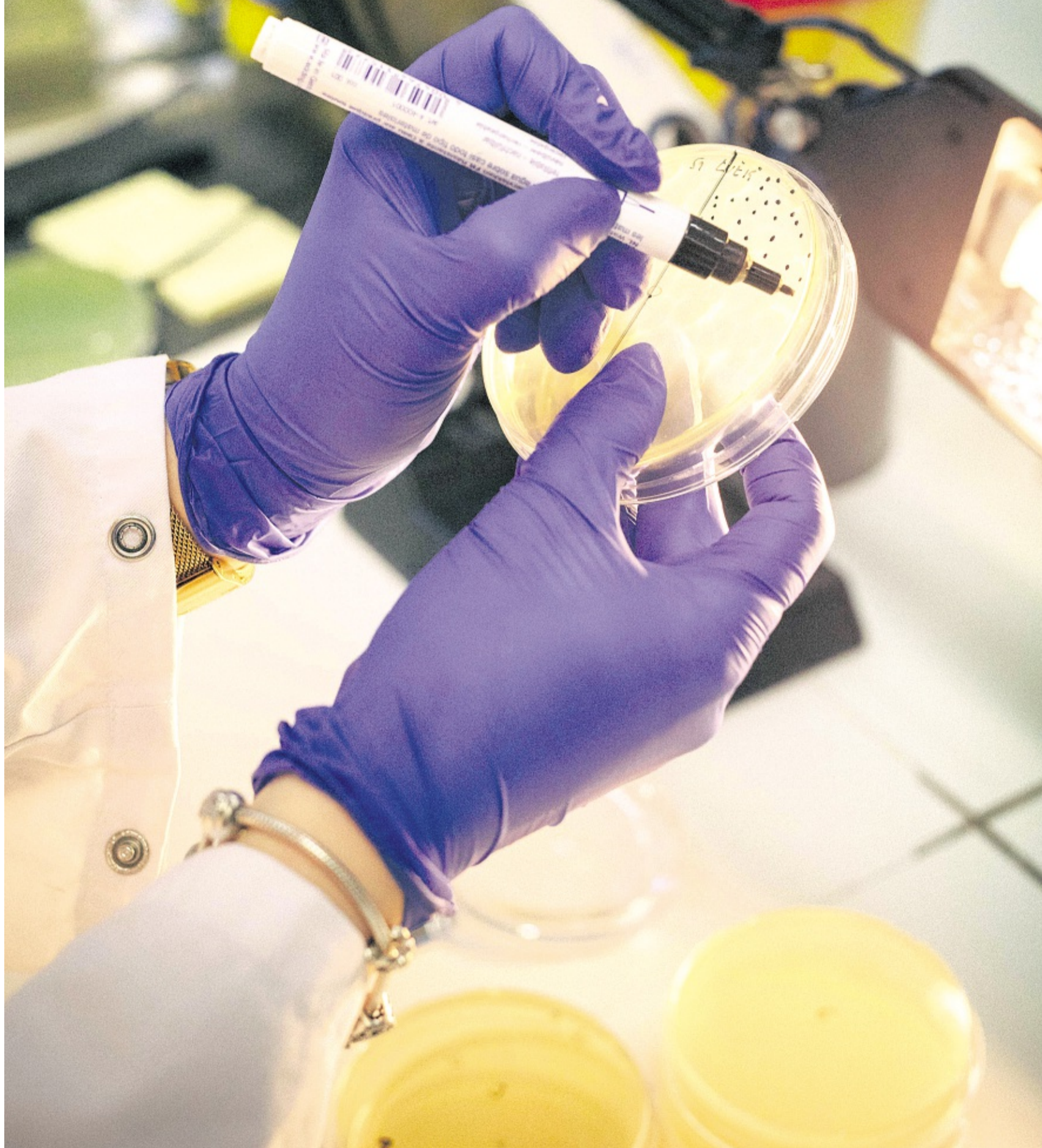


# science Le Monde & médecine



Comptage des phages sur une plaque de bactéries, à l'hôpital militaire Reine-Astrid, à Bruxelles, le 11 janvier 2023. MARIN DRIGUEZ/AGENCE VU'

## Les phages, nouvel espoir thérapeutique

Après avoir été détrônées par les antibiotiques au milieu du XX<sup>e</sup> siècle en Occident, les thérapies qui font appel aux phages, ces virus s'attaquant aux bactéries, retrouvent grâce auprès des chercheurs pour lutter contre les infections multirésistantes

CATHERINE MARY  
BRUXELLES - envoyée spéciale

**D**ans le Laboratoire de technologie cellulaire et moléculaire (LabMCT) de l'hôpital militaire Reine-Astrid de Bruxelles, associé à l'un des plus importants services des grands brûlés d'Europe, Maia Merabishvili présente une série de tubes à essai contenant une solution liquide de couleur jaunâtre. « Ici, la bactérie a été placée en présence de la préparation de phages non diluée », décrit la biologiste géorgienne formée à l'Institut George-Eliava, à Tbilissi, en désignant le premier tube, dont le contenu est translucide. « Dans le tube suivant, cette préparation a été diluée dix fois, et ainsi de suite de tube en tube. On évalue à partir de quelle dilution le phage perd son pouvoir de destruction des bactéries », détaille-t-elle en extrayant un des tubes dont le contenu

s'est opacifié en raison de la croissance bactérienne. Les phages? Ces virus qui infectent les bactéries, et pas les cellules humaines, ont été utilisés en thérapeutique (phagothérapie) dans les pays occidentaux d'abord contre la dysenterie puis contre certaines infections jusque dans les années 1940, avant d'être délaissés au profit des antibiotiques. Le recours à la phagothérapie a cependant été conservé dans les pays de l'ancien bloc soviétique, notamment en Géorgie et en Pologne, devenues des références pour la caractérisation des phages.

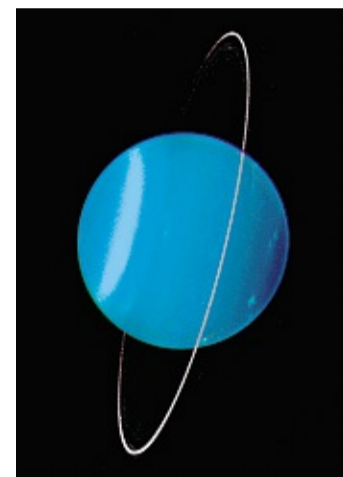
« La technique utilisée par Maia Merabishvili est héritée du temps de Félix d'Hérelle [microbiologiste français, 1873-1949], considéré comme l'inventeur de la phagothérapie. Il est important de l'intégrer aux savoir-faire que nous développons », complète le biologiste Jean-Paul Pirnay, qui dirige le LabMCT.

→ LIRE LA SUITE PAGES 4-5

## Alerte sur la progression du cancer du pancréas

Difficile à diagnostiquer de façon précoce, ce cancer progresse au rythme de 3% par an. Il sera la deuxième cause de décès par cancer en Europe dès la prochaine décennie

PAGE 2



## Vers une ambitieuse mission spatiale autour d'Uranus

Pour espérer pouvoir observer de près cette planète géante en 2044, les scientifiques pressent la NASA de lancer le programme UOP

PAGE 3



## Portrait Guillaume Cnaud soigne les déformations invalidantes

Le médecin a montré qu'une molécule contre le cancer traite le très handicapant syndrome de Cloves

PAGE 8

# L'inquiétante progression du cancer du pancréas

MÉDECINE - Des praticiens alertent sur l'insuffisance des progrès face à une maladie dont le nombre de cas augmente de 3 % par an

Le cancer du pancréas est en passe de devenir, dans les années 2030, la deuxième cause de mortalité par cancer après celui des poumons, en Europe et aux États-Unis. Et cette mortalité est parfaitement corrélée à l'augmentation du nombre de cas. « En France, l'incidence est galopante, un doublement a déjà eu lieu entre 2000 et 2006 puis entre 2006 et 2012. Et alors que la mortalité de tous les autres cancers a diminué, celui-ci n'a pas bénéficié des progrès actuels », a alerté Vinciane Rebours, cheffe du service de pancréatologie de l'hôpital Beaujon (AP-HP), à Clichy, dans les Hauts-de-Seine, lors d'une journée spéciale cancer du pancréas organisée, vendredi 17 février, par l'Académie nationale de chirurgie.

S'il reste encore relativement rare par rapport aux cancers du poumon, du sein, de la prostate ou encore du côlon, chaque année, le nombre de nouveaux cas augmente de 3 %. En 2018, selon l'Institut national du cancer (INCA), il s'élevait à 7301 chez les hommes et à 6883 chez les femmes, le nombre de décès atteignant 5790 pour les premiers et 5666 chez les secondes.

Cette hausse serait-elle liée à un meilleur dépistage ? « Il n'y a pas encore de dépistage organisé comme pour le cancer du sein ou du côlon, qui permettrait de le détecter à un stade précoce (sans symptômes) », indique David Malka, cancérologue digestif à l'Institut mutualiste Montsouris.

Parmi les facteurs de risque figurent le tabagisme (impliqué dans 20 % à 30 % des décès liés au cancer du pancréas), le diabète, l'obésité (en France, 49 % de la population est en surpoids ou obèse), le vieillissement (l'âge médian au diagnostic est de 70 ans) et, de façon moins importante, une inflammation (pancréatite chronique). L'alimentation ultratransformée ainsi que l'exposition à la pollution joueraient un rôle dans cette « épidémie ». « Des analyses des ongles de pied montrent plus de traces de polluants dans l'air et de pesticides chez les gens qui vont développer un cancer du pancréas », observe Vinciane Rebours.

## Diagnostic tardif

La particularité du cancer du pancréas est qu'il peut rester silencieux pendant des années. Dans huit cas sur dix, lorsque des symptômes apparaissent (douleurs abdominales, ictère, amaigrissement rapide, diabète récent...), la maladie est généralement bien avancée, les cellules cancéreuses présentes au niveau de l'organe pouvant rapidement migrer dans le sang. Lorsqu'on le découvre, la tumeur mesure souvent autour de 3 centimètres et, à cette taille, la moitié des cas ont déjà métastasé.

La chirurgie, très lourde avec des risques opératoires élevés, ne concerne que deux patients sur dix. En effet, 50 % des cancers du pancréas sont métastatiques au diagnostic donc non opérables, et 30 % sont dits « localement avancés ». Dans ce cas, la tumeur envahit les vaisseaux sanguins de l'abdomen, qui sont vitaux, rendant la chirurgie aussi impossible. Enfin, 20 % sont opérables, soit d'emblée, soit

après une chimiothérapie pour les cas limites. Mais même pour ces patients, les pronostics ne sont pas très bons.

Lorsque la chirurgie est possible, elle est de plus en plus souvent encadrée par la chimiothérapie et, même parfois, de la radiothérapie. « La chimiothérapie est efficace sur de nombreux patients. Il y a encore dix ans, ce n'était pas le cas », affirme Olivier Farges, chirurgien viscéral et digestif à l'hôpital Beaujon. « Actuellement, en routine, elle n'est systématique que de façon postopératoire, complète David Malka. Pourtant, la recherche suggère qu'en préopératoire elle aurait de nombreux avantages : elle pourrait faciliter la chirurgie en réduisant la tumeur et éradiquer les micrométastases... Grâce à la chimiothérapie, nous avons amélioré les résultats de la chirurgie et réduit quand même le risque de rechute, c'est un progrès. » Pour l'instant, l'immunothérapie, qui stimule le système immunitaire pour détruire la tumeur et a montré une certaine efficacité dans le cancer du poumon et le mélanome, ne fonctionne pas sur le cancer du pancréas.

L'une des pistes pour enrayer la progression de ce cancer redoutable serait un meilleur dépistage pour les personnes à risque : qui ont des cas de ce cancer dans leur famille ou celles qui sont atteintes de pancréatite chronique génétique. « Aujourd'hui, sur cent familles dans lesquelles il y a plusieurs cas de cancer du pancréas, on sait identifier une anomalie génétique

chez seulement vingt familles, partagée avec d'autres cancers [sein, ovaire, mélanome], indique Louis de Mestier, gastro-entérologue et hépatologue à l'hôpital Beaujon. Mais jusqu'à présent, aucune découverte n'a permis de mettre en évidence un gène de prédisposition spécifique familiale. » De plus, ce dépistage, qui repose sur des alternances entre IRM et endoscopie sous anesthésie générale, est encore imparfait. Il est lourd économiquement, psychologiquement et médicalement.

Un aspect épidémique

L'enjeu de demain sera de pouvoir utiliser des biomarqueurs circulants comme il en existe déjà avec la prostate et le dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) pour la population générale. « Des groupes de recherche travaillent partout dans le monde sur des tests de dépistage multicancer par détection de traces infinitésimales d'ADN tumoral circulant dans le sang, dont les premiers résultats sont encourageants. On espère que ça arrivera dans un avenir pas trop lointain, mais, pour l'instant, ce n'est pas à l'ordre du jour », affirme David Malka.

Deuxième enjeu : intégrer des données d'intelligence artificielle sur les différents examens d'imagerie réalisés. En clair : pouvoir analyser ce que l'œil humain, même celui d'un radiologue expert, interprète comme un pancréas globalement normal avec comme objectif de détecter

sur une zone d'hétérogénéité un stade très précoce des lésions précancéreuses. Ce qui permettra d'intervenir de façon plus précoce.

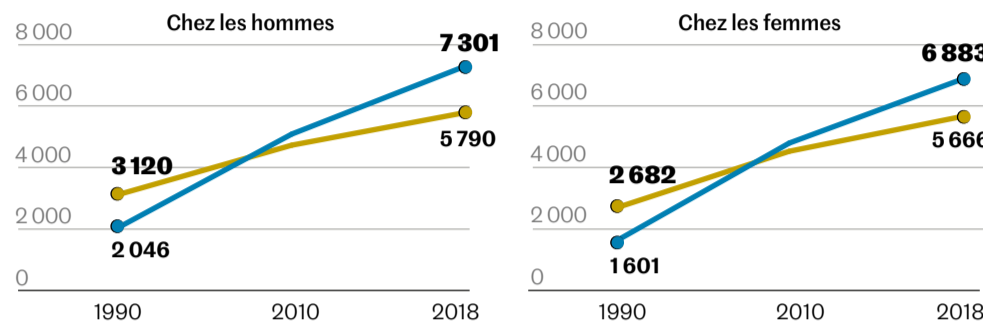
Enfin, il faut avancer sur les thérapies ciblées. Mais contrairement à d'autres cancers, elles ne sont utilisables que dans un petit nombre de cas, car il faut être capable de connaître le portrait moléculaire de la tumeur. Or, l'Assurance-maladie ne prend pas en charge ce coût. « Pour que des traitements pharmacologiques puissent être développés, reste à mieux décrire les mécanismes sous-jacents à la maladie – qui semblent particulièrement complexes », souligne ainsi Louis de Mestier. « Pour l'heure, un traitement oral par Olaparib [laboratoire Astra-Zeneca], le seul validé pour le cancer du pancréas, peut être une alternative, mais il ne s'adresse qu'à un nombre de patients très limité, présentant une prédisposition héréditaire », reconnaît David Malka. Autre problème soulevé, l'accès à des thérapies ciblées commercialisées à l'étranger. Alors que des patients sont éligibles, ils ne le peuvent pas faute de remboursement et d'accord avec les laboratoires.

Le cancer du pancréas est encore considéré comme une maladie rare et l'on estime trop souvent que les traitements ne vont pas concerner suffisamment de patients. Malgré l'aspect épidémique, les autorités publiques n'ont, semble-t-il, pas pris conscience de l'urgence. ■

NATHALIE BRAFMAN

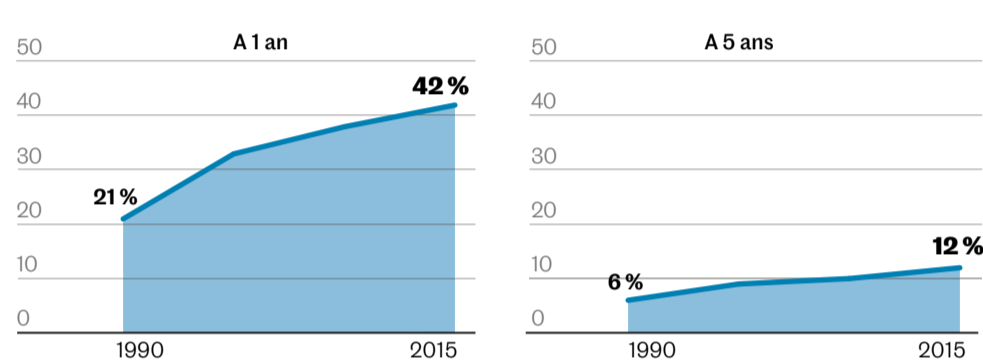
## En France, une incidence et des décès liés au cancer du pancréas qui augmentent

Evolution du nombre de nouveaux cas (—) et de décès (—)



## Un taux de survie qui reste bas

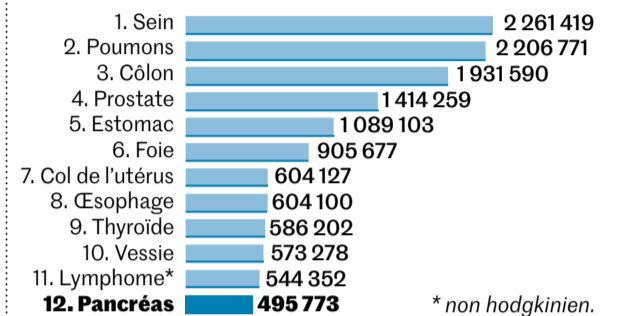
Evolution du taux de survie, en %, en France



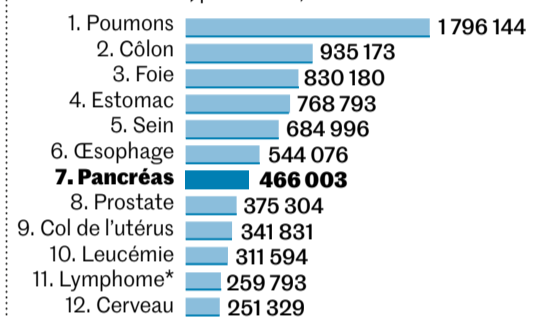
Infographie : Le Monde • Sources : Institut national du cancer, CIRC ..... Incidence : nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée

## Un cancer rare, mais qui tue beaucoup, dans le monde

Nombre de nouveaux cas, par cancer, en 2020



Nombre de morts, par cancer, en 2020



# Controverse sur la communication souterraine dans les forêts

BIOLOGIE - Une étude remet en cause le rôle joué par des réseaux mêlant des champignons filamenteux et les racines des arbres

Si vous pensez que les forêts sont parcourues de réseaux souterrains permettant aux arbres d'alimenter leurs jeunes descendants ou de les alerter en cas d'attaque de ravageurs, vous avez probablement été induit en erreur par des vulgarisateurs mal avisés, ou des scientifiques trop enthousiastes. C'est la conclusion d'une étude publiée dans *Nature Ecology & Evolution* le 13 février, dans laquelle sont examinées plusieurs affirmations souvent médiatisées concernant les réseaux de mycorhizes, résultats de l'association symbiotique entre des champignons filamenteux et les racines des arbres.

L'existence de ces mycorhizes, qui permettent aux champignons de bénéficier des sucres produits par les arbres en échange de l'eau et des minéraux qu'ils contribuent à puiser dans le sol, n'est pas remise en cause par

Justine Karst (université de l'Alberta, Edmonton), Melanie Jones (université de Colombie-Britannique) et Jason Hoeksema (université du Mississippi). Ce que ces chercheurs ont voulu vérifier, c'est l'existence d'autres fonctions supposément remplies par ces réseaux souterrains.

## Absence de preuves

Après avoir épluché la littérature scientifique, ils estiment que leur étendue réelle est mal documentée sur le terrain et que certains rôles qui leur sont attribués, notamment en termes d'entraide aux jeunes pousses, sont « insuffisamment étayés » – les preuves pouvant même être carrément absentes. Justine Karst et ses collègues estiment qu'au fil du temps les scientifiques ont montré un regard de plus en plus biaisé sur ces études, tendant à « surestimer les résultats et à ignorer les facteurs

confondants de façon à promouvoir les effets bénéfiques de ces réseaux dans les forêts ».

Cette idée selon laquelle les arbres – y compris d'espèces différentes – pourraient communiquer entre eux et mutualiser des ressources de façon souterraine s'enracine notamment dans une étude publiée par le journal *Nature* en 1997, et présentée en « une » sous le titre « Wood-Wide-Web ». A l'aide de marqueurs radioactifs, Suzanne Simard, professeure d'écologie forestière à l'université de Colombie-Britannique, montrait pour la première fois de façon contrôlée sur le terrain des transferts de carbone bidirectionnels entre bouleaux et sapins de Douglas, susceptibles de bénéficier aux arbustes dont les capacités de photosynthèse étaient amoindries par l'ombrage de leurs aînés.

Depuis lors, la notion de coopération entre arbres – qui va à

rebours de la vision darwinienne d'une compétition pour la lumière, l'eau et les nutriments – a fait florès. Elle est reprise dans des best-sellers comme *La Vie secrète des arbres* de Peter Wohlleben (Les Arènes, 2017), dans nombre de documentaires, ou des conférences TED, comme celle de Suzanne Simard, visionnée 5,5 millions de fois.

Cette Canadienne est au centre des débats. Elle a lancé en 2015 le « Mother Tree Project » visant à étudier la façon dont les pins Douglas matures peuvent aider à régénérer les forêts exploitées pour leur bois ou attaquées par des ravageurs. Mais ses prises de position semblent l'avoir éloignée de certains scientifiques, dont Melanie Jones, qui avait cosigné l'étude de 1997. « C'est pénible à reconnaître, mais en préparant l'article de *Nature Ecology & Evolution*, tant Justine Karst, Jason

Hoeksema que moi-même avons trouvé des cas où nous avons négligé des explications alternatives plausibles dans nos articles précédents », précise-t-elle.

## Des « truands dans le réseau »

Suzanne Simard n'a pas répondu à nos questions, mais a déclaré à plusieurs médias qu'elle maintenait ses résultats. Pour Marc-André Selosse (Muséum national d'histoire naturelle), spécialiste des relations entre champignons et végétaux, l'étude de *Nature Ecology & Evolution* va être reçue « avec soulagement » par la majorité de la communauté scientifique, de plus en plus agacée par le décalage entre une présentation de la forêt où régnerait l'entraide entre les arbres « et ce que nous voyons réellement, mais aussi ce qu'on en ignore encore ».

Pour autant, il redoute que le balancier n'aille trop loin dans

l'autre sens, au point de nier l'importance des réseaux mycorhiziens. « Ils existent bel et bien et nous avons montré qu'ils peuvent véhiculer des molécules carbonées entre les arbres et des plantes qui n'ont pas la capacité de le produire, faute de système chlorophyllien, notamment certaines gentianes tropicales ou des orchidées forestières de chez nous. » Il évoque des « truands dans le réseau », comme certaines plantes de sous-bois privées de lumière qui le détournent à leur profit. Mais aussi les difficultés méthodologiques inhérentes à ce type de recherche sur des filaments fongiques et racinaires éminemment fragiles. « L'histoire de ces réseaux est plus terne et moins certaine que ce qui a été raconté », conclut Marc-André Selosse, mais elle n'en mérite pas moins d'être explorée, assure-t-il. ■

HERVÉ MORIN

# Objectif Uranus 2044 : le temps est compté

ESPACE - La NASA envisage une mission orbitale consacrée à cette mystérieuse planète. Un programme de longue haleine, qui va coûter cher et où tout reste à faire

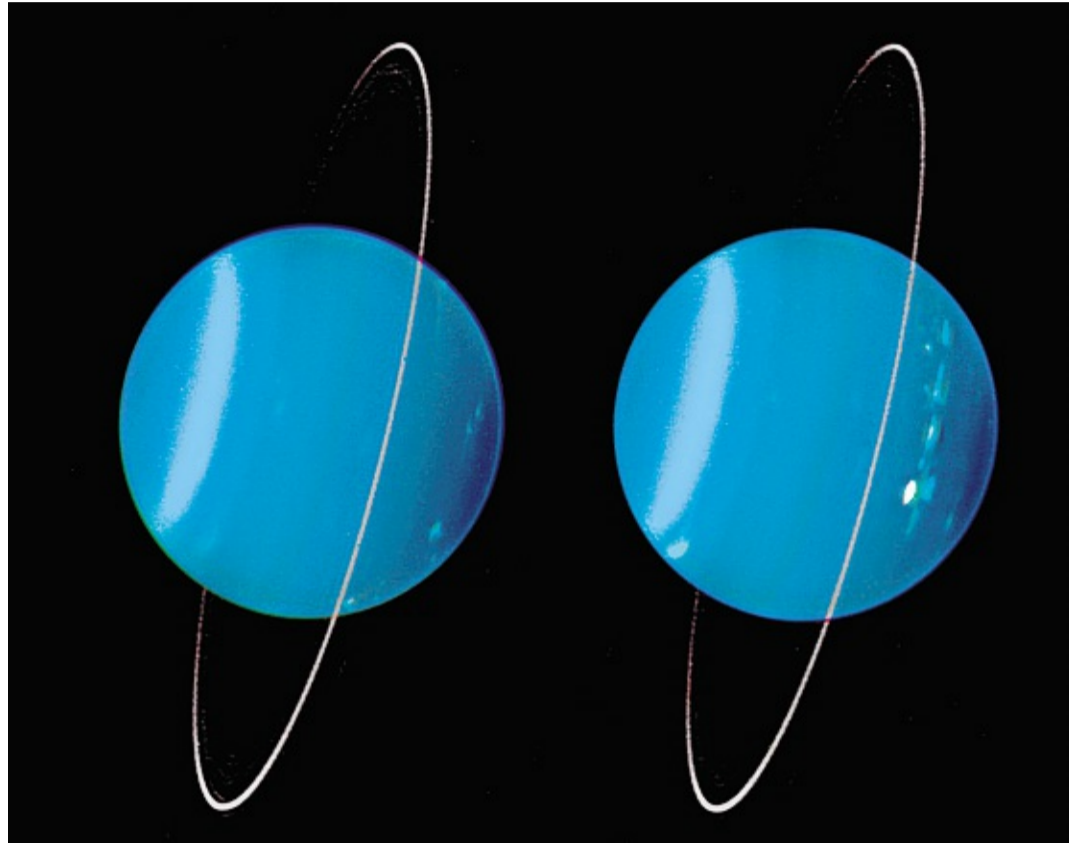
En janvier 1986 et en août 1989, la sonde Voyager-2 de la NASA survolait successivement – et rapidement – Uranus et Neptune, nous renvoyant les premières images de ces autres planètes bleues. Et puis, plus rien. Depuis plus de trente ans, alors que plusieurs missions consacrées à Mercure, Vénus, Mars, Jupiter et Saturne ont quitté la Terre, aucun explorateur robotisé n'est retourné vers les deux planètes les plus éloignées du Système solaire, qui détiennent cependant, de l'avis des chercheurs, les clés de sa formation.

Voilà pourquoi, en 2022, les Académies américaines des sciences, d'ingénierie et de médecine ont, dans leur rapport décennal consacré à la planétologie, recommandé comme priorité numéro un pour la NASA une ambitieuse mission axée sur Uranus, la plus accessible des deux géantes glacées, située à 2,9 milliards de kilomètres du Soleil (contre 4,5 milliards pour Neptune). Voilà aussi pourquoi, dans *Science* du 17 février, Kathleen Mandt, spécialiste de l'exploration du Système solaire à l'université Johns-Hopkins (Maryland), enfonce le clou en décrivant l'intérêt d'un tel programme, tout en soulignant qu'il faut le lancer vite.

## Une planète « couchée »

Dans les cartons depuis longtemps, la mission en question a déjà un acronyme de travail, UOP, pour « Uranus Orbiter and Probe ». L'idée consiste à envoyer ensemble deux engins : le premier se mettra en orbite autour d'Uranus pour l'étudier sous toutes les coutures, et le second, une sonde « kamikaze », s'enfoncera dans l'atmosphère de la planète afin d'y effectuer des mesures. Ces relevés in situ sont particulièrement importants en ce qu'ils peuvent aider à trancher entre les différents scénarios de formation d'Uranus au sein du disque de gaz et de poussières qui entourait le Soleil après sa naissance, il y a un peu plus de 4,5 milliards d'années. Par ricochet, ils permettront aux chercheurs de comprendre comment la matière était répartie dans ce disque primordial.

Beaucoup d'autres questions se posent au sujet d'Uranus, cette



Une image composite infrarouge des deux faces d'Uranus, obtenue avec le télescope Keck. Les images ont été réalisées les 11 et 12 juillet 2004. L'axe de cette planète est particulièrement incliné, avec le pôle Nord à droite.

LAWRENCE SROMOVSKY, UNIVERSITY OF WISCONSIN-MADISON/  
W. W. KECK OBSERVATORY

planète présentant bien des bizarreries. La première, et non la moindre, est l'inclinaison extrême de son axe de rotation. Uranus se trouve pour ainsi dire « couchée » sur le plan de l'écliptique et présente donc alternativement ses pôles face au Soleil. Par conséquent, pendant l'été, qui dure une vingtaine d'années (la période de révolution d'Uranus est de quatre-vingt-quatre ans), l'hémisphère Sud de la planète reste dans l'ombre, et la situation s'inverse en hiver, où l'hémisphère Nord est plongé dans l'obscurité. Cette bascule sur le flanc pourrait avoir été causée par une collision avec un corps massif. Comme l'écrit Kathleen Mandt, « cette orientation provoque d'extrêmes variations atmosphériques saisonnières (...) mais les observations de la brume et des nuages depuis la Terre ne peuvent pas fournir assez d'informations pour expliquer la circulation atmosphérique et les régimes de vents ».

Dans la liste des énigmes uraniennes à résoudre figure aussi la « froideur » de la planète, dont la production interne de chaleur est

sensiblement inférieure à celle des autres géantes du Système solaire. Les planétologues ont également hâte d'observer de près les principaux satellites d'Uranus, car les images de Voyager-2 ont surpris les spécialistes en montrant des traces de « resurfaçage », suggérant que des processus géologiques se raient encore en cours, alors que l'on pensait ces corps gelés jusqu'à la moelle. Se posera aussi la question de savoir si une ou plusieurs des lunes d'Uranus abritent un océan sous leur croûte glacée.

## Un très long voyage

Même si l'intérêt de lancer UOP est clairement établi, la NASA n'a toujours pas sélectionné la mission et aucun budget de développement ne lui a été alloué, ce qui devrait advenir à partir de 2024. Or le temps va presser pour des raisons de mécanique céleste : si l'on veut limiter le voyage vers la lointaine Uranus à une douzaine d'années, et profiter pour cela d'un coup d'accélérateur en passant près de la massive Jupiter, il faudra être prêt pour un départ en juin 2031, ou en avril 2032 au plus

tard. Ce qui garantirait une arrivée en 2044 et une observation de la planète et de ses satellites dans de bonnes conditions, avant l'équinoxe d'automne, moment où le Soleil éclairera les deux hémisphères d'Uranus et de ses lunes.

Près d'une décennie pour se préparer, cela peut sembler large, mais les retards dont le secteur spatial est coutumier incitent à la prudence. Heureusement, signale Léa Griton, maîtresse de conférences à Sorbonne Université, chercheuse à l'Observatoire de Paris et fervente partisane d'une mission vers Uranus, « les labos sont déjà en train de travailler sur les instruments que l'on pourrait envoyer sur cette mission. L'idée est de ne pas prendre de risques et d'adapter des instruments qui ont fait leurs preuves et déjà volé sur d'autres sondes ». Il est aussi probable que, pour lancer UOP, la NASA et l'Agence spatiale européenne allient leurs forces ainsi que leurs portefeuilles, car le coût de la mission est estimé à 4,2 milliards de dollars (près de 4 milliards d'euros). ■

PIERRE BARTHÉLÉMY

# Une hormone contre le déclin cognitif

CERVEAU - Une étude sur la souris montre que le vieillissement des neurones peut être limité

Une hormone semble avoir des propriétés psychothérapeutiques prometteuses et sur le vieillissement de certaines cellules du cerveau. Une étude, publiée le 2 février dans la revue *Nature Aging* et menée sous la supervision des chercheurs de l'Institut Pasteur Pierre-Marie Lledo et Lida Katsimpardi, met en évidence les propriétés de cette hormone appelée GDF11.

Tout commence en 2005, lorsque paraissent dans *Nature* les résultats d'une étrange expérience au cours de laquelle deux souris, l'une âgée, l'autre jeune, furent cousues ensemble afin d'unifier leur circulation sanguine. Après plusieurs jours, une forme de rajeunissement s'observa chez la souris âgée. La question était alors de comprendre ce phénomène, mais surtout de caractériser les composés du sang éventuellement responsables.

Près de dix ans plus tard, des chercheurs trouvent un des coupables : l'hormone GDF11, naturellement présente chez les êtres vivants et dont la quantité dans le sang diminue avec l'âge. Les recherches se sont poursuivies, permettant peu à peu de découvrir ses différentes propriétés, sans pour autant livrer totalement les secrets de son fonctionnement.

## Des effets antidépresseurs

Pour enfin comprendre le mécanisme d'action de l'hormone, Lida Katsimpardi et ses collègues ont administré une certaine quantité de GDF11 chez des souris, puis ont observé les effets sur le fonctionnement des neurones. La clé de ce phénomène réside dans le système de nettoyage des cellules, appelé autophagie. En vieillissant, ce système a tendance à se détériorer, ce qui a des

effets néfastes sur les neurones. GDF11 stimule l'autophagie, limitant la dégradation des neurones et les dégâts associés.

Les chercheurs ont également analysé la teneur en GDF11 dans le sang de 108 personnes, dont 57 souffrant de troubles dépressifs sévères. À âge égal, la teneur en GDF11 des individus dépressifs est plus faible que chez ceux en bonne santé. Cela laisse entrevoir une possible utilisation de cette hormone comme une nouvelle classe d'antidépresseur. Pour vérifier cette hypothèse, les chercheurs se sont penchés sur l'impact de GDF11 sur la santé mentale de souris. Les résultats sont frappants. L'hormone améliorerait l'activité neuronale de l'hippocampe, zone du cerveau liant mémoire et changement d'humeur. Une fois traitées, les souris ont vu s'atténuer leurs symptômes dépressifs, mais aussi

d'autres effets du vieillissement, tels que le déclin de la mémoire.

Difficile alors de ne pas y voir une molécule de jeunesse miraculeuse qui pourrait augmenter notre espérance de vie. « On pourrait croire à un véritable projet du transhumanisme », avance même Pierre-Marie Lledo, qui précise néanmoins : « Notre objectif est d'accroître l'espérance de vie en bonne santé. » Eric Gilson, professeur à la faculté de médecine de Nice, rappelle néanmoins que l'enjeu principal derrière ce type de recherche est de maintenir les capacités fonctionnelles qui assurent le bien-être des personnes âgées, et non pas de vivre plus longtemps.

Pour le moment, les espoirs permis par cette nouvelle étude portent surtout sur un usage psychothérapeutique de GDF11 contre certains troubles dépressifs. ■

HUGO HAYÉ

## TÉLESCOPE

### PHYSIQUE

#### Rien d'anormal chez l'électron

Des physiciens de l'université Northwestern (Illinois) ont amélioré de plus de deux fois une mesure de très haute précision, publiée en 2008, d'une propriété fondamentale de l'électron : son moment magnétique, ou sa capacité à porter une minuscule aimantation. En piégeant l'électron à très basse température grâce à des champs électromagnétiques, ils ont déterminé cette valeur jusqu'à quatorze chiffres après la virgule. Le résultat est conforme à ce qui était prévu par la théorie du modèle standard, qui régit les comportements des particules élémentaires et leurs interactions. Si un accord entre théorie et expérience est en général satisfaisant, les chercheurs espèrent cependant mesurer un jour ou l'autre des écarts entre les deux, preuves de l'existence de nouvelles particules encore jamais vues, ou bien que l'électron lui-même ne serait pas élémentaire mais composé d'autres objets. L'équipe estime pouvoir faire encore dix fois mieux afin de continuer à sonder la solidité de la théorie, dont la fragilité est connue, car ne permettant pas d'expliquer plusieurs phénomènes physiques, comme la matière ou l'énergie noire. > X. Fan et al., « *Physical Review Letters* », 13 février

### MÉDECINE

#### VIH : un troisième cas de guérison dans le monde

Après le patient de Berlin en 2009 et le patient de Londres en 2019, le troisième cas de guérison probable du VIH est un patient de Düsseldorf. Il a subi un greffe de moelle osseuse issue d'un donneur portant la mutation génétique CCR5 delta-32, connue pour protéger naturellement du VIH. Cet homme a reçu une greffe de cellules souches pour traiter une leucémie en 2013, puis a pu interrompre son traitement antirétroviral contre le VIH de manière supervisée. Quatre ans plus tard, plus aucun virus du VIH n'est détectable dans son organisme. Ce cas a fait l'objet d'une étude menée par le consortium IciStem, collaboration qui associe à l'hôpital universitaire de Düsseldorf l'Institut Pasteur, l'université de Hambourg, l'université d'Utrecht et l'Institut de recherche sur le sida IrsiCaixa (Espagne). > Björn-Erik Jensen et al., « *Nature Medicine* », 20 février

PAIX, DÉMOCRATIE,  
ENVIRONNEMENT,  
UN MONDE  
FRAGILE



Le Monde

# Face aux infections multirésistantes, le retour des phages



► SUITE DE LA PREMIÈRE PAGE

«Mais nous avons aussi besoin de techniques modernes de séquençage et d'automatisation pour caractériser les mécanismes moléculaires par lesquels les phages et les bactéries coévoluent et pour ajuster leurs interactions afin de tirer le meilleur parti de leur potentiel thérapeutique, y compris de leurs synergies avec les antibiotiques», soutient-il.

Dans la pièce mitoyenne, dans l'incubateur automatisé dont le laboratoire vient de s'équiper, différentes combinaisons entre bactéries, bactériophages et antibiotiques sont testées pour chaque cas d'infection multirésistante touchant un patient du service des grands brûlés de Bruxelles ou d'un autre hôpital confronté à une même impasse thérapeutique. Une caméra produit tous les quarts d'heure une image de la culture, dont est déduite une donnée sur le niveau d'inhibition de croissance bactérienne. De quoi générer une courbe pour chaque combinaison. «A partir de ces courbes, nous déduisons notamment la vitesse de croissance de la bactérie, le temps de latence indiquant la durée pendant laquelle cette croissance est inhibée et le moment auquel émerge une souche résistante», détaille avec conviction Maia Merabishvili, en désignant les courbes sur l'écran d'un ordinateur.

Pour l'équipe bruxelloise, il ne s'agit pas seulement de réhabiliter la phagothérapie en tant que telle, mais également de réfléchir à une utilisation raisonnée des phages, dans un contexte de montée en puissance des résistances aux antibiotiques. «L'enjeu n'est pas d'écarter les antibiotiques et de les remplacer par les phages. Certains bactériophages peuvent sélectionner des souches bactériennes sensibles aux antibiotiques au sein

de l'ensemble de celles en cause dans une infection multirésistante et restaurer ainsi l'efficacité des antibiotiques», insiste Jean-Paul Pirnay, qui a fait imprimer sur un tee-shirt l'inscription «Make antibiotics great again» («Rendre aux antibiotiques leur grandeur»), reprenant les propos d'une collègue américaine, en référence ironique au slogan de Donald Trump «Make America great again».

Selon une étude publiée dans *The Lancet* en janvier 2022, les résistances aux antibiotiques auraient causé 1,27 million de décès dans le monde en 2019, et ce chiffre pourrait atteindre 10 millions en 2050. Six espèces bactériennes sont principalement en cause : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*, impliquées dans toutes sortes d'infections. Si les pays à faibles et à moyens revenus sont les premiers concernés, les pays riches ne sont pas pour autant épargnés. En témoignent les situations d'infections bactériennes contre lesquelles plus aucun antibiotique n'est efficace, menaçant la survie du patient dans certains services hospitaliers. C'est le cas pour les infections cutanées multirésistantes à *P. aeruginosa* chez les personnes atteintes de brûlures sévères, pour les infections pulmonaires multirésistantes à *K. pneumoniae* chez des personnes atteintes de mucoviscidose, ou les infections ostéo-articulaires complexes qui se développent à l'interface entre l'os et une prothèse de hanche ou de genou et peuvent conduire à l'amputation.

## Les plus anciens organismes sur Terre

Face à ces situations extrêmes, les phagothérapies nourrissent les espoirs... et font poindre de nouvelles questions. Comment éviter l'usage massif qui a mené au phénomène d'antibiorésistance ? Comment le monde académique et le monde industriel peuvent-ils concilier leurs enjeux et articuler leurs efforts ? La réintroduction des phages impose une réflexion sur le cadre réglementaire et le modèle de développement.

Les phages sont les plus anciens et les plus abondants organismes sur Terre, et leur nombre est estimé à  $10^{31}$ . On les trouve dans les océans, dans les eaux usées, dans les lacs, mais aussi dans le corps humain, où chaque jour 30 millions d'entre eux circuleraient pour réguler divers microbiomes. Depuis plus de trois milliards d'années, ils coévoluent avec les bactéries, qui développent des défenses pour leur échapper, tandis qu'ils s'adaptent en retour afin de maintenir leur pouvoir infectieux. On a pu ainsi distinguer deux mille génomes parmi les phages infectant une seule souche de *Mycobacterium smegmatis*. Ils ont été classés en trente types différents marqués par d'importantes variations génétiques.

«JE VOIS  
LA PHAGOTHÉRAPIE  
SE DÉVELOPPER DANS  
LE CADRE ACADÉMIQUE,  
CAR LA PRODUCTION  
EST DIFFICILE  
À STANDARDISER»

GRÉGORY RESCH  
CHERCHEUR AU CHUV, LAUSANNE

Certains phages peuvent infecter un large spectre de bactéries incluant plusieurs espèces au sein d'un même genre, comme les vingt à trente phages couvrant *S. aureus*. D'autres sont très spécifiques : au moins trois cents phages sont par exemple nécessaires pour couvrir les isolats cliniques d'*A. baumannii*. On distingue également les phages lytiques, qui détruisent des bactéries infectées, des phages tempérés, dont le génome peut également s'intégrer au génome bactérien sans détruire leurs hôtes. La connaissance accrue de ces propriétés, acquise ces dernières années en particulier grâce à différentes techniques d'étude des génomes, permet de mieux comprendre les conditions de succès des phagothérapies.

Depuis plus de quatre-vingts ans, l'Institut George-Eliava produit en Géorgie des phages sous forme de cocktails, vendus librement en pharmacie pour traiter des infections bactériennes courantes telles que les infections urinaires, digestives ou les infections de l'appareil respiratoire supérieur. Ils font partie de la culture populaire, et leur efficacité était jusqu'à récemment mal définie. Or, le système occidental conditionne la mise sur le marché d'un médicament à la conduite d'études cliniques permettant d'évaluer avec précision son innocuité et son efficacité. Les autorisations sont délivrées par l'Agence européenne des médicaments ou par la Food and Drug Administration aux Etats-Unis.

S'inspirant du modèle géorgien, cliniciens et industriels occidentaux ont d'abord misé sur les cocktails de phages pour tenter de réintroduire les phagothérapies. La start-up française Pherecydes Pharma a ainsi été créée en 2006 pour développer des cocktails contre trois espèces bactériennes : *S. aureus*, *P. aeruginosa* et *E. coli*.

L'essai randomisé Phagoburn de phase I/II, mené entre 2015 et 2017, a obtenu des financements européens dans l'optique d'une validation des cocktails comme médicaments. Mais, réalisé en France et en Belgique avec un assemblage de douze phages chez vingt-sept patients

atteints de plaies infectées par *P. aeruginosa* multirésistantes aux antibiotiques à la suite de brûlures sévères, cet essai a fait l'effet d'une douche froide. Chez trois patients sur dix, ces cocktails se sont révélés inefficaces. En cause, la stabilité des phages ainsi que leur spécificité, qui nécessite d'adapter la composition des phagothérapies à chaque cas d'infection. «Les cocktails de phages ne fonctionnent pas pour soigner ces infections sévères», affirme Jean-Paul Pirnay. Il faut sélectionner les phages actifs en laboratoire, les entraîner pour accroître leur efficacité et définir des combinaisons personnalisées à chaque patient, en association avec d'autres médicaments comme les antibiotiques.»

## «Elaborer des combinaisons sur mesure»

«Phagoburn n'était pas la bonne solution, car l'intérêt des cocktails dépend des espèces bactériennes», renchérit Grégory Resch, chercheur au laboratoire des bactériophages et de phagothérapie au centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV, Lausanne). «Pour certaines espèces comme *S. aureus*, les phages sont à large spectre et couvrent 75 % des souches, précise-t-il. Mais, pour d'autres bactéries comme *Pseudomonas* ou *Klebsiella*, il faut disposer d'un grand nombre de phages pour cibler 100 % des souches et élaborer des combinaisons sur mesure.»

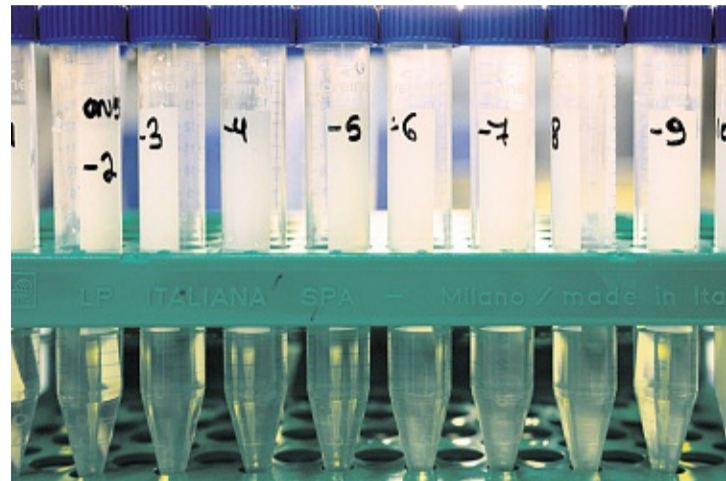
La solution serait de développer des banques dans lesquelles seraient conservés les phages, afin de permettre de lancer des productions selon les besoins. Un marché de niche qui dissuade le privé, d'autant plus que cela nécessite un processus de purification complexe et coûteux.

«La purification des phages est un enjeu important», souligne Frédéric Laurent, responsable du volet production de PhageinLyon, programme qu'il porte depuis 2017 avec Tristan Ferry, à l'hôpital de la Croix-Rousse, et financé par la fondation des Hospices civils de Lyon pour développer la phagothérapie en France. «Pour obtenir des phages en grande quantité, il faut qu'ils se multiplient en infectant des bactéries. Une fois cette amplification obtenue, il faut séparer les phages des débris et des métabolites de bactérie de manière à obtenir un haut degré de purification pour leur usage thérapeutique, en particulier par voie intraveineuse», détaille-t-il. En Géorgie, ils sont essentiellement utilisés par voie orale ou par application cutanée, des modes moins exigeants en termes de purification.

«Je vois la phagothérapie se développer comme la thérapie cellulaire dans le cadre académique, car la production est difficile à standardiser», souligne Grégory Resch. En thérapie cellulaire, le milieu biologique dans lequel on peut faire pousser les cellules dépend de chaque patient, ce qui dissuade

## Développer la production in vitro

La biologie synthétique s'invite dans les phagothérapies et de nombreuses biotechs développent des plates-formes de production in vitro de phages, en vue d'une augmentation de la demande. L'idée ? Isoler les composants de la cellule bactérienne nécessaires à la production des phages et les placer en présence du génome du phage souhaité. C'est par exemple le projet de la start-up allemande Invitris, créée en 2022 par une équipe de chercheurs de l'université technique de Munich. La modification des génomes des phages par génie génétique vise par ailleurs à augmenter leurs performances, en élargissant le spectre de leurs cibles au sein d'une même espèce bactérienne ou en intervenant sur des gènes impliqués dans la résistance aux bactéries. C'est le cas des phages synthétiques développés par la société américaine Armata. L'intelligence artificielle pourrait également permettre de sélectionner le phage le mieux adapté à une infection donnée, conduisant à l'automatisation des phagothérapies personnalisées.



A l'hôpital militaire Reine-Astrid de Bruxelles, le 11 janvier. De gauche à droite et de haut en bas : un phage imprimé en 3D ; la production des phages se fait dans des salles blanches où l'environnement est contrôlé ; dans le laboratoire de recherche sur la phagothérapie, des tubes contiennent des dilutions de phages ; Maia Merabishvili, chercheuse géorgienne venue travailler à l'hôpital militaire, et Jean-Paul Pirnay, chef de service du laboratoire de technologie cellulaire et moléculaire (LabMCT). MARIN DRIGUEZ/AGENCE VU\*



les industriels.» Pourtant, au CHUV, des pansements de peau personnalisés sont produits en faisant varier la composition des milieux de culture de cellules. Pour le chercheur suisse, il faudrait développer des centres nationaux de référence pour les patients en impasse thérapeutique face à la résistance aux antibiotiques.

L'hôpital militaire Reine-Astrid fournit ces thérapies sur mesure au centre des grands brûlés, mais également aux services hospitaliers qui en font la demande. Depuis 2008, quelque cent trente patients ont ainsi été traités dans trente-cinq hôpitaux répartis dans douze pays européens, dont le centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes (Crioac) à l'hôpital de la Croix-Rousse à Lyon, pour des usages compassionnels accordés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Les Etats-Unis renouent aussi avec les phagothérapies. L'infectiologue Steffanie Strathdee a créé, en 2018 à l'université de Californie à San Diego, le Centre pour les applications et les thérapies innovantes utilisant les phages (Ipath) à la suite de la guérison par phagothérapie de son mari, Tom Patterson, infecté par une bactérie de l'espèce *A. baumannii* multirésistante lors d'un voyage en Egypte. Ce centre où sont produits des phages collabore avec une douzaine de services hospitaliers. Ainsi, 170 patients ont bénéficié d'un tel traitement en usage compassionnel outre-Atlantique.

#### Les risques d'un usage massif

Dans ces conditions, les études de cas se multiplient pour caractériser les conditions de réussite des phagothérapies personnalisées. Une publication du 18 janvier 2022 dans la revue *Nature Communications* rapporte par exemple que l'association d'un antibiotique et d'un phage a permis le contrôle d'une infection osseuse par une bactérie multirésistante qui perdurait depuis plus de sept cents jours chez une femme blessée lors de l'attentat de l'aéroport de Bruxelles, en mars 2016.

La multiplication de ces signaux positifs encourage les investissements dans les phagothérapies. Au Crioac de la Croix-Rousse, où quarante-six patients ont vu leur infection toujours sous contrôle deux ans après le début du traitement, le programme PhageinLyon se développe. En 2021, l'Agence nationale de la recherche lui a accordé un financement de 2,85 millions d'euros pour la production hospitalière de phages, avec, en ligne de mire, la création d'un Institut français du phage, apte à fournir les hôpitaux français. Au laboratoire des bactériophages et de phagothérapie qui a ouvert en mars 2021 au sein du CHUV de Lausanne, une banque de cent phages dirigés

contre *K. pneumoniae* a été constituée pour traiter les infections respiratoires multirésistantes chez les patients atteints de mucoviscidose.

« Je suis plus optimiste maintenant que je ne l'étais il y a un an, et je serais surpris si les phages n'étaient pas utilisés en pratique clinique dans les prochaines années. Il faut apprendre comment utiliser les phagothérapies et nous avons besoin des essais cliniques pour cela, mais je n'ai aucun doute sur le fait qu'elles vont trouver leur place en médecine », assure Robert Schooley, qui codirige le centre américain Ipath. La recherche clinique s'accélère partout : vingt-neuf essais ont été lancés dans le monde au cours des deux dernières années alors que seulement quinze avaient été recensés pendant les vingt précédentes. Ils concernent des infections variées, de la peau, ostéo-articulaires, urinaires ou encore dans le cadre d'une mucoviscidose.

Si le monde académique entend rester le maître d'œuvre de ce retour en grâce, les entreprises de biotechnologie misent de leur côté sur les cocktails de phages, qui permettrait une production à grande échelle sous forme de médicaments. La société Pherecydes Pharma a ainsi lancé en 2022 un nouvel essai clinique de phase II nommé PHAGODAIR, misant sur la complémentarité entre les

cocktails et les phagothérapies sur mesure. Elle prévoit d'enrôler progressivement soixante-quatre patients dans différents hôpitaux en France, aux Pays-Bas, en Espagne et en Allemagne et d'administrer un cocktail de phages après la réalisation d'un phagogramme destiné à vérifier son efficacité chez chaque patient.

« L'idée est d'avoir un cocktail de base de trois ou quatre phages pouvant être adapté progressivement pour couvrir 90 % des infections résistantes aux antibiotiques que l'on peut éventuellement entraîner de manière à renforcer leur efficacité », défend son PDG Didier Hoch. « Il y a une complémentarité entre une approche réglementaire standardisée, qui permet de couvrir l'essentiel des demandes, et des demandes plus rares pour des patients échappant à cette première cible », poursuit-il. Selon lui, le modèle du médicament devrait ainsi pouvoir s'imposer tout en laissant une place aux traitements d'origine hospitalière.

« L'enjeu est de répondre à la problématique clinique en trouvant le phage actif parmi les phages disponibles, qu'ils proviennent de l'industrie ou de la production publique, et de définir la voie d'administration adéquate, intraveineuse ou en application locale, ainsi que le nombre de doses permettant de contrôler l'infection », complète

## « SEULES LA BELGIQUE ET LA POLOGNE ONT DES RÉGLEMENTATIONS ADAPTÉES »

Le médecin Jean-Paul Pirnay a mené l'ensemble de sa carrière à l'hôpital militaire Reine-Astrid, à Bruxelles, où il s'est intéressé, dès le début des années 2000, aux phagothérapies. Il a contribué, en 2016, aux consultations préalables à la création du cadre réglementaire permettant d'utiliser les phages dans des préparations magistrales en Belgique par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé.

#### Que sait-on aujourd'hui de l'émergence de résistances bactériennes dans le cadre des phagothérapies ?

La pénicilline était au début produite par les champignons et Alexander Fleming avait alerté sur les résistances aux antibiotiques dans son discours de réception du prix Nobel en 1945. Mais sous la pression de l'industrie pharmaceutique, cela a été oublié. Il y a le même problème avec les phages. Nous voyons apparaître des résistances chez environ la moitié des patients traités. On les connaît mal et on ne sait pas si elles vont persister et se répandre dans la nature. Cela nécessite des recherches. L'idée est de ne pas utiliser des cocktails de phages à large spectre. C'est pourquoi les phagothérapies personnalisées sont importantes.

#### Pourquoi défendez-vous le modèle de la préparation magistrale pour les phagothérapies ?

Selon la loi européenne, une préparation magistrale est définie comme « tout médicament préparé en pharmacie conformément à une prescription médicale pour un patient donné ». Les préparations magistrales sont ainsi obtenues par l'intégration des ingrédients actifs – ici les phages – aux autres composants de cette préparation par le pharmacien hospitalier ou sous sa supervision selon les standards techniques et scientifiques de l'art pharmaceutique. Cela permet de personnaliser des traitements. Ces médicaments ne sont pas commercialisés. Dans le cas des phagothérapies, le médecin peut choisir le phage le plus adapté à une infection donnée et ajuster la composition de la préparation selon le mode d'administration et la posologie. Cela permet d'utiliser les phages sans avoir recours au protocole compassionnel.

#### Quels sont les obstacles au statut de médicament pour ces thérapies personnalisées ?

Le statut de médicament exigerait que les phages soient produits selon les normes de bonne pratique, en plus d'une autorisation de mise sur le marché délivrée après leur évaluation au cours d'essais cliniques. Ces exigences sont adaptées à des médicaments stables, comme lorsqu'on produit des molécules chimiques qu'on peut vendre durant des années sur un marché de millions de personnes. Il est alors possible d'investir beaucoup d'argent. Avec les phages, l'évaluation est problématique. La pharmacodynamique, qui étudie la manière dont un médicament se diffuse dans le corps et interagit aux niveaux cellulaires et moléculaires, varie d'un cas à l'autre. On produit à chaque fois un nouveau médicament. Pour les cent premiers patients que nous avons soignés, nous avons utilisé des combinaisons différentes de vingt-cinq phages.

#### Le cadre réglementaire de la préparation magistrale peut-il être étendu à d'autres pays que la Belgique ?

Le gouvernement belge a mené un travail pionnier. Les groupes socialistes et verts au sein du Parlement s'étaient mobilisés pour exiger la mise en place d'un cadre spécifique pour l'utilisation des phages à visée thérapeutique. Il y a tout lieu de penser que le cadre du « phage magistral » est suffisamment flexible pour permettre l'exploitation et l'exploration des spécificités des phages comme antibactériens capables de coévoluer avec les bactéries, tout en garantissant la sécurité des patients. Pour l'instant, seules la Belgique et la Pologne ont développé des réglementations adaptées. Aux Etats-Unis comme en Europe, les agences réglementaires penchent en faveur de la production industrielle des phages, commercialisés sous forme de cocktails ou individuellement. On retombe alors dans le modèle du médicament. Tout dépend des résultats des essais cliniques en cours. S'ils ne sont pas concluants, les agences accepteront alors de réfléchir à autre modèle de développement. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR C. MY

Tristan Ferry, du Crioac. Dans sa pratique clinique, il utilise les cocktails de phages produits par Pherecydes lorsque le phagogramme confirme leur efficacité.

Autre avantage de ces cocktails, ils sont disponibles. Ils peuvent ainsi se substituer aux thérapies personnalisées dont le délai de mise en place risque de compromettre la survie du malade. Mais de nombreux spécialistes alertent sur les risques d'un usage massif si ce modèle parvenait à s'imposer. « Je ne suis pas fondamentalement contre les cocktails utilisés à petite échelle et dans un cadre délimité, en cas par exemple d'épidémies bactériennes dues à une souche bien identifiée. Mais, selon moi, le problème réside dans la massification des traitements en apportant des solutions universelles à des situations singulières », alerte l'anthropologue des sciences et de la santé du centre Emile-Durkheim à Bordeaux, Charlotte Brives, qui enquête depuis plusieurs années sur les phagothérapies. Une production académique aurait sa préférence. « Si on utilise massivement les cocktails de phages, on risque de répéter les erreurs commises avec l'utilisation des antibiotiques », conclut Grégory Resch. ■

CATHERINE MARY  
(ENVOYÉE SPÉCIALE À BRUXELLES)

## LE LIVRE

Vincent van Gogh,  
ses étoiles et  
le cosmologiste

Selon Jean-Pierre Luminet, le peintre respectait la configuration du ciel, mais pas la place des astres

Souvent il me semble que la nuit est beaucoup plus vivante et richement colorée que le jour», écrit, en français, Vincent van Gogh à son frère Théo, le 8 septembre 1888. Dans une lettre adressée cette fois à sa sœur Willemina, qu'il commence à rédiger le lendemain, il précise qu'il veut «absolument peindre un ciel étoilé. (...) Lorsque tu y feras attention, tu verras que certaines étoiles sont citronnées, d'autres ont des feux roses, verts, bleu myosotis. Et sans insister davantage, il est évident que pour peindre un ciel étoilé il ne suffit point de tout de mettre des points blancs sur du noir bleu.»

Vincent van Gogh est alors en Provence et met son désir à exécution en peignant, dans une rue d'Arles, sa *Terrasse de café*, violemment éclairée de jaune mais surplombée par un firmament peuplé d'étoiles tranquilles et pâles, telles des pâquerettes dans un pré outremer. Suivront d'autres tableaux que l'on pourrait qualifier de célestes, dont deux *Nuits étoilées*, l'une arlésienne au bord du Rhône, l'autre réalisée à Saint-Rémy-de-Provence, lors du séjour que le peintre fit dans un asile d'aliénés après s'être tranché l'oreille.

Jean-Pierre Luminet est cosmologiste mais aussi écrivain et artiste, auteur de la première représentation d'un trou noir en 1979. Depuis longtemps, et comme d'autres spécialistes de l'univers avant lui, il se demande si le peintre néerlandais – qui n'a jamais manifesté dans sa correspondance d'intérêt particulier pour l'astronomie – a été fidèle au ciel qu'il voyait. «Les étoiles qu'il a représentées sur la toile sont-elles disposées au hasard ou correspondent-elles à une configuration réelle du ciel nocturne?», s'interroge le chercheur.

**Une enquête picturalo-astronomique**  
Dans son dernier ouvrage, il fait la synthèse des recherches menées sur les toiles étoilées du peintre. Car, en connaissant la date et le lieu d'exécution de l'œuvre, il est possible, à l'aide d'un logiciel de reconstitution du ciel, de savoir quelle vue du cosmos s'offrait à Van Gogh. Près d'un siècle et demi plus tard, le scientifique, né en Provence, remet ses pas et ses yeux dans ceux du peintre, entre Arles et Saint-Rémy, pour une enquête picturalo-astronomique qui ne manque pas de charme.

Même si les scénarios retenus se révèlent parfois hypothétiques, il ressort de cette balade une conclusion assez nette : Van Gogh ne parsemait pas ses toiles d'étoiles aléatoires. La configuration des constellations ou des planètes était respectée, tout comme les phases de la Lune, mais les astres n'étaient pas forcément peints à leur place dans le paysage. Ainsi, dans la *Nuit étoilée* d'Arles, où l'on reconnaît la Grande Ourse, il est en réalité impossible de l'observer au-dessus du Rhône en regardant vers le sud-ouest. Van Gogh composait à partir du réel mais disposait les objets célestes en fonction des exigences du tableau et non selon les lois de l'astronomie. Licence artistique... ■

PIERRE BARTHÉLÉMY

*Les Nuits étoilées de Vincent van Gogh, de Jean-Pierre Luminet (éd. Seghers, 160 p., 21 €).*

## LIVRAISON

## «L'eau dans l'univers»

Indispensable à la vie telle que nous la connaissons, l'eau est devenue un emblème de la Terre, les océans faisant de cette dernière, la Planète bleue. Pourtant, cette molécule est loin d'être notre apanage puisqu'elle s'avère omniprésente dans le cosmos. Ainsi que l'énumère le livre de Johan Kieken, médiateur scientifique à Universcience, H<sub>2</sub>O se retrouve aussi bien sur la Lune que sur Mars, dans les astéroïdes, les comètes, dans le milieu interstellaire, dans l'atmosphère de certaines exoplanètes et même à la surface du Soleil!

De Johan Kieken (CNRS Editions, 256 p., 25 €)

UNE MÉTÉORITE REPÉRÉE DANS  
LE CIEL TOMBE EN NORMANDIE

C'est un petit caillou de 100 grammes sorti de la glaise d'un pré de Normandie mercredi 15 février. Un véritable trésor qui se reflète dans les yeux émerveillés de ses découvreurs. Cette météorite est issue d'un astéroïde dont

l'approche avait été signalée et observée au télescope et dont l'entrée dans l'atmosphère a été filmée deux jours plus tôt en fin de nuit. C'est la troisième fois qu'une météorite est trouvée dans ces conditions dans le monde, la première fois en Europe.  
«Ce qui est particulièrement intéressant, c'est que l'objet a été observé avant de tomber, on a toute son histoire», se réjouit Brigitte Zanda,

enseignante-chercheuse au Muséum national d'histoire naturelle. Avant de rapporter à Paris le précieux caillou venu de l'espace pour l'étudier, elle continuait, vendredi 17 février, de ratisser la zone avec une quinzaine de bénévoles du réseau de sciences participatives Fripon/Vigie-Ciel. Une seconde météorite, de 1 gramme cette fois, a déjà complété la récolte. (PHOTO: FRIPON/VIGIE-CIEL)



## LA VIE DES LABOS

LES NOUVELLES RÈGLES DE TWITTER  
INQUIÈTENT LA RECHERCHE

Par DAVID LAROUSSERIE

Le réseau social Twitter soumet à rude épreuve les nerfs de certaines équipes de recherche, qui craignent de devoir arrêter des projets. Depuis une quinzaine d'années, Twitter est, en effet, devenu un terrain d'études scientifiques majeur pour comprendre la diffusion des informations, la polarisation des discours, l'anticipation des séismes, la mesure de l'état psychologique de communautés... La base de données Scopus recense plus de 20 000 articles de recherche sur ces sujets depuis 2007.

Les raisons d'une telle attirance sont nombreuses, comme le rappelle Kate Starbird, de l'université de Washington : «Twitter est très "réactif" pour étudier les crises, comme des catastrophes naturelles, des événements politiques. Il est intéressant aussi car il permet de voir comment les infos circulent et sont transformées. Enfin, c'est pratique car les données sont publiques et accessibles aux chercheurs par des API.» Ces dernières, pour Application Programming Interfaces, ou interfaces de programmation, permettent de récupérer gratuitement des données, comme la liste des followers d'un compte, ses retweets ou ses tweets entiers, d'une façon plus commode qu'en utilisant le site Web.

Ces données permettent de construire le réseau d'interactions entre comptes, comme l'a par exemple

fait récemment l'équipe de David Chavalarias à l'Institut des systèmes complexes de Paris Ile-de-France, en étudiant les opinions climatosceptiques sur Twitter.

C'est ce service d'API que l'entreprise américaine veut faire payer, y compris aux chercheurs. Le 2 février, elle annonce le changement pour le 9. Puis le 9, elle fait savoir que cela arriverait le 13. Puis le 13 que cela se ferait dans «plusieurs jours» à cause d'«un immense enthousiasme».

## «Chien de garde»

«C'est la bérézina ! Les collègues sont furieux», soupire Jean-Philippe Cointet, chercheur au Medialab de Sciences Po, qui utilise Twitter pour observer, par exemple, le paysage politique. «Nous nous préparons au pire», confirme David Chavalarias. «J'ai dit au groupe de se calmer, ce n'est pas la fin du monde. S'il faut payer, nous devons probablement arrêter les projets qui débutent. Pour les projets qui se terminent, nous collectons frénétiquement avant la fermeture», tempère Kathleen Carley, de l'université Carnegie Mellon, à Pittsburgh. «On a du stock, mais on est dans l'attente, espérant pouvoir mener notre projet de détection des armées de comptes automatiques», prévient Annabelle Gillet, enseignante-chercheuse à l'université de Bourgogne. Payer pour ces données sera sans doute impossible pour beaucoup de laboratoires.

Le nouveau patron de l'entreprise, Elon Musk, n'a pas forcément les chercheurs dans le nez, car ces API servent aussi à différents acteurs pour construire des services qu'il s'agirait de faire payer plus. Le monde académique, dont l'objectif n'est pas commercial, pourrait donc être épargné. Si Twitter se ferme à la recherche, «on ne pourrait plus rien dire sur ce qui s'y passe réellement : campagnes coordonnées, biais algorithmiques, modération excessive... Rien. Si Twitter reste au cœur du système médiatique, c'est un gros problème en perspective», s'inquiète David Chavalarias. «Les universités qui font ces recherches constituent une forme de "chien de garde", qui identifie les mauvaises choses qui se produisent souvent avant qu'elles ne prennent de l'ampleur. Cette surveillance pourrait disparaître. Nous serons moins bien préparés à lutter contre la propagation des méfaits en ligne : désinformation, extrémisme et haine.»

Outre l'option de payer, il reste celle de changer de terrain. «Peut-être que c'est un mal pour un bien, ça devenait un peu trop automatique pour les chercheurs (mais aussi les journalistes !) d'utiliser Twitter comme des focus groupes», note Jean-Philippe Cointet, dont le labo a déjà commencé à explorer d'autres réseaux, comme YouTube, Reddit, Facebook... Mais dont les conditions d'accès ne sont pas les mêmes et qui ne répondent pas aux mêmes questions de société. ■

## AFFAIRE DE LOGIQUE – N° 1234

## Alice et Bob en répétition

Bob s'est passionné pour les nombres «répétitifs» de quatre chiffres, dont l'écriture décimale, de la forme *abab* (avec *a* différent de *b*) comme 1515 ou 2020, est obtenue en répétant deux fois les deux mêmes chiffres. Il en a trouvé un qui peut s'écrire  $n^2 + 1$  (c'est le carré d'un entier augmenté de 1).

## 1. Quels sont tous les nombres répétitifs à quatre chiffres ayant cette propriété ?

Alice s'intéresse alors aux nombres répétitifs de six chiffres, dont l'écriture est de la forme *abcabc* (avec *a* différent de *b*). Elle en a trouvé un qui peut s'écrire  $n^2 + 10$  (c'est le carré d'un entier augmenté de 10).

## 2. Quels sont tous les nombres répétitifs à six chiffres ayant cette propriété ?

CÉLÉBRATION DU  $\pi$ -DAY

## À PARIS (ENTRE AUTRES) LE 14/03

Depuis 1988, les amateurs de mathématiques de tous pays célèbrent la journée de pi le 14 mars (3-14 pour les Anglo-Saxons : rappelons que 3,14 est l'approximation classique de  $\pi$ ). En France, ce jour-là, à l'occasion de leur cent-cinquantième, la Société mathématique de France (SMF) et la Société française de physique (SFP) organisent une journée commune à l'Institut Henri Poincaré (IHP, 11, rue Pierre-et-Marie-Curie, Paris 5<sup>e</sup>). Ce sera l'occasion d'échanges entre physiciens et mathématiciens, qui se terminera à 18 h par un exposé grand public de l'astrophysicien Jean-Philippe Uzan : «Le Big Bang, un siècle de cosmologie». Infos sur [ihp.fr/fr/agenda](http://ihp.fr/fr/agenda)

## SEMAINE DES MATHÉMATIQUES

## DU 06 AU 15/03 EN ÎLE-DE-FRANCE

Comme tous les ans, la semaine des mathématiques, organisée pour renforcer l'attractivité de cette discipline, se déroulera sur toute la France. Le thème choisi : «Mathématiques à la carte». Si la plupart des événements sont destinés aux collégiens et lycéens, certains sont ouverts au public. Voici un aperçu de ceux d'Ile-de-France (les régions la semaine prochaine).  
• Le 09/03 à 10 h et 14 h au Musée des arts et métiers (60, rue Réaumur, Paris 3<sup>e</sup>) : une visite suivie, pour les CMI-CM2, d'un atelier «Compter du bout des doigts» ou, pour les lycéens, d'une conférence de Marie Doumic, «Comment mesurer la formation des polymères?» et une autre, de Roger Lewandowski,

«La cascade d'énergie turbulente nous fait-elle tourner la tête?», allusion à l'écoulement du vent autour d'une éolienne.

• Le 07-03 à 10 h à l'Institut de France (23, quai Conti, Paris 6<sup>e</sup>) : après une visite de l'Académie, conférence pour les lycéens de l'académicienne Nalini Anantharaman, «Géométrie, spectre et sons». La conférencière explorera la manière dont les vibrations d'un objet dépendent de sa géométrie, à la lumière des travaux de Daniel Bernoulli en 1762.

Le 14/03 à 18 h à l'IHP, une conférence d'Olivier Faugeras (Inria) : «Des mathématiques au chevet des neurones et des astrocytes», sur les relations entre les deux grands types de cellules qui constituent nos cerveaux. Infos sur [pia.ac-paris.fr](http://pia.ac-paris.fr)

E. BUSSER, G. COHEN ET J.-L. LEGRAND © POLE 2023

[affairedelologie@poleditions.com](mailto:affairedelologie@poleditions.com)

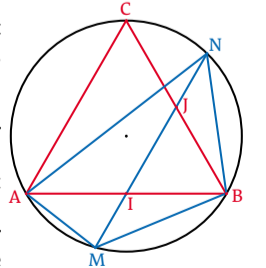
## Solution du problème 1233

## 1. (AB) est bissectrice de l'angle MAN.

En raison de leur parallélisme, les segments [MN] et [AC] ont une médiatrice commune, passant par B et par le centre du cercle. Le triangle MBN est donc isocèle en B et les côtés BM et BN sont égaux. On en déduit l'égalité des angles qui les interceptent :  $MAB = NAB$ .

## 2. Trois rapports au moins sont égaux au nombre d'or : MB/MA, IB/IM, IN/IA.

Les triangles BIN et MIA sont semblables (mêmes angles), donc :  $IB/IM = BN/AM = MB/MA$ . Or, la puissance du point I par rapport au cercle donne :  $IB \times IA = IM \times IN$ , qu'on peut écrire  $IB^2 = IM \times (IJ + JN)$ . De plus, par symétrie autour de la médiatrice commune de [AC] et [MN] (qui passe par B), les triangles BNC et BMA sont isométriques et leurs médianes IM et JN ont la même longueur. La relation précédente devient donc :  $IB^2 = IM \times (IB + IM)$  ou, en divisant par  $IM^2$  :  $(IB/IM)^2 = (IB/IM) + 1$ . Le quotient de IB par IM a donc pour carré lui-même augmenté de 1 : c'est la caractéristique du nombre d'or  $\varphi = (1+\sqrt{5})/2$ . La similitude des triangles BIN et MIA implique par ailleurs deux autres rapports égaux au nombre d'or, dont les numérateurs sont différents :  $NB/MA = IN/IA = IB/IM$ .



CARTE  
BLANCHELe travail n'est  
pas la santé

Par ANNE BORY

Un auditeur de France Inter témoignant qu'à 62 ans il ne se voyait pas « aller plus loin » tant son corps était « fatigué », le ministre du travail, Olivier Dussopt, a répondu que « l'un des aspects les plus forts, (...) c'est la capacité que nous avons les uns les autres à trouver du sens et du plaisir dans le travail qu'on occupe ». Si la réponse semble un peu décalée, il y a pourtant bien un lien entre santé, d'un côté, et sens dans le travail, de l'autre. Une recherche récente, financée par la direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques (Dares) du ministère du travail, montre en effet que quand le sens du travail prend une place centrale, la santé est reléguée au second plan, au point qu'elle se détériore.

Cette recherche part d'un paradoxe : selon plusieurs enquêtes de la statistique publique portant sur la santé et les conditions de travail, la santé des salariés des très petites entreprises (TPE) est meilleure que dans des entreprises plus grandes, alors même que les risques professionnels y sont plus présents et que la prévention y est très faible. En 2018, les TPE représentaient 19 % des salariés en France.

Dans *Santé et travail dans les TPE. S'arranger avec la santé, bricoler avec les risques* (Erès, 160 pages, 20 euros), les sociologues Fanny Darbus et Emilie Legrand expliquent d'abord que la mesure de la santé au travail par la statistique publique s'appuie sur les déclarations des salariés et sur le nombre d'arrêts maladie et d'accidents du travail et maladies professionnelles déclarés à l'administration. Passent donc sous les radars les troubles de santé qui ne donnent pas lieu à l'établissement d'un arrêt ou à la reconnaissance d'un accident du travail ou d'une maladie professionnelle, ou que les salariés taisent. Pourtant, lors d'entretiens menés face à face dans trente TPE des secteurs de la coiffure, de la restauration et du BTP, ces troubles sont « omniprésents mais comme relégués au second plan ».

## Endurance à la douleur

C'est la « culture somatique » de ces salariés qui constitue la principale explication du fait que les TPE abritent de nombreux troubles de santé statistiquement silencieux. Cette culture est l'ensemble des normes qui conditionnent la façon dont les individus appréhendent leur corps et ce qui lui arrive, et s'y adaptent. Elle est étroitement liée et ajustée aux conditions de travail et à la position des individus sur le marché de l'emploi. Dans les TPE, cette culture somatique pousse à minimiser et supporter les douleurs sans arrêter de travailler.

Elle trouve sa source dans l'éducation « dure au mal » reçue par la plupart des salariés rencontrés, issus de milieux populaires au sein desquels « on ne s'écoute pas ». Cette endurance à la douleur est ensuite confortée en apprentissage puis au sein des TPE : manquer à une organisation du travail reposant sur très peu de gens apparaît comme une défaillance, susceptible de menacer une santé économique perçue comme structurellement précaire. Dans beaucoup de TPE, dirigeants et salariés travaillent ensemble. Au sein d'ambiances souvent décrites comme familiales, un arrêt de travail est vite vécu comme une trahison personnelle.

Les jeunes les plus dotés scolairement manifestent une endurance « temporaire », supportée car associée à un emploi qu'on n'occupera pas « toute sa vie ». La perspective d'un avenir meilleur dans un autre secteur, ou bien comme patron, est une évidence. En revanche, cette endurance est « contrainte » pour des salariés plus vulnérables car plus âgés, moins diplômés ou à la santé plus fragile, qui ont une conscience aiguë de leur faible employabilité. L'enjeu est alors de « tenir », jusqu'à une retraite encore lointaine. Ainsi, pour défendre sa réputation professionnelle et ne pas trahir ses collègues, tout est fait pour éviter l'arrêt maladie – y compris en mobilisant plutôt des jours de congé. Le sens dans le travail est donc loin d'empêcher l'usure des corps : il fait plutôt passer la santé après l'emploi. ■

Anne Bory  
Sociologue à l'université de Lille, membre junior de l'Institut universitaire de France  
anne.bory@univ-lille.fr

Il faut une révolution anthropologique majeure  
pour surmonter la crise environnementale

TRIBUNE - Pour le chercheur en psychologie cognitive Thierry Ripoll, ce sont les caractéristiques du psychisme humain qui nous font accepter que certains puissent consommer plus que d'autres

Imaginons qu'une petite communauté de naufragés échoue sur une île perdue du Pacifique. Après investigation de ses ressources aquifères, il est acquis que, pour sa survie, chaque individu ne peut consommer plus de 30 litres par jour. Admettons que ces naufragés disposent de moyens financiers très contrastés : certains sont riches quand d'autres sont pauvres. Y aurait-il un sens à ce qu'en vertu de sa richesse, un de ces naufragés soit autorisé à consommer la quantité d'eau qu'il désire. Assurément non. Il est certain que tous s'opposeraient à cela et la raison en est évidente : cela remettrait en cause leur survie individuelle et collective.

Cette expérience de pensée n'est qu'une métaphore de la situation actuelle de l'humanité. Mais pourquoi acceptons-nous sur la planète ce que nous refuserions sur cette île ? Il y a plusieurs raisons à cela ayant fait l'objet de recherches en anthropologie, en psychologie et en économie expérimentale.

La première est d'ordre cognitif. Il est aisé d'appréhender cognitivement les quantités physiques en jeu dans un cas, pas dans l'autre. On peut se représenter quelques dizaines de litres d'eau, mais non les 40 milliards de tonnes de CO<sub>2</sub> émises par la population mondiale. Similairement, chacun peut apprécier la différence qui existe entre 10 pommes et 100 pommes, pas celle qui existe entre 10 milliards et 100 milliards de pommes. Or nos comportements sont tributaires des représentations sur lesquelles ils

s'adosent. Si ces représentations sont trop abstraites, elles demeurent inertes et donc non susceptibles de guider nos comportements.

La deuxième est aussi d'ordre cognitif. Du fait du nombre d'humains sur Terre, l'excès de consommation d'un seul individu ou d'une petite minorité d'individus demeurera infinitésimal rapporté à la consommation mondiale. En revanche, l'excès de consommation d'un seul individu sur cette île est aisément identifié comme pouvant être une cause concrète d'une tragédie collective.

La troisième renvoie à ce que j'ai appelé récemment la « force du système », notamment les principes économiques qui le régissent. Le système économique actuel n'est viable que si chacun consomme librement en proportion des moyens dont il dispose. S'opposer à cette liberté fondamentale, c'est ipso facto provoquer l'effondrement du système. Mais comme tout le monde en dépend, il nous est difficile de concevoir une telle privation de liberté.

La quatrième est aussi liée à la force du système. Dans cette communauté insulaire, il est aisé d'imposer à tous une limitation en termes de consommation. La proximité physique et psychologique de ces individus, leur concrète interdépendance et la perception claire de leur destin commun jouent un rôle déterminant. Cela n'est pas envisageable à l'échelle de la planète du fait de notre nombre, de notre éloignement et de l'abstraction que représentent 8 milliards d'humains.

NOUS ADMETTONS  
L'EXISTENCE  
D'INÉGALITÉS JUSTES  
ET D'ÉGALITÉS  
INJUSTES : IL S'AGIT  
DE L'ARGUMENT  
TRÈS CONTESTABLE  
DE LA MÉRITOCRATIE

La cinquième réside dans le fait que cette microcommunauté est perçue comme constituant un ensemble homogène. De cela, il résulte l'acceptation que tous soient soumis aux mêmes règles en matière de consommation. Dès lors que plusieurs communautés distinctes coexistent et, pire encore, entretiennent des relations de compétition comme c'est le cas sur notre planète, il semble impossible de leur imposer des règles communes.

La sixième raison tient à notre appréhension de l'inégalité et de la justice. Dans un article récent dans *Nature* intitulé « Why people prefer unequal societies ? », les auteurs rappellent que le cerveau humain a évolué de sorte à préférer les répartitions de richesses égalitaires et justes. Nous aimons l'égalité car celle-ci fut jadis adaptative. L'inégalité aurait été préjudiciable à la survie des petites communautés d'humains du paléolithique. Mais notre propension à l'égalité est puissamment modulée par notre exigence de justice, elle aussi, et pour les mêmes

raisons, inscrite dans notre cerveau. C'est la raison pour laquelle nous admettons l'existence d'inégalités justes et d'égalités injustes : il s'agit ni plus ni moins de l'argument très contestable de la méritocratie.

Il est probable que, dans le contexte planétaire, ces caractéristiques du psychisme humain contribuent à l'acceptation que certains soient plus riches que d'autres et puissent donc consommer et détruire la planète plus que d'autres. Mais cela ne nous semble plus acceptable dans le contexte de la communauté de naufragés, d'une part parce qu'aucune information ne permet de légitimer les écarts de richesse à l'origine de potentiels excès de consommation, d'autre part parce que le contexte insulaire nous permet de prendre conscience que de tels excès mettraient cette communauté en danger immédiat.

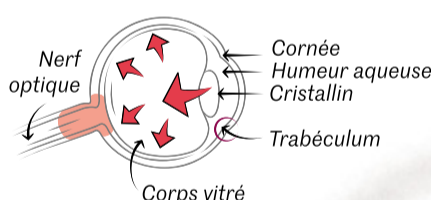
La leçon de cette histoire est qu'il n'y aura pas de solution à la crise environnementale sans l'acceptation d'une limitation de notre droit à consommer. Ce serait là une véritable révolution anthropologique majeure, la seule susceptible de surmonter la crise environnementale. L'inégalité en matière de richesse et donc de consommation n'a plus aucune légitimité dans un monde limité, quelle que soit la force que pouvait avoir l'argument de la méritocratie dans un monde sans limites. ■

Thierry Ripoll, professeur, Aix-Marseille Université, Laboratoire de psychologie cognitive

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

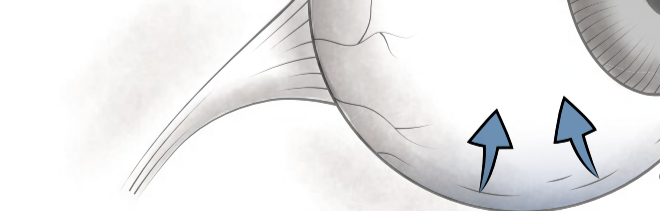
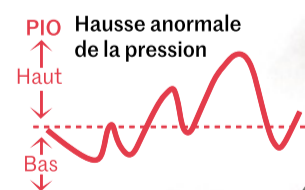
## GLAUCOME : UNE LENTILLE POUR DIAGNOSTIQUER ET SOIGNER

Le glaucome est une maladie chronique et irréversible de l'œil provoquée par un **problème d'évacuation du liquide intraoculaire**. Ce liquide, nommé humeur aqueuse, s'écoule normalement au travers d'un filtre appelé trabéculum. Son **obstruction** crée une augmentation de la pression intraoculaire qui met en souffrance le nerf optique.



## 1 Mesure de la pression intraoculaire (PIO)

Un capteur basé sur un nanofil creux en or **suit en continu la pression intraoculaire**



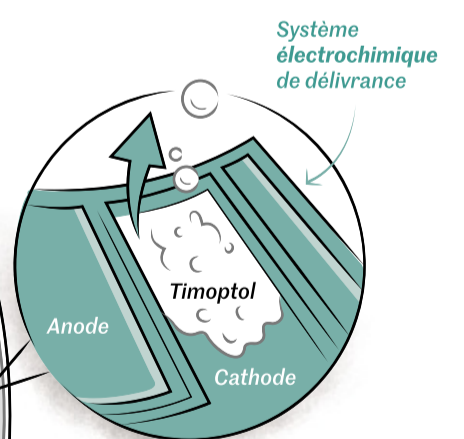
## 3 La pression oculaire est contrôlée

La pression se normalise après la diffusion du médicament



## 2 Délivrance du médicament

Lorsque la pression est trop forte, **la lentille libère le médicament** (le Timoptol)



Antenne

Circuit et puce de circuit intégré permettant une consommation ultrabasse

Système de communication sans fil

Infographie : Le Monde, Laure Belot, Audrey Lagadec • Source : Nature

Cette lentille de contact futuriste a été imaginée par une équipe de l'université coréenne Postech de Pohang pour prévenir le glaucome. Testée sur des lapins, elle fait l'objet d'un article dans la revue *Nature Communications*.

Le glaucome, maladie oculaire irréversible, touche environ 1,5 million de personnes en France et résulte d'une augmentation de la pression intraoculaire. C'est la deuxième cause de cécité dans les pays développés après la dégé-

nérescence maculaire liée à l'âge. Cette lentille « théranostique » (mot-valise combinant les adjectifs « thérapeutique » et « diagnostique ») mesure la pression en continu à l'aide de capteurs et délivre si nécessaire un collyre

(du Timoptol), inclus dans le dispositif. L'équipe de chercheurs essaie de réduire l'épaisseur de la lentille autour de 150 micromètres et prévoit « des essais cliniques sur l'homme d'ici à 2025 ». ■

LAURE BELOT

# Guillaume Canaud, père d'un traitement contre des déformations invalidantes

**PORTRAIT** - A l'hôpital Necker, à Paris, le néphrologue a montré qu'une molécule développée contre certains cancers du sein fait régresser les masses tissulaires en excès

**I**l a connu plusieurs vies de médecin. «Jusqu'en 2016, je ne prenais en charge que des adultes souffrant de maladies rénales», raconte le professeur Guillaume Canaud, 45 ans, dans son bureau de l'hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), à Paris. Depuis 2018, je m'occupe exclusivement de patients atteints de malformations vasculaires ou graisseuses parfois très handicapantes. Des enfants, huit fois sur dix.»

En 2016, ce néphrologue, fils de néphrologue, a débarqué sur un terrain où nul ne l'attendait : le traitement de ces «syndromes d'hypercroissance dysharmonieuse», des maladies génétiques rares entraînant des excroissances de tissu graisseux, des malformations vasculaires et des déformations d'organes. Avec un retentissement souvent majeur, quand elles provoquent poussées inflammatoires et douleurs, suintements ou saignements, thromboses, scoliose, handicaps moteurs, préjudices esthétiques et exclusion sociale.

Nul n'attendait Guillaume Canaud, en effet, quand il a sorti de son chapeau un médicament innovant. Ciblant directement l'anomalie en cause, l'alpelisib (laboratoire Novartis) est le premier traitement capable de faire régresser ces masses tissulaires.

Ce matin, à Necker, Julia est venue de Nantes avec sa maman. La petite, âgée de 6 ans, est née avec une malformation lymphatique et veineuse volumineuse sous l'aisselle droite, infiltrant le bras et le cou. «Plus jeune, il lui fallait des vêtements très larges», raconte sa mère. Vers l'âge de 2 ans, elle a dû subir six injections d'un alcool dans les veines pour scléroser leurs parois – sous anesthésie générale. Ces sclérothérapies ont supprimé les masses présentes dans le cou, mais pas ailleurs.

En janvier 2020, la fillette a été mise sous alpelisib dans le cadre d'une «autorisation temporaire d'utilisation» (ATU), car le médicament n'est pas encore autorisé en Europe. «Après quelques semaines, le volume de ses excroissances a beaucoup diminué», indique Guillaume Canaud. Julia n'a plus de poussées inflammatoires ni de douleurs, sauf dans les zones traitées par sclérothérapie, qui restent dures. «Ailleurs, les masses restantes sont devenues plus souples, mais un excès de peau subsiste. Plus tard, Julia pourra bénéficier d'une chirurgie reconstructrice. La fillette tolère bien le traitement, hormis quelques aphtes buccaux, au début.

## Mutation du gène PIK3CA

Derrière ce progrès, il y eut une découverte fondatrice. En 2012, l'équipe de Matthew Warman, de l'Hôpital pour enfants de Boston (Etats-Unis), identifie des mutations dans un gène au nom étrange, PIK3CA, chez six patients atteints de syndrome de Cloves, qui se caractérise par des hypertrophies graisseuses et vasculaires et une scoliose, notamment.

A Necker, la saga de cette innovation thérapeutique débutera trois ans plus tard, un matin de septembre 2015. «J'ai reçu en consultation un jeune homme de 26 ans atteint d'une forme sévère de syndrome de Cloves, Emmanuel, à l'état général très altéré», raconte Guillaume Canaud. Il présente une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale qui engagent son pronostic vital, sans aucune option thérapeutique.

Emmanuel est porteur d'une mutation du gène PIK3CA, ce qui éveille l'intérêt de Guillaume Canaud. Sa thèse de science portait sur une cascade de gènes essentielle à la croissance et à la multiplication des cellules : la voie «PIK3CA – AKT – mTOR». Or cette voie est bien connue des cancérologues. «Le gène PIK3CA est muté dans 20 % à 40 % des cancers du sein, 30 % des cancers du colon...», relève Guillaume Canaud. Puisque cette voie est suractivée dans de nombreux cancers, se dit-il, il existe probablement des molécules développées par les industriels pour la bloquer. Il interroge les bases de données des essais cliniques et trouve quatre molécules inhibant le gène PIK3CA. «La plus avancée était celle de Novartis», raconte-t-il. Cette molécule était alors évaluée contre certains cancers du sein (elle sera autorisée dans cette indication en 2020).

L'équipe de Necker engage avec Novartis «des discussions compliquées» mais fructueuses, pour que le laboratoire mette à disposition de certains patients cette molécule. Et obtient une autorisation de l'agence



Guillaume Canaud, à Paris, en octobre 2019. FRANÇOIS GUENET/DIVERGENCE

du médicament (ANSM) pour utiliser ce médicament à titre compassionnel, dans le cadre d'une ATU.

En janvier 2016, Emmanuel sera le premier patient atteint de syndrome de Cloves à être traité par cet anti-PIK3CA – le futur alpelisib. «Au bout de quarante-huit heures, il m'a appelé : "Je perds du poids, je suis moins fatigué"», raconte Guillaume Canaud. «Très rapidement, un effet positif a été observé sur l'ensemble des symptômes», écrira l'Inserm en 2018, avec «une diminution importante des masses vasculaires et des excroissances dont le patient souffrait, mais aussi une amélioration majeure de sa qualité de vie. Dix-huit mois plus tard, ce premier patient n'a présenté qu'un seul effet secondaire, une hyperglycémie, bien contrôlée par un simple régime alimentaire. » Emmanuel «n'est pas guéri et ne le sera jamais, mais ses masses ont fondu de 70 %», précise Guillaume Canaud, moyennant une prise quotidienne, sans doute à vie, de ce médicament. Le néphrologue crée alors, avec son équipe Inserm, un modèle de souris qui reproduit les lésions des malades, puis traite ces rongeurs par ce médicament. «En quinze jours, toutes leurs tumeurs ont disparu», réapparaissant toutefois à l'arrêt du traitement.

Son équipe traitera 18 patients supplémentaires (dont 15 enfants), toujours avec l'autorisation de l'ANSM. Et publie dans la revue *Nature*, en juin 2018, un article qui fera date. «Des les premiers jours après initiation du traitement, tous les patients ont présenté une amélioration spectaculaire de leur état général et notamment une réduction rapide de la taille des tumeurs vasculaires, des dilatations veineuses, de l'aspect cutané ou du volume anormal des membres ainsi qu'une diminution de la fatigue et une meilleure résistance à l'effort», résumera l'AP-HP dans un communiqué. Tous les patients ont connu une amélioration de leur scoliose. Ils ont ainsi pu selon les cas reprendre une activité physique, arrêter les traitements à base de morphine, retourner à l'école... Dans leur communication, les institutions (Inserm, AP-HP...) ont utilisé un terme maladroit, «syndrome d'Elephant Man», en référence au surnom de Joseph Merrick (1862-1890), ce

Britannique qui fut traité comme une bête de foire. «Un terme très discriminant», regrette aujourd'hui Guillaume Canaud.

Une évaluation sur un petit effectif de patients, bien sûr, ne vaut pas un essai comparant deux groupes tirés au sort pour recevoir le traitement ou un placebo (essai «randomisé»). Certains n'ont pas manqué de le lui reprocher. «Guillaume n'était pas du sérail, glisse le professeur Laurent Guibaud, radiologue aux Hospices civils de Lyon, coauteur de l'article dans *Nature*. Son succès a pu être difficile à vivre pour ceux qui auraient aimé être à l'origine d'une telle avancée thérapeutique.»

De son côté, la Haute Autorité de santé (HAS) a estimé, en novembre 2020, qu'une prescription «dans le cadre d'une ATU nominative peut être considérée en cas de forme sévère compromettant le pronostic vital ou de chirurgie mutilante prévue».

## Un essai randomisé en cours

«Après la publication dans *Nature*, nous avons été submergés de demandes de patients venus de partout, dont 5 % à 8 % de patients étrangers», témoigne Guillaume Canaud. En 2017, 70 patients atteints de ces malformations sont venus le consulter à Necker. L'année suivante, ils étaient 140, 800 en 2020 puis 1100 en 2022 (dont environ 200 sous alpelisib). La néphrologie paraît bien loin.

«En février 2022, la FDA [Food and Drug Administration, l'autorité de santé des Etats-Unis] est venue à Necker éplucher les dossiers de nos patients», indique Guillaume Canaud, les deux semaines les plus stressantes de sa vie. La FDA a aussi examiné les résultats d'une étude rétrospective conduite sur les 57 premiers patients traités. Après six mois de traitement, 74 % d'entre eux présentaient une réduction du volume de leurs lésions, dont 37 % de plus de 20 %. Présentés en congrès en septembre 2021, ces résultats ne sont cependant pas encore publiés. «Tous les patients ne répondent pas de la même façon à l'alpelisib, indique Laurent Guibaud. Le médicament semble plus efficace sur la composante vasculaire – surtout lymphatique – que sur la composante graisseuse des malformations.»

En avril 2022, la FDA a accordé à l'alpelisib une «autorisation accélérée», à condition qu'un essai randomisé soit réalisé dans la foulée. Il est en cours, avec des patients en Europe, aux Etats-Unis et en Asie. ■

FLORENCE ROSIER



## ZOOLOGIE

### Un poisson réussit le test du miroir

**M**iroir, mon beau miroir... Dans le monde de Walt Disney et dans nos salles de bains, le rôle de l'ustensile est bien connu : nous dire qui est la plus belle – ou le plus beau, bien sûr. Dans celui des éthologues, il remplit un tout autre usage : nous indiquer qui est le plus intelligent. Ou plus exactement qui disposerait d'une sorte de conscience de soi-même, faculté longtemps considérée comme le propre de l'humain. En 1970, le psychologue Gordon Gallup faisait sensation en montrant que des chimpanzés placés face à un miroir tentaient d'effacer de leur front une marque qui y avait été déposée à leur insu. Depuis, le «test du miroir» a fait florès. Bonobos et orang-outans ont vite été acceptés au club, suivis des grands dauphins, des orques, des chevaux et des éléphants d'Asie, ou encore des perroquets gris du Gabon ou des pies.

Avec le temps, toutefois, l'universalité de la méthode a été remise en cause. Si les gorilles y font piètre figure, ce n'est sans doute pas par défaut d'intelligence mais parce que, ne se regardant jamais face à face, ils n'observent pas davantage leur reflet. Si les chiens trebuchent eux aussi, c'est que leur perception de l'autre est moins visuelle qu'olfactive. «Je considère que tous les animaux ont une conscience de soi, au moins à un certain degré», tranche le primatologue Frans de Waal. La différence réside dans la façon dont le test du miroir exploite cette conscience, certaines espèces s'en tirant mieux que d'autres.»

Le scientifique néerlandais n'hésite pourtant pas à qualifier d'«incroyable» l'étude publiée le 6 février dans les Comptes rendus de l'Académie des sciences américaine (PNAS). En 2019 et 2022, Masanori Kohda et ses collègues de l'université métropolitaine d'Osaka avaient déjà montré que le labre nettoyeur, un petit poisson à rayures bleu et argent, allait se gratter contre des rochers après avoir observé dans le miroir une marque sur son front. «Mais que percevait-il?», la question restait en suspens, selon le biologiste japonais.

Dans cette troisième étude, son équipe analyse dans un premier temps le comportement face au miroir. D'abord l'animal attaque son image. Puis au bout de quelques minutes, après avoir compris que l'important reflétait ses propres mouvements, il se calme. Confronté à une marque, il tente de



Des labres nettoyeurs. MASANORI KOHDA

l'effacer. Une fois ce test réussi, il se voit proposer une nouvelle épreuve. Cette fois, des photos lui sont présentées. Face à sa propre image, il reste de marbre. Même chose face à un individu présentant sa tête et le corps d'un autre poisson. En revanche, face à une autre tête, quel que soit le corps associé, il attaque. De même, si sa photo présente sur sa tête une marque impromptue (d'une autre couleur que bleu ou argent), il tente de la retirer. Il n'en fait rien, en revanche, si la marque figure sur la photo d'un autre poisson.

Dans une dernière expérience, des poissons qui n'ont jamais été confrontés à leur image dans le miroir se voient à leur tour présenter une photo d'eux-mêmes avec une marque sur la tête. Cette fois, ils foncent tête baissée, cognent, mordent. «Le miroir leur a donc bien permis de se construire une image mentale d'eux-mêmes», concluent les chercheurs.

Désormais, de nouvelles questions se posent. Combien de temps faut-il aux labres nettoyeurs pour construire cette image de soi? A l'inverse, finissent-ils par comprendre qu'une photo n'est pas eux-mêmes mais seulement une image? «Les expériences sont en cours», prévient Masanori Kohda. Et peut-on conclure de cette autorenconnaissance que les poissons ont une véritable conscience d'eux-mêmes? «Le sujet est délicat, admet-il. La conscience suppose une pensée, une intention dans l'action, un but. On n'y est pas encore. Mais si nous parvenons à la démontrer, ça sera une révolution copernicienne.» Pour le moins la révolution bleu et argent. ■

NATHANIEL HERZBERG