

CARTE
BLANCHEL'aventure
d'un village
mathématique

Par ÉTIENNE GHYS

Tous les quatre ans, les mathématiciens du monde entier se retrouvent dans un congrès international qui est l'occasion de faire le point sur les recherches récentes mais aussi de remettre des prix prestigieux, dont les médailles Fields. Cet été, le congrès avait lieu à Rio de Janeiro, au Brésil, et ce fut un grand moment de science malgré deux incidents.

Tout d'abord, comme une préfiguration du drame de l'incendie du Musée national de Rio, trois semaines plus tard, l'énorme bâtiment qui devait abriter les conférences a été complètement détruit par un incendie trois jours avant l'ouverture du congrès. La résilience proverbiale des Brésiliens a permis d'ouvrir un autre lieu dans l'urgence. D'autre part, l'un des médaillés Fields, le mathématicien kurde Caucher Birkar, s'est fait voler sa médaille quelques instants après l'avoir reçue. On lui a remis une seconde médaille quelques jours plus tard, ce qui lui a permis de déclarer avec humour qu'il était le premier de toute l'histoire à recevoir deux fois la médaille Fields. Le Brésil a bien besoin d'humour à l'approche d'une élection présidentielle qui s'annonce catastrophique, en particulier pour la science.

Les médias français n'ont pas beaucoup parlé de ces médaillés Fields, probablement parce que, une fois n'est pas coutume, aucun d'entre eux n'est français. Et les autres lauréats sont passés complètement inaperçus. C'est dommage car l'un d'entre eux a largement emporté l'enthousiasme du public, si l'on en croit la standing ovation qui a suivi sa présentation. Ali Nesin a reçu le prix Leelavati (du nom d'un traité de mathématiques indien du XII^e siècle) pour « son travail sans relâche ayant permis la création d'un village mathématique qui est un lieu de paix, pour l'éducation, la recherche et la découverte des mathématiques pour tous ».

Fondation pour enfants défavorisés

L'histoire mérite d'être racontée. Ali Nesin est un mathématicien turc qui a fait sa thèse à Yale avant de devenir professeur d'université aux États-Unis. Son père, Aziz Nesin, était un écrivain célèbre dont les revenus avaient permis la création d'une fondation pour enfants défavorisés. Lorsque Aziz décède, en 1995, le fils décide de revenir au pays et de gérer la fondation du père. Il prend alors progressivement conscience de la nécessité de créer en Turquie un lieu de transmission des mathématiques.

Pendant longtemps, il rêve de construire un village près d'Izmir uniquement tourné vers l'enseignement des mathématiques, avec un programme ambitieux, mais sans examen ni diplôme. Avec son ami Sevan Nişanyan, il se lance dans la construction. Ils n'ont que 20 000 dollars mais une énergie infinie. En 2007, les ennuis avec le gouvernement commencent. On accuse Ali d'enseigner sans permission (alors que la constitution turque garantit la liberté de l'enseignement des sciences). Sevan est condamné à quatre ans de prison, puis à dix-sept ans, mais parvient à s'échapper et vit maintenant en exil. Quant à Ali, il ne sera pas emprisonné grâce à un vice de forme.

L'affaire devient publique, et les dons affluent rapidement : 150 000 dollars permettent de continuer les travaux. Aujourd'hui, le village peut loger 150 étudiants mais beaucoup plus dorment dans des tentes pendant les périodes d'affluence. En général, un étudiant passe deux semaines au village. Les plus jeunes sont lycéens, et les cours sont bien sûr dispensés en turc, mais on organise également des réunions en anglais au niveau universitaire, et les intervenants viennent du monde entier.

Le montant du prix Leelavati est d'un million de roupies, c'est-à-dire à peu près 120 000 euros. À comparer avec les Breakthrough Prizes, qui rapportent 3 millions de dollars à chaque lauréat et qui sont financés entre autres par Facebook et Google. ■

Étienne Ghys

Mathématicien, directeur de recherche (CNRS) à l'École normale supérieure de Lyon
etienne.ghys@ens-lyon.fr

La neuromodulation contre la crise des opioïdes

TRIBUNE - Pour le neurochirurgien Marc Lévêque, l'utilisation des outils de stimulation nerveuse contre la douleur est un moyen de réduire la mortalité par overdose de morphine et de ses dérivés

Le gouvernement américain a dénombré 67 114 morts par opioïdes prescrits en 2016 et près de 72 000 en 2017, soit l'équivalent d'un crash d'A380 tous les trois jours. Les sociologues se sont penchés sur cette hécatombe, montrant que les « Blancs non hispaniques » étaient les principales victimes de ces overdoses sur ordonnances. Un récent article du *JAMA Network Open* montre une superposition de la cartographie du vote Trump et de cette mortalité. On entrevoit ici les liens qu'entretiennent les maux de la mondialisation, qui frappent en particulier la classe moyenne, et la douleur chronique. Des hommes devenus superflus à leur économie trouvent dans les tourments de leur chair une ultime raison d'exister. La massification du chômage – qu'engendrera le développement vertigineux de l'intelligence artificielle et de la robotisation – laisse présager d'un phénomène loin de son zénith.

La mondialisation, néanmoins, ne peut être tenue responsable de tous les maux, et les laboratoires pharmaceutiques sont aujourd'hui montrés du doigt. Depuis trente ans, la morphine et ses dérivés ont été modifiés, à la marge, pour diversifier ses modes d'administration et minimiser ses effets secondaires. Ces déclinaisons auront permis, surtout, de rendre « brevetable » une molécule ancestrale et d'accroître ainsi considérablement les profits d'un antalgique au pouvoir addictif très puissant. D'habiles plans marketing ont su convaincre un corps médical demeuré méfiant à l'égard d'une drogue connue depuis l'Antiquité. Cette responsabilité des

firmes pharmaceutiques a été pointée dès 2007, avec une amende de 600 millions de dollars infligée à *Purdue Pharma*. Le laboratoire prétendait qu'en raison de sa libération prolongée son Oxycontin (oxycodone) représentait une menace moindre de dépendance. Cet argument est devenu le pivot d'une campagne de marketing sans doute la plus agressive jamais entreprise pour un analgésique narcotique. Quelques années seulement après l'introduction du médicament, en 1996, les ventes annuelles représentaient 1 milliard de dollars. Depuis un an, les procès se multiplient : après l'Ohio et le Missouri, c'est au maire de New York de réclamer un demi-milliard de dollars aux « Big Pharma » pour lutter contre ces opiacés mortifères.

L'an passé, alors que le scandale éclatait aux États-Unis, et ne voyant aucune communication sur le sujet lors du Congrès annuel des spécialistes de la douleur, j'avais interrogé des collègues sur la réalité du phénomène dans notre pays. Le discours officiel se voulait rassurant : la médecine française n'a pas la même culture et les États-Unis ne sont pas la France. Donc, le nombre croissant de patients souffrant de douleurs neuropathiques non cancéreuses arrivant à ma consultation sous tramadol, Oxycontin, Skenan ou Sophidone n'était, vraisemblablement, pas représentatif de la situation hexagonale. Si le monde français de l'algologie se montre confiant, celui de l'addictologie et de la pharmacovigilance l'est beaucoup moins. Un récent article d'une équipe clermontoise nous livre des résultats inquiétants dans l'*European Journal of*

**LA STIMULATION
MÉDULLAIRE EST
UNE TECHNIQUE
QUI A FAIT LA PREUVE
DE SON EFFICACITÉ,
MAIS DONT L'ACCÈS,
EN FRANCE, DEMEURE
EXTRÊMEMENT
HÉTÉROGÈNE**

Pain. Entre 2004 et 2017, la consommation d'opioïdes forts a progressé de 88 % chez les patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses – et de 1180 % pour l'oxycodone. Les morts par surdose d'opioïdes ont bondi de 1,3 à 3,2 par million d'habitants. Pourtant, cette année encore, le programme du Congrès des professionnels de la douleur demeure silencieux.

En mai, aux États-Unis, la FDA a lancé un ambitieux programme visant à promouvoir le développement de dispositifs médicaux – y compris les dispositifs de santé numériques – pour se substituer aux opioïdes. Les techniques de neuromodulation, comme la stimulation de la moelle épinière, représentent le fer de lance de cette alternative dans le traitement de la douleur neuropathique. Pour cette indication, les médicaments classiques – antidépresseurs et antiépileptiques – ne représentent pas une alternative valable aux opioïdes car ils font déjà partie du traitement de base, lorsqu'ils ne sont pas inefficaces ou mal tolérés.

La stimulation médullaire est une technique qui a fait la preuve de son efficacité dans la douleur neuropathique, mais dont l'accès, en France, demeure extrêmement hétérogène. Nombre de professionnels – lorsqu'ils connaissent son existence – y voient une solution de « dernière chance » survenant, à ce titre, après la prescription de morphine. Cette attitude inflige aux malades une double peine : l'accès tardif à une thérapie efficace et le risque d'une dépendance qui majorera leur désinsertion sociale. Un constat d'autant plus désespérant que ce dispositif est remboursé et disponible en hospitalier comme en libéral. Et que l'éventail des techniques de neuromodulation ne cesse de s'élargir pour viser, outre la moelle épinière, les nerfs, les ganglions nerveux et le cortex ; sans compter les formes de stimulation non invasives comme la neurostimulation électrique transcutanée (TENS) ou la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS). Autant d'outils thérapeutiques qui bénéficient directement des progrès exponentiels de l'informatique et de l'électronique.

Ces thérapies innovantes de neuromodulation sont l'une de nos planches de salut face à la crise sanitaire des opioïdes. À ce titre, elles doivent être pleinement intégrées à la stratégie de transformation du système de santé que nous propose le gouvernement. ■

¶ **Marc Lévêque**, neurochirurgien et spécialiste de la douleur
@marclevequemd

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

COLLECTION « LES DÉFIS DE LA SCIENCE »

Les parts d'ombre
du génome humain

Le dévoilement du génome humain est un chemin pavé de surprises. Un immense pas a été franchi en 1943 quand l'Américain Oswald Avery a découvert que le support biologique de notre hérédité était l'ADN. En 1953, James Watson, Francis Crick et la trop souvent oubliée Rosalind Franklin révèlent sa structure – deux brins enroulés en une double hélice – qui lui permet d'être dédoublé, copié et transmis lors de la division cellulaire.

Reste à lire cet ADN pour y trouver les gènes supports de notre hérédité. Il est constitué d'une succession de molécules, les nucléotides (ou bases), elles-mêmes composées d'une partie fixe (un phosphate et un sucre) et d'une partie variable, une base azotée. Il en existe quatre notées A, C, G et T, qui s'assemblent deux par deux (A-T ou G-C) sur le double brin.

Décoder un gène revient à déterminer un enchaînement particulier de ces bases, une séquence capable d'être copiée en une molécule, l'ARN messenger, afin de produire une protéine. Pour cela, il a fallu séquencer le génome. Comme le génome humain comprend 3,2 milliards de paires de base – dont 2,9 milliards sont lisibles – le travail s'annonçait titanesque. Il ira finalement assez vite. En 2003, 99 % du génome humain est séquencé. Surprise, il ne compte qu'environ 20 000 gènes (le chiffre exact varie encore selon les auteurs) au lieu des 100 000 attendus, ce qui représente (seulement) 2 % de notre ADN.

Le reste ne serait-il que de l'ADN inutile, souvent qualifié de « poubelle » ? Ou bien les clés de notre complexité se trouve-

raient-elles dans la partie non codante ? En 2012, le programme de recherche international Encode penche en faveur de la seconde hypothèse. Il annonce que 80 % du génome humain est doté d'une fonction biochimique. « En fait, 50 % du génome humain est constitué de séquences amorphes répétitives, de pseudogènes inactifs, de transposons, qui a priori ne sont pas fonctionnels. Encode n'a donc étudié que 80 % de l'autre partie, donc c'est 40 % du génome humain qui aurait des fonctions actives », précise Stanislas Lyonnet, directeur de l'Institut Imagine. Reste à savoir lesquelles.

Séquences régulatrices

D'une part, à côté des gènes qui codent les protéines, des gènes régulateurs traduits en ARN non codant contrôlent l'expression des gènes. Il y en a pratiquement autant que des gènes codants : 1700 micro-ARN, 8000 mini et 12000 grands. « Mais l'utilité de ces ARN synthétisés fait encore débat. Il faut prouver qu'ils ont tous un rôle, ce qui n'est pas encore fait », souligne le biologiste et historien Michel Morange. Une équipe américaine vient de décrire dans *Nature Genetics* un algorithme permettant de mieux appréhender les fonctions des grands ARN non codants.

D'autre part, des parties de l'ADN non transcrites en ARN semblent aussi utiles. Ces séquences régulatrices souvent très courtes, 10 à 20 nucléotides, peuvent amplifier (« enhancer ») ou inhiber (« silencer ») la transcription d'un gène tout en étant assez éloignées de lui. « Nous avons montré qu'une anomalie congénitale, une



GETTY IMAGES

fente dans le palais, était liée à l'anomalie d'un enhancer très éloigné du gène concerné, relate Stanislas Lyonnet. Souvent, pour trouver ces séquences, on regarde si elles existent chez d'autres espèces possédant la même caractéristique, donc si elles ont été conservées au cours de l'évolution. » Très nombreux, les enhancers formeraient près de 13 % du génome humain.

Enfin, une nouvelle piste – l'approche topologique par régions du génome – est explorée, car, au-delà des séquences, l'organisation tridimensionnelle de l'ADN jouerait aussi un rôle dans la régulation. Bref, quand notre génome aura révélé toutes ses fonctions régulatrices, il nous livrera peut-être enfin la clé de notre complexité. Sans compter qu'un dixième de nos 21 000 gènes sont vraiment étudiés, la plupart des travaux se concentrant sur les mêmes 2000 gènes, comme le dénonce une étude récente dans *PLOS Biology*. ■

MARIE-LAURE THÉODOLE

9,99 €, EN KIOSQUE
LE 26 SEPTEMBRE.

Pour accompagner la collection « Les défis de la science », chaque semaine, état des lieux d'une thématique de recherche.