Le Monde science&médecine

Art et synchrotron, une histoire d'amour Les technologies de pointe de la physique redonnent des couleurs aux chefs-d'œuvre de l'art et de l'archéologie. Révélations. PAGE 2

L'Europe mal préparée contre la grippe Démobilisés depuis 2009, les Européens se vaccinent moins contre le virus grippal. Et se mettent en danger, selon les spécialistes. PAGE 3

L'autre psy Moins de benzodiazépines, plus de thérapies alternatives. C'est le cheval de bataille de Patrick Lemoine, écrivain et psychiatre sans tabou. PAGE 7

Des machines pour vaincre la douleur

Alors que les douleurs chroniques résistent aux analgésiques, une technique de neurostimulation offre un nouvel espoir.

PAGES 4-5

Traitement de la douleur chronique par stimulation magnétique transcrânienne, à l'hôpital Ambroise-Paré de Boulogne-Billancourt (Hauts-de-Seine), le 16 septembre.

STÉPHANE REMAEL POUR « LE MONDE »

CARTE BLANCHE

Baptiste Coulmont

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

(PHOTO: MARC CHAUMEIL)

L'école de la détestation

« *Lui, c'est pas mon copain.* » Pour les parents, c'est la rengaine de la rentrée. Pour les sociologues, c'est un objet d'étude. Deux d'entre eux, Julie Pagis et Wilfried Lignier, viennent de publier une enquête sur ces détestations enfantines à l'école, dans le dernier numéro de la revue *Genèses* (septembre 2014). L'enquête pendant plus de deux ans dans deux écoles primaires parisiennes porte sur la manière dont les enfants voient le monde, c'est-à-dire sur leur manière de classer, leur « sens social ».

En demandant aux enfants de leur faire la liste de « *trois bons amis dans l'école* », les chercheurs repèrent qu'à cet âge déjà (CE1 et CM2), les amis sont des semblables. Les groupes d'amis sont de même sexe – cela changera avec l'âge –, l'origine migratoire et sociale est au principe des rapprochements. Si ces éléments sont classiques et bien connus, la suite l'est moins. En demandant aux enfants d'expliquer les inimitiés, les sociologues recueillent des justifications qui vont imbriquer jugements scolaires et jugements domestiques. Car l'école n'est pas « L'Ile aux enfants », elle « *donne les moyens de détester* ». Les enfants recyclent et transposent ses jugements pour exprimer la dépréciation.

A la question : « *Qu'est-ce que tu n'aimes pas chez lui ?* », garçons et filles répondent : « *Il n'est pas intelligent, il n'a pas de bonnes notes.* » Le jugement scolaire (la note) légitime l'inimitié. Ainsi, à la question : « *C'est un copain, Julien ?* », la réponse est : « *Non, il ne sait pas écrire, il écrit gros.* » Face à l'incompréhension de la sociologue qui ne s'attendait pas à une telle réponse, l'enfant réitère son argument : « *C'est un cochon, la maîtresse dit que c'est un cochon ! Moi aussi, on dit que c'est un cochon… parce qu'il écrit gros… personne l'aime !* » La taille des lettres « *fonde l'inimitié en raison* ».

« C'est pas mon copain, il sent mauvais »

Les jugements scolaires apparaissent comme des ressources légitimes pour expliquer les inimitiés. Et en primaire, à la différence du collège, même les mal-classés sur les échelles scolaires utilisent ces jugements. La contre-culture des dominés ne s'exprime pas encore ; « *intello* » n'est pas une insulte à l'école primaire.

Pour les auteurs, « *les enfants, lorsqu'ils jugent socialement, imposent aux autres ce qui s'impose à eux* ». Et si l'école s'impose, la famille aussi. Les autres cadres utilisés pour décrire et justifier l'inimitié semblent d'origine domestique. Les enfants recyclent ainsi, pour organiser leurs sociabilités et les décrire, un ensemble de distinctions occupant une place centrale dans la socialisation domestique : le propre et le sale, le beau et le moche, la tenue.

« *C'est pas mon copain, il sent mauvais, il fait des gros prouts.* » L'apprentissage méthodique des dégoûts, qui a lieu très tôt dans la famille, forme des barrières hygiéniques qui sont, largement, une transcription des barrières sociales. La couleur de peau, la corpulence ou la coupe des cheveux sont aussi au principe des détestations : « *Pourquoi vous trouvez qu'ils sont moches ?* » « *Ils ont les cheveux courts.* »

Ces jugements découpent l'espace enfantin : « *Elle sait pas parler doucement* » est la critique des uns, « *Il est trop sérieux, il se tient tout droit* », celle des autres. L'ordre social se construit tôt, mais pas tout seul : il est transcrit par les enfants à l'aide des ressources offertes par la famille et l'école. ■

Douleur chronique
La recherche mise à mal

NEUROSCIENCES

Quand elle s'installe, la douleur devient une maladie qui modifie la physiologie des nerfs. La stimulation magnétique transcrânienne semble la soulager. Mais son mode d'action reste à élucider

VIVIANE THIVENT

Dans une petite pièce de l'hôpital Ambroise-Paré, à Boulogne-Billancourt (Hauts-de-Seine), un monsieur dodeline. Il a une barbe poivre et sel, des cernes et un turban bleu autour du crâne. *« Faites attention à bien rester dans la zone »,* insiste l'ingénieure de recherche chargée de l'étude, Frédérique Poindessous-Jazat. Alors l'homme s'applique. Il plisse les yeux et bouge la tête pour positionner correctement son cerveau, dont il voit une représentation tridimensionnelle sur un écran de contrôle.

« Parfait », encourage l'infirmière, pendant que Frédérique Poindessous-Jazat explique : *« Voici un stimulateur magnétique transcrânien. Cet appareil est unique en France car il est équipé d'un bras robotisé capable de déplacer une bobine de 8,5 kilos et ainsi d'envoyer des impulsions magnétiques dans des zones très précises du cerveau. »* Il est la clé de voûte d'un test inédit visant à évaluer, une fois pour toutes, l'efficacité d'une approche non pharmacologique pour soulager certaines formes de douleurs chroniques.

C'est en 1991 que ce champ de recherche s'ouvre, d'abord avec une approche électrique. Le Japonais Tamiji Tsubokawa, de l'école de médecine de Tokyo, propose alors d'implanter des électrodes dans le cerveau pour soulager certains patients atteints de douleurs chroniques et résistant à toute autre forme de traitement. Dans certains cas efficace, cette technique est toutefois très invasive, d'où l'idée d'utiliser plutôt une stimulation magnétique transcrânienne qui *« permet de moduler l'activité de certaines régions cérébrales tout en restant à distance,* explique Emmanuel Poulet, psychiatre aux Hospices civils de Lyon. *On l'utilise d'ailleurs pour soigner la dépression depuis 1993. »*

L'effet de cette stimulation magnétique sur la douleur commence, quant à elle, à être étudié au milieu des années 2000. En 2007, au Centre d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD) de l'hôpital Ambroise-Paré, les chercheurs testent notamment l'influence d'une stimulation magnétique transcrânienne sur des personnes atteintes de fibromyalgie, une maladie énigmatique, caractérisée par des douleurs diffuses, qui toucherait de 1 % à 2 % de la population française. Ils ont ainsi montré qu'en stimulant, une fois par jour, certaines régions du cerveau – le cortex moteur et le cortex préfrontal –, il était possible de diminuer la douleur ressentie… sans toutefois la faire disparaître. Bémol supplémentaire : 30 % à 40 % des personnes ne répondent pas au traitement.

« Aucune nouvelle molécule antidouleur n'a été découverte en cinquante ans »

SOPHIE PEZET
ESPCI ParisTech

En 2011, ces mêmes chercheurs sont allés plus loin en démontrant la persistance de l'effet sur les sujets répondant au traitement : après cinq jours de stimulation quotidienne, une séance par mois suffit pour maintenir les bienfaits de la thérapie. Le tout sans effets secondaires. A la lumière de ce résultat, le CETD s'est équipé en avril dernier d'un stimulateur plus performant, équipé d'un système de neuro-navigation pour assurer une reproductibilité optimale des stimulations. Objectif : vérifier l'intérêt de cette approche dans le traitement des douleurs chroniques et déterminer le ou les endroits précis du cerveau à stimuler.

« Car, c'est un fait, pour le moment, nous ne savons pas vraiment ce que nous faisons, tout est très empirique », admet Frédérique Poindessous-Jazat. Pour autant, décision exceptionnelle, l'hôpital a donné son aval pour que cet appareil soit utilisé dans un cadre thérapeutique. A compter d'octobre 2014, les personnes atteintes de fibromyalgie, mais aussi d'autres types de douleurs chroniques, auront accès à cet instrument. Un espoir pour des patients qui peinent trop souvent à soulager leur maladie ou à la faire reconnaître.

« Pendant longtemps, les médecins n'ont considéré la douleur que comme un symptôme, un simple signal d'alerte, rappelle Didier Bouhassira, directeur de recherche Inserm au sein du CETD, l'un des rares pôles d'études cliniques de la douleur en France. *C'est ce que l'on m'a appris à l'école de médecine. »* Et c'est ce qu'on a continué à enseigner en France jusque dans les années 1990. Jusqu'à ce que les chercheurs commencent à caractériser les douleurs chroniques, celles qui durent plus de trois mois et pour lesquelles les analgésiques classiques sont le plus souvent inopérants.

« Ces douleurs-là n'ont rien à voir avec celles, dites aiguës, d'une rage de dents ou d'une brûlure : il s'agit de maladies du système nerveux, qui ne fonctionne plus normalement », souligne Didier Bouhassira. D'après une étude publiée dans le journal *Pain* en 2008, 30 % de la population française et près de 50 % des plus de 70 ans seraient touchés par ces troubles complexes et protéiformes. Certaines douleurs résultent de lésions au niveau des nerfs (douleurs neuropathiques), d'une inflammation périphérique (douleurs nociceptives) ou d'un dysfonctionnement plus global de la boucle de régulation de la douleur, au niveau de la moelle épinière ou du cerveau (douleurs dysfonctionnelles, dont la fibromyalgie).

« Toutes ces douleurs résultent d'une façon ou d'une autre de la plasticité du système nerveux, résume Bernard Calvino, professeur honoraire à l'ESPCI Paris Tech. *« Ce dernier n'a rien à voir avec un ordinateur, auquel on le compare souvent. Il change en permanence, notamment en réponse aux surstimulations. »* Ainsi, des travaux effectués sur des rats ont montré que lorsqu'une douleur aiguë persiste au-delà de quatre semaines, les nerfs concernés changent de physiologie : *« Les canaux ioniques se transforment, ceux-là mêmes qui permettent la génération et la propagation du signal électrique, et donc de l'information douloureuse, le long du nerf »,* explique Eric Lingueglia, de l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire de Sophia Antipolis (Alpes-Maritimes).

« En conséquence, les nerfs deviennent hyperexcitables, augmentant ainsi la sensibilité à la douleur. » Alors, c'est tout le système qui peut s'emballer. Car en réponse à la surstimulation, les réseaux nerveux dans la moelle épinière, par exemple, qui relaient l'information douloureuse vers le cerveau, peuvent aussi changer de physiologie. De cette observation de laboratoire découle une mesure clinique : *« La prise en charge maximale de la douleur aiguë, postopératoire par exemple, est primordiale,* insiste Bernard Calvino. *Car si l'on empêche la stimulation, la douleur initiale, on limite la survenue de cet effet domino. »* Et donc l'apparition des douleurs chroniques.

Si l'on parvenait à identifier les canaux ioniques pathologiques des nerfs, on pourrait les bloquer, empêcher la propagation du signal nerveux atypique, stopper ainsi la douleur chronique, et – pourquoi pas ? – rétablir la physiologie initiale des nerfs touchés. Plusieurs molécules utilisées en clinique contre la douleur chronique, comme certains antiépileptiques, agissent déjà sur les canaux ioniques. Mais de nouvelles cibles sont apparues quand, au milieu des années 2000, les chercheurs se sont penchés sur des maladies génétiques causant une hypo- ou une hypersensibilité à la douleur. Ce faisant, ils ont mis en exergue le rôle prépondérant de certains canaux laissant passer les ions sodium. Ces canaux dits sodiques font depuis l'objet d'efforts particuliers de la part de l'industrie pharmaceutique.

Difficile pourtant d'affirmer que cela va aboutir. *« Car malgré l'investissement de l'industrie pharmaceutique et du secteur public, à l'exception d'un antidépresseur et d'un antiépileptique dont les actions antidouleur ont été observées fortuitement, aucune nouvelle molécule n'a été découverte en cinquante ans »,* explique Sophie Pezet, de l'ESPCI ParisTech. Et pourtant, ce n'est pas faute de tentatives : *« Chaque année, depuis dix ans, environ 150 substances antidouleur passent en test clinique,* renchérit Didier Bouhassira. *Et aucune n'a débouché sur un nouveau médicament. »* Une malédiction qui interroge de plus en plus la communauté scientifique.

« Peut-être que nos modèles animaux ne simulent pas correctement la douleur, indique Sophie Pezet. *Cela expliquerait que ce qui semble fonctionner sur des animaux échoue sur les hommes. »* Ce que confirme Didier Bouhassira : *« Chez l'homme, une douleur chronique est déjà difficile à repérer, car elle ne s'accompagne d'aucune dilatation de pupille ni d'accélération du rythme cardiaque. Alors, chez la souris… »* Ce constat a amené des chercheurs comme Jeffrey Mogil, de l'université McGill, au Canada, à imaginer de nouvelles procédures, comme le très controversé test de la grimace, qui permettrait d'évaluer l'ampleur d'une douleur ressentie par l'expression faciale du rat. *« D'autres approches sont envisagées, mais aucune n'est réellement satisfaisante »,* conclut Sophie Pezet.

La réaction des patients à un traitement découle d'une multitude de facteurs, comme la vulnérabilité génétique

Un autre biais pourrait venir des tests cliniques eux-mêmes. *« Dans la majeure partie des essais effectués sur l'homme, une petite fraction des patients se trouvent soulagés par la substance testée,* note Didier Bouhassira. *Peut-être que ces individus ont en commun quelque chose, qu'ils présentent une forme particulière, non encore identifiée, de douleurs chroniques pour laquelle la substance serait opérante. »*

C'est pour tenter de répondre à cette question que le chercheur a mis en

Les mystères du paracétamol

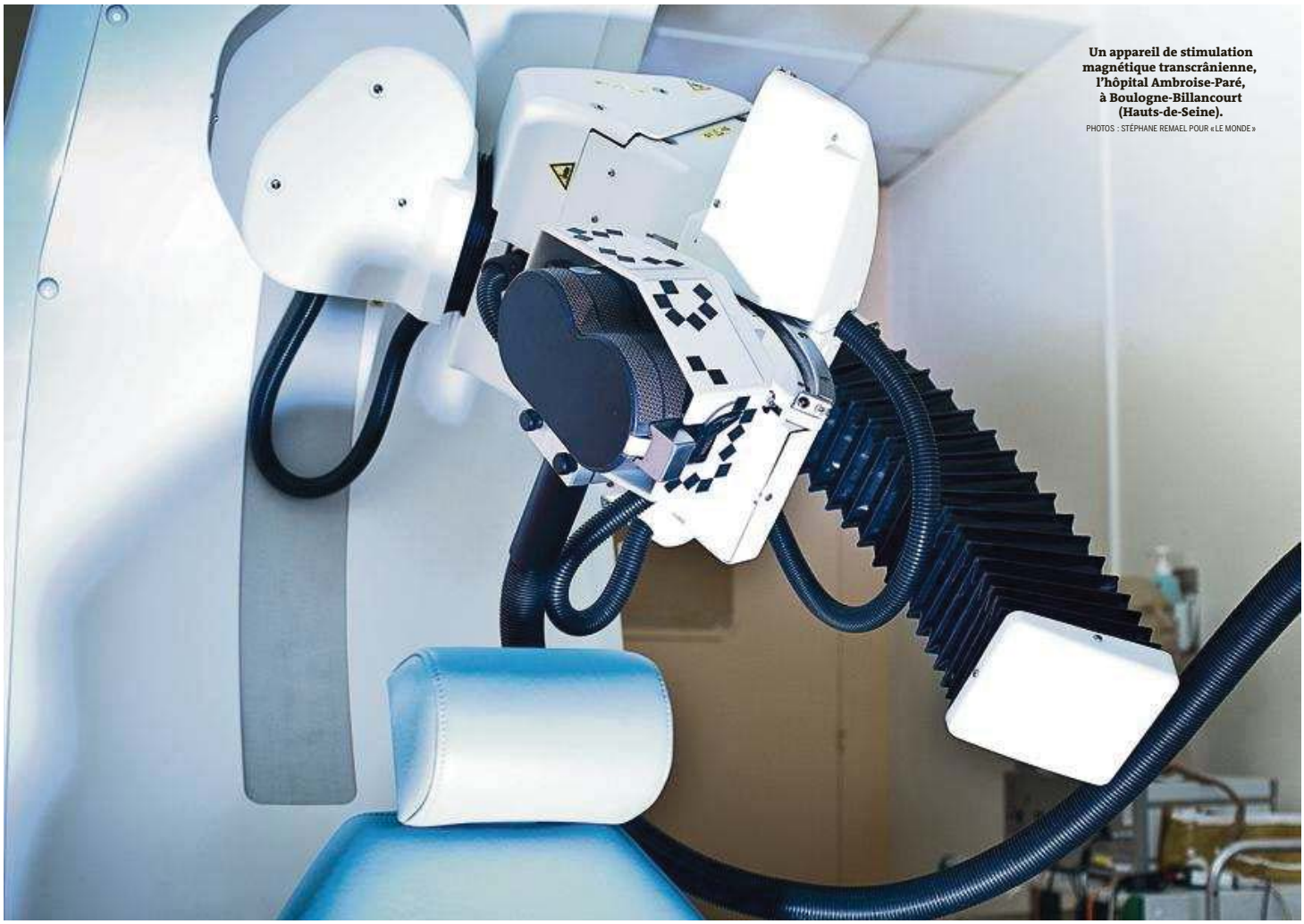
Utilisé depuis cinquante ans, le paracétamol est l'antidouleur le plus consommé du monde. Pourtant, on ignorait tout de son mode d'action… jusqu'à ce que des chercheurs européens se penchent enfin sur la question. *« Pendant longtemps, on s'est contenté de penser que le paracétamol était une version light de l'aspirine, sans chercher plus avant,* explique Alain Eschalier, directeur du laboratoire Neuro-Dol de l'université d'Auvergne, qui a codécouvert le mécanisme d'action du paracétamol. *Les deux molécules ont pourtant des effets très différents sur l'organisme. »* Ils ont en commun de faire baisser la température du corps. Mais l'aspirine fluidifie le sang et a un effet anti-inflammatoire. Le paracétamol, non.

Pour expliquer cette différence, le chercheur rappelle le mode d'action de l'aspirine, dont la découverte a valu un prix Nobel de physiologie et de médecine à John Vane, Sune Bergström et Bengt Samuelsson en 1982 : *« Quand on se coince un doigt dans une porte, on a mal parce que des cellules lésées du doigt se mettent à produire des molécules, comme la prostaglandine, qui vont exciter les nerfs de la douleur. »* L'aspirine réduit la douleur en empêchant la production de cette prostaglandine. Ou, plutôt, en empêchant la production de l'enzyme de synthèse de cette prostaglandine. C'est pourquoi l'aspirine est si efficace contre les inflammations. Elle agit localement, ce qui n'est pas le cas du paracétamol. *« C'est ce que nous avons montré en 1996 »,* ajoute-t-il.

Cette année-là, en effet, l'équipe auvergnate montre, sur des rats et sur l'homme, que le paracétamol n'a aucun effet en injection locale. Mais il agit au niveau du système nerveux central. Dix ans plus tard, des chercheurs de Lund (Suède) étudient sur des rats le devenir du paracétamol dans l'organisme. Ils constatent que la prise de paracétamol n'est pas suivie d'un pic de paracétamol dans le sang ou le cerveau. En revanche, deux autres molécules surgissent, l'une, un aminophénol, dans le sang, et l'autre, l'AM404, dans le cerveau.

La raison en est simple : dans l'organisme, le paracétamol est transformé dans le foie en un autre métabolite, un aminophénol, qui, une fois dans le cerveau, est de nouveau modifié pour devenir de l'AM404. En 2008, les chercheurs français et suédois montrent que l'AM404 se fixe sur deux récepteurs neuronaux, le CB1 et le TRPV1, dont l'activation engendre une analgésie. En découle une diminution de la douleur induite par le paracétamol. Mieux : les Auvergnats pensent avoir identifié, dans le système nerveux central, une zone où l'AM404 est préférentiellement formé et où l'activation des récepteurs CB1 et TRPV1 serait de fait plus forte qu'ailleurs. L'article présentant ce travail devrait paraître prochainement.

A noter que si les mécanismes d'action du paracétamol sont restés si mystérieux, c'est que pendant longtemps ils n'ont pas été étudiés : *« On se focalisait sur la toxicité de la molécule,* note Alain Eschalier. *Oubliant que pour trouver de nouveaux médicaments, il est très important de comprendre comment les rares antidouleurs efficaces agissent. »* ■ V. T.



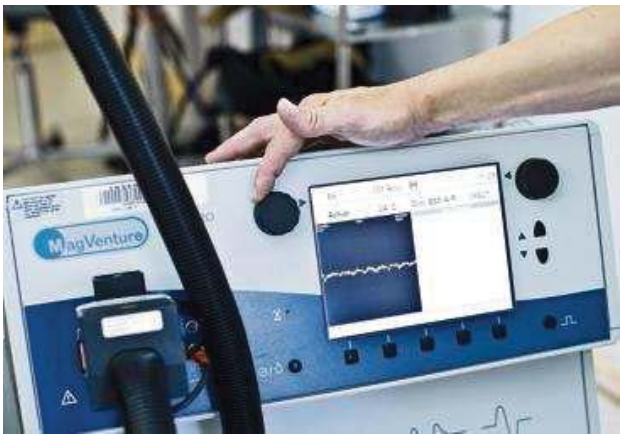
Un appareil de stimulation magnétique transcrânienne, l'hôpital Ambroise-Paré, à Boulogne-Billancourt (Hauts-de-Seine).
PHOTOS : STÉPHANE REMAEL POUR « LE MONDE »

place, en 2004, un questionnaire très précis, le DN4, permettant au sujet de décrire son ressenti, sa douleur en termes de brûlure, de picotement ou de démangeaison. *« Ce test a été traduit en 70 langues et il pourrait permettre d'affiner la catégorisation de ces douleurs chroniques »*, continue le chercheur, qui réexamine actuellement les résultats de certains tests cliniques négatifs, dans l'espoir d'y trouver des points communs, des sous-groupes.

Une tâche plus ardue qu'il n'y paraît. Car la façon dont les patients réagissent à un traitement découle d'une multitude de facteurs, comme la vulnérabilité génétique. Neuf gènes, au moins, seraient ainsi impliqués dans la douleur, et tous sont susceptibles d'être pondérés par des marqueurs, dits épigénétiques, acquis au cours de la vie. Ainsi, dans une étude publiée en février dans *Nature*, une équipe de Cambridge a relevé des différences de tolérance à la douleur au sein de vingt-cinq couples de vrais jumeaux. Et après analyse, les chercheurs ont observé des variations liées à la présence de marqueurs épigénétiques. Et pour ajouter à ce tableau déjà complexe, il y a enfin les facteurs émotionnels, psychologiques et culturels.

« En suivant des patients opérés d'une arthrose du genou ou ayant subi une mammectomie, nous avons montré que les personnes anxieuses et catastrophistes développaient davantage de douleurs chroniques que les autres », remarque Didier Bouhassira. D'après son étude, des facteurs cognitifs seraient aussi à considérer. Par exemple, le manque de flexibilité mentale, c'est-à-dire la difficulté à accepter les changements, prédisposerait aux douleurs chroniques. *« Ce type d'information permettra de détecter en amont les personnes plus vulnérables et de mieux les préparer à l'opération »*, insiste le chercheur.

« De plus, il est important de comprendre que tout le monde ne donne pas la même signification à la douleur », observe Serge Bouznah, en charge d'une consultation transculturelle de la douleur au Centre Babel à l'hôpital Cochin (Paris) et qui travaille beaucoup avec des migrants. *« La douleur chronique devient souvent un point de cristallisation de problèmes plus larges, d'une détresse psychologique, d'une rupture sociale ou de malentendu avec le corps médical. En levant ces verrous, on peut non pas toujours faire disparaître la douleur mais la rendre plus acceptable, et de fait, plus supportable. »* Il marque un temps d'arrêt. *« Et d'ailleurs, ce n'est pas vrai que pour les patients migrants »*, ajoute le médecin spécialiste en clinique transculturelle, qui reçoit également en consultation de plus en plus de Français qui se sentent perdus face à un monde médical sans cesse plus complexe. ■



Une discipline en quête de reconnaissance

Si la douleur chronique est une maladie, son étude, elle, n'est pas considérée comme une spécialité médicale. *« Nous avions pourtant bon espoir que cela change en France*, explique Didier Bouhassira, directeur du Centre d'évaluation et de traitement de la douleur de l'hôpital Ambroise-Paré (Boulogne-Billancourt) et président de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. *Il y a quatre ans, la discipline avait enfin obtenu un poste de professeur associé dans une université. »* Sauf que non. En juillet dernier, la réforme des études médicales est tombée, sans égard pour le monde de la douleur. Pas de spécialité créée, juste le maintien d'un diplôme d'études complémentaires qui mêle problématiques de la douleur et des soins palliatifs. Un détail, qui n'en est pas un. Car sans reconnaissance disciplinaire, pas d'autonomie possible pour les centres de traitement de la douleur au sein des hôpitaux.

Créés en 1961 aux Etats-Unis par John Bonica, un ancien médecin militaire qui, après avoir soigné les vétérans de la deuxième guerre mondiale, s'est consacré à l'étude de la douleur, les centres multidisciplinaires font leur apparition en France dans les années 1990. Notamment sous l'impulsion de médecins motivés par la thématique mais issus d'autres champs disciplinaires (anesthésie ou rhumatologie). Une filiation qui explique que ces centres soient tous sous la tutelle d'un autre service, celui de leur fondateur. *« Ceci s'avère très problématique : la période est délicate pour nos centres »*, assure Didier Bouhassira. *« Ici, à l'hôpital Pompidou, nous sommes neuf médecins à travailler sur la douleur, dont sept qui vont prochainement partir à la retraite,* dit Claire Vulser, membre de ce centre. *Et il n'est pas sûr que notre service de tutelle décide de renouveler les postes. »* A l'hôpital Bichat (Paris), le poste d'un médecin de la douleur parti à la retraite vient d'ailleurs d'être récupéré par le service d'anesthésie.

A l'Hôtel-Dieu, à Paris, où sont réalisées quelque 3 800 consultations par an, il n'y a plus qu'un médecin titulaire, Serge Perrot, et huit vacataires : *« En ces périodes de crise et de pénurie de médecins, nos centres sont particulièrement fragilisés. Les services de tutelle récupèrent petit à petit nos postes et personne ne se bat pour nous,* confie Serge Perrot. *Nous sommes tous très menacés. »* Autre exemple, la Pitié-Salpêtrière, où le service a été complètement réorganisé : *« Nous avons perdu la main sur à peu près tout,* raconte Elisabeth Collin, médecin de ce centre. *Nous n'avons plus de secrétariat, plus de locaux en propre. On nous a installés sur une plate-forme en ignorant nos spécificités. Les médecins de nos services de tutelle croient connaître la problématique de la douleur parce qu'ils y sont confrontés chaque jour. Mais c'est une erreur. »*

Pour ne rien arranger, il est très difficile pour ces centres de former de jeunes médecins. « *Comme nous ne sommes pas un service à part entière, les internes ne font que passer chez nous »,* raconte Claire Vulser. « *Il est urgent que notre discipline soit reconnue,* conclut Didier Bouhassira. *Sans quoi, nous allons perdre l'avance que nous avons prise dans la gestion de ces troubles qui peuvent être très handicapants. »* ■ **V. T.**