



Au carrefour du psychique et du somatique...

Voir à l'intérieur la Conférence « Placebo et Nocebo : comment bien s'en servir ? »

LA

LETTRE

DE

CHERCHEURS

TOUJOURS

SOMMAIRE

Pages :

AVANT-PROPOS	3
CONFÉRENCES-DÉBATS	3
LE DIABÈTE : QUELS MÉCANISMES, POUR QUELS TRAITEMENTS ?	3
<i>Christian BOITARD</i>	
PLACEBO (ET NOCEBO) : COMMENT BIEN S'EN SERVIR ?	10
<i>Jean-François BERGMANN</i>	
APOTHICAIRES, CHIMISTES ET PHARMACIENS	
LES APOTHICAIRES-CHIMISTES AU XVII ^{ème} SIECLE	15
<i>Olivier LAFONT</i>	
PHARMACIE ET CHIMIE AU 21 ^{ème} SIÈCLE, UN DUO INSÉPARABLE	19
<i>Jean-Louis BEAUDEUX</i>	
ATELIERS DE DISCUSSION	23
ÉNERGIE : QUOI DE NEUF ?	23
<i>François ANDRAULT</i>	
TRANSFORMATION DES REPRÉSENTATIONS DE L'AUTISME ET CONTROVERSES	34
<i>Brigitte CHAMAK (avec un addendum d'Émilie ROUSSEAU)</i>	
PROCHAINE CONFÉRENCE-DÉBAT	41
ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL	
PROCHAIN ATELIER DE DISCUSSION	42
IA, SANTÉ ET ÉTHIQUE	
BULLETIN D'ADHÉSION	43

À propos de l'illustration de la couverture

Cette image se retrouve sur de nombreux sites, en particulier de journaux destinés au grand public, mais sans indication de sa provenance. Il a été ainsi impossible de remonter jusqu'à l'image originelle pour lui attribuer son copyright.

AVANT-PROPOS

Cette Lettre de Chercheurs Toujours aurait dû être bouclée en décembre 2022, mais cela n'a pas été possible par suite de la longue indisponibilité du signataire pour des raisons médicales. Malgré le décalage chronologique qui en est résulté, il a été décidé de maintenir la date de décembre 2022 sur la couverture de ce numéro car il rassemble des contributions antérieures à l'année présente. Nous espérons que cet incident temporel n'affectera pas votre intérêt pour des informations qui vous sont ainsi diffusées en différé.

Dans le prochain numéro, nous rendrons un hommage à deux personnalités marquantes de l'association, disparues en 2023 : Vladimir CAGAN, dont tout le monde a pu apprécier tout autant son rôle pivot en tant que secrétaire que ses qualités humaines, et Christiane DE VAUX SAINT CYR, qui a longtemps assuré la non-moins essentielle fonction de trésorière. Enfin, notre collègue Albert TRUYOL nous a quittés il y a quelques mois ; jusqu'au bout il a participé aux réunions du Conseil avec une courageuse et discrète détermination.

Une conséquence de cette situation est que le bulletin N°40 devrait sortir peu de temps après le N°39, prévu pour mai 2023. Il sera en effet préparatoire à notre **assemblée générale** annuelle. Celle-ci se tiendra le **mardi 6 juin 2023**, à 15 h, sur le campus de la rue Pierre-et-Marie Curie à Paris comme il est de tradition.

En attendant, bonne lecture

Yaroslav DE KOUCHKOVSKY
Vice-président et Éditeur

CONFÉRENCES-DÉBATS

2 décembre 2021, Institut Cochin

LE DIABÈTE : QUELS MÉCANISMES, POUR QUELS TRAITEMENTS ?

Christian BOITARD

Professeur d'immunologie clinique à l'hôpital Necker-Enfants Malades
Directeur de l'Institut Thématique de l'INSERM Physiopathologie, Métabolisme, Nutrition
Secrétaire perpétuel de l'Académie Nationale de Médecine

Synthèse rédigée par Claude MONNERET

Président honoraire de l'Académie nationale de Pharmacie, Président de l'association

Résumé. Les deux formes de diabètes illustrent un enjeu majeur de la médecine des 10 ans à venir, celui des maladies chroniques non transmissibles. Elles posent des problèmes diagnostiques et de classification nosologique de leurs différentes formes. Les diabètes, aussi bien de type 1 que de type 2, sont des entités hétérogènes dont le démantèlement sera nécessaire à une

médecine personnalisée. Elles sont aussi un enjeu thérapeutique. À ces maladies qui n'ont pas de traitement curatif, la médecine devra opposer l'invention de nouvelles stratégies thérapeutiques.

L'intelligence artificielle thérapeutique appliquée au diabète est actuellement l'innovation qui permet toujours plus de

personnalisation des traitements et l'allègement de la charge mentale des patients. L'amélioration continue des algorithmes permet d'envisager de s'adresser dans le futur à toutes les populations touchées par le diabète. Par ailleurs, les technologies des doseurs et des pompes progressent quotidiennement. Le pancréas artificiel, qui automatise et personnalise le traitement, est désormais au point.

Introduction

Les diabètes de type 1 et de type 2 représentent plus de 95 % des diabètes (Figure 1). Il s'agit d'entités elles-mêmes hétérogènes. La démarche recommandée devant tout diabète, particulièrement dans ces formes communes, est de rechercher un diagnostic physiopathologique pour assurer un traitement adapté.

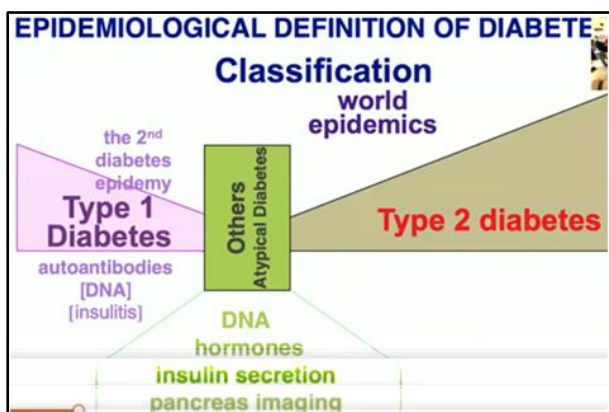


Figure 1. Classification des diabètes

Mis à part les diabètes plus rares, comme les diabètes monogéniques, et les diabètes s'inscrivant dans des maladies génétiques complexes ou secondaires à des maladies du pancréas exocrine, les maladies endocriniennes ou certains médicaments, la biologie permet le diagnostic de diabète de type 1 en détectant l'hyperglycémie. Mais aucun paramètre biologique ne permet le diagnostic de diabète de type 2 qui demeure un diagnostic d'exclusion. Les diabètes de type 1 et de type 2 témoignent, dans des registres différents, des transformations récentes de l'environnement. Ils sont emblématiques des

maladies communes non transmissibles. La difficulté d'en définir une étiologie indique le changement de paradigme auquel conduisent les maladies métaboliques. Le diabète de type 1, lorsqu'il est diagnostiqué, est la cicatrice d'une maladie dont l'évolution est proche de son terme. Mais les traitements actuels ne rétablissent pas des glycémies normales. L'enjeu en est sa prévention. Le diabète de type 2 se développe à bas bruit. Lorsqu'il n'est pas dépisté, le diagnostic en est tardif, et des complications parfois déjà présentes sont souvent irréversibles.

Les données épidémiologiques.

Le diabète touchait dans le monde 425 millions de sujets de 20 à 79 ans, 451 millions de sujets de 18 à 99 ans en 2017, la moitié des cas non diagnostiqués. S'ajoutent 374 millions de sujets qui ont un prédiabète. Les projections anticipent une augmentation de 50 % entre 2015 et 2040, 140 % en Afrique. L'augmentation de l'espérance de vie est déterminante dans cette augmentation. En France, 3,3 millions de sujets ont un diabète, méconnu dans 37 % des cas. La prévalence du diabète en France atteignait 7,3 % en 2017 entre 20 et 79 ans. Les données de la Caisse nationale d'Assurance Maladie identifient 4,7 % de sujets dont le traitement relève du diabète.

Les glycémies retenues pour le diagnostic de diabète sont les valeurs les mieux corrélées à ses complications : 1,26 g/L à jeun, 2,0 g/L après les repas ou deux heures après une charge orale de 75 g glucose, ou une hémoglobine A1c supérieure à 6,5 %. Le pré-diabète est défini par des glycémies intermédiaires entre ces chiffres et les chiffres normaux. Une glycémie à jeun entre 1,0 g/L et 1,26 g/L définit l'hyperglycémie à jeun, une glycémie postprandiale ou 2 h après la prise de 75 g de glucose per os entre 1,40 g/L et 2,0 g/L l'intolérance aux hydrates de carbone.

Des valeurs d'hémoglobine A1c entre 5,7 % et 6,4 % définissent un risque de diabète.

Le diabète de type 1

Le diabète de type 1, moins fréquent que le diabète de type 2, débute dans 50 % des cas avant l'âge de 20 ans. Il résulte de la destruction des cellules β par le système immunitaire, illustrée par l'infiltration des « îlots de Langerhans » par des lymphocytes et la détection d'autoanticorps anti-cellules β . Il survient sur un terrain génétique de prédisposition auquel le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) contribue pour plus de 40 %. Les étapes successives de la réaction auto-immune ont été définies dans des modèles murins et des souris humanisées. Mais l'événement qui déclenche l'auto-immunité demeure incertain. L'hypothèse privilégiée assimile la réaction auto-immune à une réaction immunitaire conventionnelle, postulant un événement déclenchant recherché dans l'environnement.

Un terrain génétique

Dans les formes communes, 10 % des patients ont des antécédents familiaux de diabète de type 1. La concordance pour la maladie est plus élevée chez les jumeaux monozygotes (30–50 %) que chez les jumeaux dizygotes (5–6 %). Plus de 50 gènes ou régions génétiques ont été impliqués dans la prédisposition au diabète de type 1. Au sein du CMH, des allèles de prédisposition et des allèles de protection ont été identifiés dans la région HLA-DQ et HLA-DR. La plupart des gènes identifiés ont un impact sur le système immunitaire. Mais une région en 5' du gène de l'insuline contribue à 10 % de la prédisposition. Un des gènes identifiés contrôle les réponses virales. La multiplicité des régions génétiques impliquées suggère une prédisposition complexe. Si certains gènes sont probablement retrouvés chez la majorité des patients, d'autres pourraient n'être retrouvés que dans des sous-groupes de patients. Le diabète

partage des variants de prédisposition avec d'autres maladies auto-immunes. Plusieurs gènes déterminent quel tissu est atteint par l'auto-immunité, parmi lesquels les gènes du CMH et des gènes de co-activation des lymphocytes T.

L'histoire naturelle de la maladie, le rôle des facteurs d'environnement

Les études de suivi depuis la naissance d'enfants à risque sont les plus pertinentes pour étayer l'histoire naturelle de la maladie. L'apparition des auto-anticorps chez les sujets qui développeront la maladie est, dans ces cohortes, précoce, avec un pic entre 2 et 3 ans, suggérant un événement déclenchant précoce. La détection d'auto-anticorps contre plusieurs auto-antigènes accroît le risque. À l'opposé, l'apparition tardive des auto-anticorps chez des sujets qui développent la maladie à un âge avancé a été observée, soulevant la possibilité d'une hétérogénéité de la maladie, répondant à des événements différents selon les sujets.

L'augmentation de l'incidence du diabète de type 1 ne peut trouver d'explication que dans l'environnement, mais des facteurs nutritionnels ont également été avancés, tels que la β -caséine du lait de vache, l'âge d'introduction du gluten dans l'alimentation ou une carence en vitamine D, aussi la pollution ou le mode de naissance. L'étude du microbiote a montré dans le diabète de type 1 une prédominance de *bacteroidetes* et une réduction de la diversité microbienne. L'introduction précoce d'une alimentation non lactée a un impact sur le microbiote à 6 mois et a été associée au risque de diabète.

Les mécanismes immunitaires

Les lymphocytes T sont responsables de la destruction des cellules β qui conduit au diabète (voir figure 2). Des lymphocytes T spécifiques de l'insuline, de la glutamate décarboxylase (GAD), de l'« Islet Antigen 2 » (IA-2) et du transporteur de Zinc ZnT8 sont détectés au cours de la maladie auto-immune.

Sont également détectés des lymphocytes spécifiques d'autoantigènes exprimés par les cellules β vis-à-vis desquels il n'est pas détecté d'autoanticorps : la protéine « islet-glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein » (IGRP), le polypeptide amyloïde « islet amyloid polypeptide » (IAPP), la chromogranine. Des cellules immunitaires régulatrices sont en défaut au cours du diabète de type 1. Toutefois, l'événement qui déclenche l'activation lymphocytaire contre les cellules β demeure inconnu.

Une hétérogénéité du diabète de type 1

La présentation clinique du diabète de type 1 diffère en fonction de sous-groupes de patients qui commencent à être identifiés, mais dont l'origine du diabète demeure souvent obscure. Des variations importantes de la cinétique d'apparition du diabète distinguent des formes d'installation rapide, souvent chez les jeunes enfants, en règle avant 35 ans, et des formes d'installation lente que regroupe le terme « latent autoimmune diabetes in adults ». Ces formes sont prédominantes dans certaines régions du monde et peuvent aussi être observées chez des enfants ou des adolescents. Des formes de diabète de type 1 de développement rapide peuvent être observées après 35 ans, caractérisées par l'apparition d'autoanticorps dans un délai inférieur à 18 mois avant l'apparition de l'hyperglycémie (observation personnelle). Des formes suraiguës de diabète ont été décrites.

Le Diabète de type 2.

Le diabète de type 2 est dû à un défaut, qualitatif puis quantitatif, de la sécrétion d'insuline dans le contexte d'une résistance périphérique à l'action de l'hormone. Les mécanismes moléculaires sous-jacents, multiples et incomplètement définis, traduisent une interaction complexe du génome avec l'environnement. En regard de l'inflammation aiguë localisée des îlots du diabète de type 1, le diabète de type 2 s'inscrit dans un contexte

d'inflammation systémique à bas bruit. L'étude du pancréas au cours du diabète de type 2 montre des îlots morphologiquement normaux, si ce n'est la présence chez certains patients de dépôts amyloïdes qui augmentent avec le temps, corrélés au poids.

Un terrain génétique

Des antécédents familiaux de diabète sont retrouvés chez 90 % des patients atteints de diabète de type 2 que définit un facteur λ s inférieur à 8. L'héritabilité du diabète de type 2 est de 30 à 70 %, le risque chez un frère ou une sœur de sujet diabétique multiplié par 2 à 3, plus important chez les patients jeunes que les patients âgés. Une prévalence élevée est observée dans certaines ethnies. Plus de 150 gènes ou régions génétiques ont été identifiés, deux tiers exprimés par les cellules β , un nombre plus faible impliqué dans l'action de l'insuline sur ses cibles périphériques. Il s'agit de gènes fonctionnels qui impriment des variations quantitatives aux paramètres qu'ils contrôlent. Ils ont individuellement un impact mineur chiffré par des risques relatifs inférieurs à 1,5 pour les variants fréquents qui expliquent 10 % de l'héritabilité. Des variants rares sont retrouvés dans des populations isolées : les Inuits, des populations d'Amérique du Nord ou du Mexique, les populations finlandaises ou islandaises. Chez les Inuits, l'adaptation à une alimentation riche en acides gras oméga-3 et poly-insaturés explique, par l'expression du variant d'un gène musculaire TBC1D4, une faible captation musculaire de glucose et une hyperglycémie marquée après les repas.

Avec l'introduction des « Genome-Wide Association Studies » (GWAS), plus de 150 gènes ont aujourd'hui été associés au diabète de type 2. Le séquençage d'exome dans plus de 20 000 cas de diabète a permis d'identifier des allèles rares de gènes précédemment rapportés. Pourtant, les tests génétiques portant sur les variants qui ont l'impact le plus fort sur

la prédisposition demeurent moins contributifs que les paramètres cliniques associés au diabète de type 2, comme le poids, l'âge, les antécédents familiaux, la consommation de tabac et des paramètres biologiques associés pour prédire le risque de survenue du diabète chez les sujets prédiabétiques, à risque familial, obèses ou ayant un antécédent de diabète gestationnel.

En amont : l'inflammation ?

L'inflammation d'îlots infiltrés par des macrophages au cours du diabète de type 2 s'inscrit dans le contexte d'inflammation du tissu adipeux qui met en jeu l'immunité innée et systémique et conduit à l'augmentation de la concentration sanguine de cytokines produites par les cellules immunitaires présentes dans le tissu adipeux. Ces cytokines induisent la production de protéines de l'inflammation par le foie, comme la CRP. Le lien entre inflammation systémique et inflammation des îlots au cours du diabète de type 2, incomplètement appréhendé, pourrait faire intervenir des signaux communs comme certains acides gras.

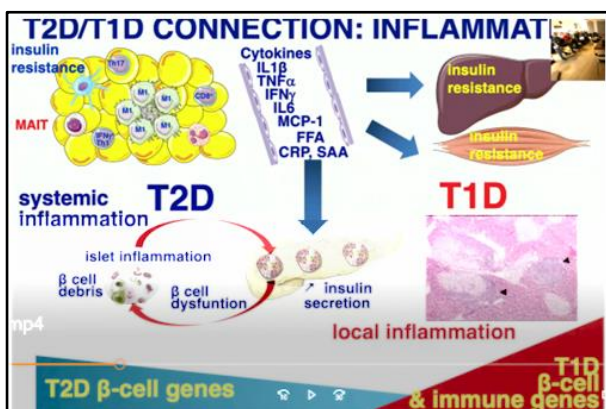


Figure 2. Processus d'inflammation des diabètes de type 1 (T1D) et de type 2 (T2D)

La pertinence clinique de l'inflammation (Figure 2) qui accompagne le diabète de type 2 demeure incertaine. Le rôle du palmitate, du glucose, des peptides amyloïdes et du stress cellulaire local a été souligné. Les essais thérapeutiques utilisant des agents anti-inflammatoires, de simples analogues de

l'aspirine à des agents bloquant l'action de l'interleukine 1, ont donné des résultats significatifs, mais dont il demeure difficile d'affirmer l'importance thérapeutique. L'absence de chevauchement du terrain génétique du diabète de type 2 et de l'inflammation pourrait indiquer que l'inflammation est plus une conséquence que la cause du processus pathologique sous-jacent. Des recherches en cours ont commencé à démembrer la réponse inflammatoire qui accompagne le diabète et étudier le rôle des cellules de l'immunité innée, des mécanismes moléculaires sous-jacents et du lien avec l'environnement que reflètent le microbiote et les modifications épigénétiques sous-jacents.

Diabètes, surpoids, vieillissement

L'épidémie de diabète de type 2 est associée à celle de l'obésité. L'existence d'un surpoids augmente le risque de diabète de 3,5 à 4,5 fois, la prise de 1 kg/m² de 25 %. L'impact important de l'épidémie de surpoids et d'obésité a pour corollaire l'observation avec une fréquence croissante de diabète de type 2 dans des populations jeunes, dès la puberté. L'obésité est un facteur révélateur du diabète plus qu'un facteur causal. Dans la plupart des populations, la distribution de l'index de masse corporelle (IMC) n'est que modérément décalée chez les sujets qui ont un diabète. Mais l'index de masse corporelle est un moins bon marqueur que le périmètre abdominal et la masse grasse.

Le vieillissement et une insulino-résistance qui progresse avec l'âge jouent un rôle important. La prévalence du diabète aux États-Unis était en 2017 de 4,0 % de 18 à 44 ans, de 17,0 % de 45 à 64 ans, de 25,2 % après 64 ans. En Afrique, l'augmentation de prévalence anticipée entre 2015 et 2040 est largement liée à l'augmentation de l'espérance de vie. Alors que le vieillissement s'accompagne d'une réduction du potentiel de régénération des cellules β, la réponse insulinaire au glucose

s'amplifie avec l'âge au prix d'une sécrétion basale.

Les facteurs environnementaux

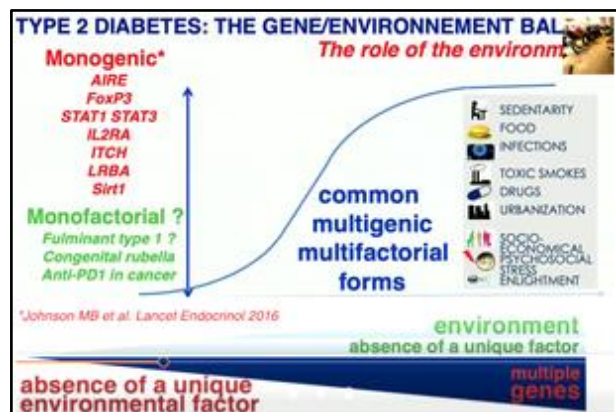


Figure 3. Rôle de l'environnement

Le diabète de type 2 répond à des apports énergétiques excessifs et une utilisation et un stockage anormal de l'énergie. Le niveau des apports caloriques, leur composition en macro et micronutriments, souvent à haute densité énergétique, l'apport d'aliments transformés, pauvres en vitamines, ont un impact majeur. La consommation régulière de boissons sucrées et de régimes pauvres en fibres ou en produits d'origine végétale augmente jusqu'à 3 fois le risque. Le niveau du métabolisme basal, la température ambiante, la sédentarité et la faible activité physique jouent un rôle additionnel. Toute heure quotidienne supplémentaire passée devant une télévision augmenterait le risque de diabète de 3 % chez les sujets prédisposés. Le stockage de lipides dans le foie, le muscle ou le cœur est particulièrement délétère. La dérégulation des rythmes et de la durée de sommeil, l'exposition à des perturbateurs endocriniens ont également été incriminés. Toute réduction moyenne d'une heure de sommeil augmenterait le risque de diabète de 9 %, l'exposition au bruit ou aux particules fines de 20 à 40 % pour des expositions respectives de 10 dB ou 10 µg/m³ et l'exposition au tabac de 30 à 60 %.

Certains facteurs environnementaux (Figure 3) modifieraient l'expression de gènes de

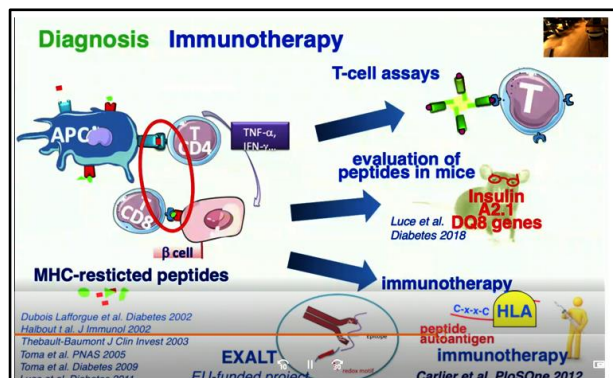
prédisposition au diabète. La nourriture, l'exposition à des agents infectieux, des toxiques, l'inflammation, le stress ont un impact direct sur la conformation tridimensionnelle de l'ADN et des histones. Mais les observations établissant un lien direct entre environnement et génome demeurent limitées. Un déterminant familial intervient dans la réponse métabolique à l'exercice. Les exemples de transmission générationnelle de modifications épigénétiques demeurent également limités.

L'association du diabète de type 2 à un faible poids de naissance ou un retard de croissance durant les premières semaines traduit l'effet de l'environnement maternel et nutritionnel. Mais un lien direct entre des signatures épigénétiques reproductibles et le risque de diabète reste à démontrer. Des signatures ont été identifiées sur le gène *TXNIP*, impliqué dans la réponse aux nutriments, l'utilisation de l'énergie et le fonctionnement insulaire, sans pouvoir être liés à la croissance fœtale ou post-natale. Le diabète est à la fois associé à un faible poids de naissance et à un poids de naissance élevé. L'environnement hyperglycémique des enfants nés de mères diabétiques contribue à un poids de naissance élevé et à un risque de diabète à l'âge adulte, des observations bénéficiant d'un support expérimental chez l'animal. Des gènes contribuant au diabète de type 2 (*MTNR1B*, *GCK*, *ADCY5*, *CDKAL1*) ont un impact sur la croissance fœtale et le poids de naissance.

Études précliniques et cliniques actuelles

Un intérêt majeur pour l'immunothérapie a récemment vu le jour. D'un point de vue fondamental, la découverte majeure de ces dernières années est que... tout le monde possède des lymphocytes T auto-immuns ! Dès lors, pourquoi ne sommes-nous pas tous diabétiques ? Il existe deux possibilités, non exclusives : soit les individus sains possèdent

des mécanismes (que les diabétiques ont perdu) régulant ces lymphocytes, soit le diabète de type 1 est également une maladie des cellules β , les rendant plus « visibles » aux lymphocytes T auto-immuns.



Diagnose - Immunothérapie

D'un point de vue clinique, il n'existe aujourd'hui aucun traitement luttant contre les mécanismes de la maladie : on se limite à compenser la perte d'insuline. Or des **approches immunothérapeutiques** pourraient aller plus loin, en enravant la maladie elle-même. Ainsi, certains chercheurs travaillent à une sorte d'anti-vaccination préventive, destinée à des personnes asymptomatiques. Il s'agit d'utiliser les antigènes cibles présents sur les cellules β afin de « réapprendre » au système immunitaire à les tolérer. Pour les personnes déjà symptomatiques, plusieurs études cliniques testent actuellement des anticorps monoclonaux dirigés contre différentes molécules participant à la réaction auto-immune. L'idée générale est d'empêcher les lymphocytes T d'attaquer les cellules β restantes, préservant ainsi une production d'insuline résiduelle.

Des chercheurs tentent également de régénérer les cellules pancréatiques à partir de cellules précurseurs, *in vivo*. Une équipe Inserm a en effet montré, en 2013, que le pancréas de souris contient des cellules capables de se transformer en cellules β productrices d'insuline et ceci à tout âge. Si ces mécanismes se retrouvent chez l'humain, **des**

médicaments stimulant la différenciation de cellules précurseurs en cellules β fonctionnelles, *a priori* des facteurs de transcription agissant sur des gènes de différenciation, pourraient voir le jour.

La thérapie cellulaire.

La greffe de cellules β « classique » est réalisée à partir de cellules provenant de donneurs : il existe donc un risque de rejet, nécessitant la prise d'immunosuppresseurs au long cours.

Pour éviter cela, les chercheurs tentent de **reprogrammer des cellules pluripotentes du patient lui-même en cellules β productrices d'insuline**. Plusieurs équipes travaillent sur des cellules souches pluripotentes induites (cellules IPS), dérivées par exemple des fibroblastes de peau. Cette approche permettrait de produire à l'infini des cellules β compatibles, mais elle ne résout pas le problème auto-immun de la maladie. Un traitement combiné pour remplacer les cellules β et les protéger de l'auto-immunité est donc envisagé.

Conclusion

Le diabète de type 1 et le diabète de type 2 sont l'exemple de maladies chroniques communes, non transmissibles, multifactorielles, survenant sur un terrain hautement multigénique. Deux enjeux seront dans ces maladies hétérogènes de comprendre l'interaction entre le génome et un environnement dont les modifications ont été brutales à l'échelle de l'évolution des génomes et l'impact du vieillissement sur la fonction des cellules β et l'action de l'insuline. Le diagnostic clinique du diabète de type 1 et du diabète de type 2 est appelé à évoluer dans deux directions, l'élimination des formes rares de diabète et le démantèlement nosologique de maladies différentes au sein de chacune de ces deux entités, avec à la clé un enjeu thérapeutique.

PLACEBO (ET NOCEBO) : COMMENT BIEN S'EN SERVIR ?

Jean-François BERGMANN

Professeur de Thérapeutique, Chef du service de Médecine Interne A
Université Paris 7-Diderot

Synthèse rédigée par Claude MONNERET

Président honoraire de l'Académie nationale de Pharmacie, Président de l'association

Un placebo est défini comme un traitement sans efficacité pharmacologique propre qui agit, lorsque le patient pense recevoir un traitement actif, par des mécanismes psychologiques et physiologiques.

L'effet placebo représente l'écart entre l'effet thérapeutique attendu d'un médicament et l'effet effectivement observé. Par exemple, un antidépresseur prévu pour agir au bout de trois à six semaines fonctionnera dès le premier ou deuxième jour. Un antibiotique supprimera la fièvre dès la première prise. Mais si le médicament agit moins bien que prévu, ou même aggrave la maladie, on parle « d'effet nocebo » (« je nuirai »).

Un effet nocebo se caractérise par l'apparition d'effets indésirables bénins, d'origine surtout psychologique, après administration d'un médicament inactif ou qui ne peut lui-même produire ces effets

Effet placebo

Il existe un certain nombre d'exemples indiscutables en ce qui concerne des médicaments susceptibles d'effet placebo comme ceux figurant ci-après :

Pour l'ensemble des β -bloquants versus placebo, le risque d'AVC diminue de 19 % (RR 0,81 ; IC à 95 % de 0,71 à 0,93). Il n'y a pas de différence entre β -bloquants et placebo en ce qui concerne les infarctus aigus du myocarde et la mortalité totale.

Une étude par une équipe de Harvard a comparé, chez des patients asthmatiques, les effets d'un bronchodilatateur à deux types de procédure placebo (spray bronchodilatateur placebo en double aveugle, et pseudo-acupuncture en simple aveugle) et à un groupe sans traitement. Les auteurs en concluent que l'effet placebo est aussi efficace que le traitement bronchodilatateur pour améliorer les symptômes de l'asthme, mais qu'il n'a pas d'influence sur les paramètres spirométriques [1].

La cimentoplastie, encore appelée vertébroplastie, est une procédure, dont la France fut pionnière et qui s'est fortement développée depuis deux décennies. Elle est remboursée dans de nombreux pays et vue comme un remède miracle par des patients souffrant de douleurs souvent insoutenables après une fracture. Seuls cinq essais cliniques avec groupes témoins ont été réalisés sur la cimentoplastie. Et leurs résultats sont formels : la technique ne réduit pas davantage la douleur qu'une opération placebo, dans les deux années suivantes.

Pour rappel, l'hydroxychloroquine qui a tant défrayé la chronique lors de la pandémie de la Covid 19. Ainsi la pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a entraîné une mortalité importante. Certains spécialistes ont proposé la chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ) dans le traitement et la prévention de la maladie. L'efficacité et la tolérance de ces médicaments ont été évaluées dans le cadre d'essais

contrôlés randomisés. Pour cela, les auteurs ont effectué des recherches dans le registre Cochrane des essais contrôlés (CENTRAL), MEDLINE, Embase, Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com), et dans les ressources spécifiques à la COVID-19 www.covid-nma.com et covid-19.cochrane.org, pour des études de tout statut de publication et dans toute langue.

Selon leur conclusion [2], l'hydroxychloroquine dans le traitement des personnes infectées par la COVID-19 a peu ou pas d'effet sur le risque de décès et probablement aucun effet sur la progression vers la ventilation mécanique.

Effet nocebo

À l'inverse, l'effet nocebo, qui entraîne des douleurs imaginaires, réduit aussi l'efficacité des traitements. Sous les feux des projecteurs depuis l'éclosion de l'affaire du Levothyrox, l'effet nocebo pourrait rendre la prise de médicaments moins efficaces et favoriser l'apparition de symptômes d'après le Pr. Bergmann. Selon nombre de praticiens, la « Crise sanitaire » dénommée « l'affaire du Levothyrox » a deux ingrédients : une mauvaise information au départ pour prévenir du changement de formulation et un emballement médiatique générateur d'un effet nocebo massif.

« Lorsque l'on donne un médicament, on compte sur son effet chimique, mais il n'y a pas que l'acte thérapeutique. Le rôle du médecin est aussi d'accompagner, de rassurer. Il y a toujours un effet subjectif, qui renforce ou amoindrit l'effet d'un médicament ».

« Pour un comprimé, qui va guérir 60 % des malades, si je dis aux patients qu'ils vont se sentir mieux, que c'est exactement ce qu'il leur faut, le taux de guérison va passer à 80 %, cela renforce l'effet pharmaceutique. À l'inverse, si je le donne sans conviction, on peut passer à 40 % de guérison. C'est l'effet nocebo. » « Le seul fait de lire les notices et la

liste d'effets indésirables peut avoir un effet nocebo », ajoute Jean-François Bergmann [3].

Pourtant, ce même emballement médiatique s'était déroulé il y a une dizaine d'années en Nouvelle-Zélande comme cela a été rappelé dans un article du *British Medical Journal* [4]. En 2007, l'entreprise pharmaceutique GlaxoSmithKline commercialisait l'unique médicament prescrit aux personnes souffrant d'hypothyroïdie en Nouvelle-Zélande (l'Eltroxin, équivalent du Levothyrox). La firme décida de délocaliser la production en Allemagne, avec une modification du procédé de fabrication, aboutissant à un changement d'excipients (les composés inertes du médicament), de taille et de couleur du médicament. Le principe actif - la thyroxine - n'était pas affecté par ce changement. Néanmoins dans les semaines qui suivirent l'arrivée des nouveaux comprimés, le nombre de signalements d'effets secondaires explosa.

Ce même effet nocebo se constate très clairement lors des essais de médicaments comme ce fut le cas avec l'interféron, une substance utilisée dans le traitement de la sclérose en plaques. *« Elle a pour effet de provoquer des frissons, comme lorsque l'on a une grippe »,* dixit Jean-François Bergmann. *« Or, les personnes à qui on a administré un placebo, et qui étaient au courant de cet effet secondaire, ont assuré ressentir ce fameux frisson. »*

Comment annuler l'effet nocebo de façon à traiter les méfaits du Levothyrox, de la Lyme, du Covid long, de la fibromyalgie et des syndromes post-traumatiques. Différentes méthodes ont été préconisées comme :

- Ne pas remettre en cause la réalité des symptômes,
- Ne pas remettre en cause l'hypothèse physiopathologique
- Proposer un modèle explicatif cognitif compatible
- Différencier soulagement (évitement court) et renforcement, reprise de l'effort (long)...

Des effets placebo

On peut constater dans le tableau suivant la part de réponse au placebo lors d'essais cliniques :

Pain		Outcome	%
Migraine	sedation		25%
Acute nephritic colic	partial or complete sedation 30 min after infusion		30%
Cancer pain	short term improvement in patients suffering from bone metastatic pain or other cancers		30-40%
IBS	pain improvement		40-70%

Benign conditions		Outcome	%
Hypertension	Diastolic blood pressure < 90 mm Hg		30%
Duodenal ulcer	Healing at 4 weeks		40-50%
GERD	Partial or complete resolution of pyrosis		9-69%
Dyspepsia	Symptom improvement		13-73%

Severe conditions		Outcome	%
Metastatic prostatic cancer	Partial or complete regression		33%
Schizophrenia	Improvement		6-43%
Depression	Improvement > 50% in Hamilton score		30-40%
Ulcerative colitis	Clinical benefit		39%
Chronic arterial disease	Improvement of claudication distance		60%

Autre cas d'école, celle du paracétamol pour le traitement de l'arthrose du genou et de la hanche. Basée sur des données probantes, une revue publiée en 2019 [5] a confirmé que le paracétamol n'améliore que très peu la douleur et la fonction physique chez les personnes souffrant d'arthrose de la hanche ou du genou, sans augmenter le risque d'événements indésirables en général. L'analyse des sous-groupes indique que les effets sur la douleur et la fonction physique ne diffèrent pas selon la dose de paracétamol. En raison du petit nombre d'événements, les auteurs de cette étude sont moins certains que l'utilisation du paracétamol augmente le risque d'événements indésirables graves, d'abandons dus à des événements indésirables et le taux d'anomalies dans les tests de la fonction hépatique.

La dépression majeure est une affection fréquente. Malgré des avancées importantes en psychopharmacologie depuis les années 1950, le délai d'action et la résistance aux traitements demeurent des défis thérapeutiques pour les agents traditionnels à action

antidépresseive, tels que les bloqueurs de recapture de la sérotonine. La découverte récente de l'effet antidépresseur rapide de la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), a révolutionné la recherche dans ce domaine [6].

Cependant, du fait :

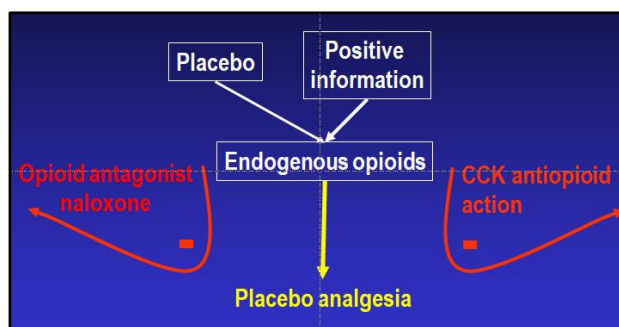
- de l'effet modeste sur la variation du score MADRS à 24 h versus placebo (critère de jugement principal) ;
- de l'absence de différence entre SPRAVATO (eskétamine) et le placebo, sur la réduction du risque suicidaire 24 h après l'administration de la 1^{ère} dose, critère de jugement secondaire hiérarchisé, pertinent dans ce contexte d'urgence psychiatrique ;
- de l'absence de donnée robuste sur l'efficacité en termes de réduction de la sévérité de la dépression à 4 semaines (25 jours) en l'absence de hiérarchisation de ce critère et alors que cette durée de traitement correspond à la posologie actuellement validée par le RCP de SPRAVATO (eskétamine) ;

- de l'absence d'étude comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents, ce qui ne permet pas de positionner l'eskétamine par rapport à ces derniers (notamment l'électroconvulsivothérapie), la *Commission de Transparence* [voir définition en fin d'article] considère que SPRAVATO (eskétamine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en co-administration avec un antidépresseur oral chez les patients adultes présentant un épisode dépressif, caractérisé modéré à sévère, comme traitement aigu à court terme pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique, une urgence psychiatrique.

Un article réunissant les données de quinze études ayant concerné 1082 patients présentant des douleurs extrêmement variées, a montré que le placebo d'antalgique est efficace en moyenne dans 35,2 % des cas, à l'intérieur d'une large fourchette allant de 4 à 86 %. Étonnamment, ce sont les douleurs les moins organiques (douleurs expérimentales déclenchées en laboratoire chez les sujets sains), mais aussi les moins inquiétantes, qui répondent le moins au placebo, alors que ce sont les douleurs organiques et surtout hyper angoissantes, type angine de poitrine, qui y répondent le mieux. En effet, un des principaux moteurs de l'effet placebo est l'attente du sujet : un sujet sain, qui sait que sa douleur expérimentale peut être interrompue dès qu'il en manifeste le désir, a moins de motivation à mettre en œuvre une « stratégie placebo » qu'un sujet malade, souffrant d'un mal plus ou moins bien contrôlé et surtout très angoissant [7].

Autre aspect, celui de l'effet analgésique placebo [8] qui repose sur l'induction d'attentes de soulagement chez le patient, ce qui entraîne l'activation d'aires cérébrales spécifiques impliquées dans la régulation de la douleur et dans l'anticipation d'une

récompense. Ce phénomène a été associé à la libération d'endorphines et de dopamine.



Effet analgésique placebo

La réversibilité d'une analgésie placebo postopératoire par l'administration de naloxone a fourni la première preuve pharmacologique de l'implication du système opioïde endogène dans cet effet. L'imagerie fonctionnelle cérébrale a permis de visualiser l'activation des structures impliquées dans la perception de la douleur et sa modulation pendant une analgésie placebo. Le cortex préfrontal serait la structure-clé pour l'effet analgésique placebo [9].

De façon générale, l'administration de traitements placebo à l'insu du patient n'a pas de légitimité dans le contexte thérapeutique, à l'exception de son rôle de référence dans les essais cliniques. Par contre, cet effet placebo est un outil thérapeutique important quand il accroît l'efficacité d'un traitement spécifique. Le clinicien doit savoir se servir de ce puissant levier qui mobilise les ressources internes du patient pour accroître l'efficacité du traitement qu'il prescrit. Ceci passe par une bonne connaissance des attentes et des expériences antérieures du patient.

D'une façon générale, la gestion de l'effet nocebo comprend une décision thérapeutique partagée, une relation de confiance, l'information sur les effets secondaires.

Le tableau ci-dessous regroupe les différents facteurs susceptibles de jouer un rôle en faveur d'un effet placebo.

<u>Treatment</u> • Treatment mode • Credibility of the treatment <u>Patient-doctor relationship</u> • Reputation of the doctor • Empathy with the patient • Doctor's confidence in the treatment • Routine medical and nursing care <u>Patient</u> • Type of personality • Learnt behaviours, classic conditioning • Positive attitude towards the treatment • Expectation of relief	<u>Not linked to placebo</u> • Natural course of disease • Regression to the mean • Concurrent interventions (rest, diet, exercise and relaxation) <u>Randomized clinical trials</u> • Manner of giving information • Procedures for blinding • Verbal attitudes • Patients want to please investigators
---	---

L'effet placebo, s'en servir lors d'essais thérapeutiques. Oui mais, question d'éthique et de pathologie...

Si l'on se place sur l'aspect individuel, l'essai clinique utilisant un placebo comme témoin n'est définitivement pas éthique : mais beaucoup plus inéthique serait de lui proposer quelque chose de non validé, non évalué. Il vaut mieux être inéthique pour quelques dizaines d'individus (essai clinique phase 2 et 3) afin de devenir éthique pour des milliers par la suite. Par ailleurs, il serait peu éthique de ne rien faire. Enfin, mieux vaut ne rien faire que de mal faire, comme c'est le cas avec des essais de non-infériorité. Bref, selon le

Pr. Bergman, le plus inéthique est de mal faire, c'est-à-dire sans placebo.

La question sous-jacente qui se pose est quand ne peut-on utiliser un placebo comme comparateur en clinique ? Bien entendu dans les maladies graves ou lorsqu'il existe des traitements de référence efficaces, ou enfin lorsqu'il existe une impossibilité éthique forte de retarder le traitement au détriment du patient, ne serait-ce que le temps bref de l'essai versus placebo.

En conclusion, dicit le Prof. Bergman, « Le placebo je sais que cela existe, je sais comment l'utiliser et pourquoi c'est fait, mais je n'ai toujours pas compris comment cela marche ! ».

Références

1. Wechsler ME et al. (2011) Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. N Engl J Med 365 : 119-126.
2. Bhagteswar Singh et al. (2021) Chloroquine ou hydroxychloroquine dans la prévention et le traitement de la COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews.
3. Akhillé Aercke (2017) L'effet nocebo, le côté obscur de l'effet placebo. Consulté sur: <https://weather.com/fr-FR/france/sante/news/2017-12-27-effet-nocebo-placebo-medicaments>.
4. Faasse, K., Cundy, T. and Petrie, K. (2010) Thyroxine Anatomy of a health scare. British Medical Journal 340, 20-21.
5. Leopoldino AO et al. (2019) Paracétamol versus placebo pour l'arthrose du genou et de la hanche. Cochrane Database of Systematic Reviews.
6. Desfossés CY, Blier P. (2021) Les propriétés antidépressives de la kétamine. Med Sci (Paris) 37
7. Beecher HK. (1955) The powerful placebo. JAMA 159, 1902-1906.

8. Berna C et al. (2011) Effet placebo analgésique: apport des neurosciences. *Revue Médicale Suisse* 7: 1390-1393.
9. Benedetti F et al. (1997) The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Progr Neurobiol* 52 (2), 109-125.

NOTES POUR LE LECTEUR

Cochrane est une organisation à but non lucratif indépendante qui regroupe plus de 28 000 volontaires dans plus de 100 pays. Cette collaboration s'est formée à la suite d'un besoin d'organiser de manière systématique les informations concernant la recherche médicale. Elle produit des revues systématiques de la recherche primaire sur la santé humaine et les politiques de santé. *Cochrane résume les résultats de revue afin que les personnes qui prennent des décisions importantes – vous, votre médecin, les personnes qui rédigent les lignes directrices médicales – puissent se baser sur des renseignements impartiaux pour faire des choix difficiles sans avoir à lire toutes les études....*

La **Commission de la transparence** est une instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique).

22 septembre 2022, Faculté de Pharmacie, Université Paris 5

APOTHIKAIRES, CHIMISTES ET PHARMACIENS

LES APOTHIKAIRES-CHIMISTES DU XVII^{ème} SIÈCLE

Oliver LAFONT

Membre de l'Académie nationale de Pharmacie

Président d'honneur de la Société d'Histoire de la Pharmacie

Le XVII^{ème} siècle constitue une période particulièrement intéressante de l'histoire de la chimie. C'est l'époque où cette discipline nouvelle va se dégager de l'alchimie pour devenir une véritable science expérimentale. Tous les premiers chimistes auront à cœur de se distinguer des alchimistes avec lesquels ils ne voudront pas être confondus. Bien qu'ils poursuivent un but plus concret et moins spirituel, ils sont tout de même redevables à leurs prédécesseurs de l'ensemble du matériel et des méthodes qu'ils utilisent.

Les apothicaires ont pris une part importante dans le développement de la chimie et

nombreux sont ceux qui ont laissé une trace écrite de leurs travaux.

Nicaise Lefebvre ou Le Febvre (1510 ? – 1669)

N. Lefebvre effectue ses études à l'académie protestante de Sedan, puis se rend à Paris où il est appelé par Antoine Vallot, premier médecin du Roi, au poste de démonstrateur de chimie au Jardin du Roy. Parmi les auditeurs assidus de ses leçons, se trouve le prince de Galles, alors en exil en France. Lorsque ce dernier est restauré sur le trône d'Angleterre sous le nom de Charles II, il ne manque pas d'appeler auprès de lui son ancien démonstrateur et lui propose un laboratoire à Saint-James. Lefebvre deviendra membre de la

Royal Society de Londres et mourra en Angleterre.

Durant sa présence au Jardin du Roy, Nicaise Lefebvre aura l'occasion de rédiger le texte de son enseignement et publiera son *Traité de la Chymie raisonnée* en 1660. Une seconde édition sera réalisée en 1669. La réédition de 1751, revue et augmentée par un mythe Du Monstier, apothicaire de la marine, sera due, en fait, au polygraphe, Lenglet Dufresnoy, et s'écartera beaucoup du texte d'origine. En 1670, paraîtra une édition anglaise sous le titre : *A compleat Body of Chemistry*.

Lefebvre distingue trois sortes de chimie, « la chymie philosophique », « qui est l'étude de la nature », « l'iatrochymie », « qui signifie médecine chymique », et la « chymie pharmaceutique » orientée sur la préparation des médicaments. L'ouvrage est encombré de nombreuses considérations théoriques et philosophiques et ne manque pas de réminiscences paracelsiennes, comme les notions d'esprit universel, de quintessence ou d'élément prédestiné.

L'auteur critique la physique scolastique :

« D'où vient cette énorme différence entre les doctrines des chymistes et celles des physiciens ? »

C'est que les physiciens ont peur de se compromettre en se noircissant les mains de charbon. C'est qu'ils se contentent d'aller prendre leurs grades dans quelque université et qu'ils se pavanent avec leur soutane, leur perruque, leurs parchemins et leurs sceaux. « Le chymiste au contraire, se tient attentif devant les vaisseaux de son laboratoire, dissèque laborieusement les mixtes, ouvre les choses composées, de manière à découvrir ce que la nature a caché sous leur écorce. »

Il distingue « cinq éléments » qui n'ont rien à voir avec les éléments d'Empédocle, mais sont calqués sur les étapes de la distillation : le

phlegme ou eau, l'esprit ou mercure, l'huile ou soufre, le sel et la terre.

C'est à lui que l'on doit la notion de solution saturée qu'il décrit en termes imagés :

« Lorsque le menstrue [solvant] est ainsi saoulé et rempli, soit à froid soit à chaud, il est impossible à l'art de lui en faire prendre davantage, parce qu'il est chargé selon son poids de nature qu'on ne peut outre-passer, si on ne veut tout gâter. »

Christophle Glaser (1628-1672 ?), un maître de Lémery.

Né à Bâle, Glaser gagne Paris et entre dans le cénacle qui entoure le puissant surintendant des finances, Nicolas Fouquet. Il y rencontre Antoine Vallot qui va lui proposer la succession de Nicaise Lefebvre au Jardin du Roy. Glaser occupe, en outre, la charge d'apothicaire de Monsieur, Frère du Roy.

On connaît ses lieux de résidence parisiens successifs. En 1663, il habite « au Faubourg Saint-Germain pres le petit marché », en 1667, il est dit se trouver « rue du petit-lion ». La rue du Petit-Lion se trouve dans le quartier Saint-Sulpice, non loin de la Foire Saint-Germain, à peu près à l'emplacement de l'actuelle rue Saint-Sulpice. En 1668, on le situe « au Fauxbourg Saint-Germain, rue Neufve des Fossés Saint-Germain, à la Rose Rouge », cette rue porte également le nom de rue de la Comédie et se situe dans le même quartier.

Fontenelle, le secrétaire de l'Académie Royale des Sciences, évoque à plusieurs reprises la personnalité de Glaser. Dans l'éloge de Nicolas Lémery, il écrit :

« Il se trouva malheureusement que Glaser étoit un vrai chymiste, plein d'idées obscures et avare de ces idées-là même très peu sociable. »

Il récidivera dans l'éloge de Fagon, sans toutefois le nommer précisément :

« Un jour qu'il [Fagon] devoit parler sur la Theriaque, l'Apothiquaire [Glaser] qui étoit

chargé d'apporter les Drogues, lui en apporta une autre presque aussi composée, dont je n'ai pu savoir le nom sur laquelle il n'étoit point préparé. Il commença par se plaindre ouvertement de la supercherie, car il y avoit lieu de croire que c'en étoit une, mais pour corriger l'Apothiquaire de lui faire de pareils tours, il se mit à parler sur la Drogue qu'on lui présentait comme il eût fait sur la Theriaque, & fut si applaudi, qu'il dut avoir beaucoup de reconnaissance pour la malignité qu'on avoit eüe. »

En dépit d'une confusion entre drogue et médicament, l'intention reste claire et peu favorable à Glaser.

Celui-ci sera également impliqué dans un épisode dramatique de l'histoire parisienne, prélude à l'affaire des poisons, le procès de la Brinvilliers. Cette personne de la Haute-Société, fille du Lieutenant Civil, avait empoisonné, pour de sordides histoires d'héritage, son père et ses deux frères. Son amant, Gaudin de Sainte-Croix, qui avait suivi les cours de Glaser, lui fournissait le sublimé corrosif dont elle se servait pour ses entreprises criminelles. Un jeune commis aux postes, qui logeait chez Glaser, déclara au cours du procès, qu'il avait vu la marquise de Brinvilliers rendre nuitamment visite à Glaser, après avoir laissé son carrosse près de la Foire Saint-Germain. Cela lui avait paru suspect. De là à soupçonner Glaser d'avoir fourni des poisons à la marquise, il n'y avait qu'un pas, qu'une autre marquise, Madame de Sévigné, n'hésita pas à franchir :

« Cette créature a refusé d'apprendre ce qu'on vouloit et a dit ce qu'on ne lui demandoit pas : par exemple, elle a dit que M. Fouquet avoit envoyé Glaser, leur apothicaire empoisonneur en Italie, pour avoir une herbe qui fait du poison : elle a entendu cette belle chose de Sainte-Croix. Voyez quel excès d'accablement et quel prétexte pour achever ce pauvre infortuné. »

La postérité s'est montrée plus clément à son égard, puisqu'elle a attaché son nom à deux sels : le sel prunelle de Glaser, qui n'est autre que du nitrate de potassium purifié, et le sel polychreste de Glaser, le sulfate de potassium.

Son nom reste indissociable de son ouvrage, le *Traité de la Chymie*, qui, publié en 1663, sera traduit en anglais et en allemand, puis réédité une douzaine de fois, jusqu'en 1678.

L'auteur y affirme sa confiance en la seule expérience :

« Je fais profession de ne rien dire que ce que je scay et de n'écrire rien que ce que j'ay fait. »

Il confirme sa méfiance à l'égard des théories : « Je ne parlerai de la théorie que fort succinctement, mais j'en dirai autant qu'il le faut pour en venir aux préparations et on rencontrera dans peu de mots la substance entière de plusieurs grands livres. »

Il proscriit l'emploi des « caractères hiéroglyphiques » et « des noms énigmatiques, comme l'ont fait une infinité d'auteurs pour rendre la chymie méconnoissable. »

Son propos est de montrer « aux désireux de la véritable chymie qu'elle est assez aisée à pratiquer. »

L'ouvrage est divisé en trois sections :

Minéraux :

Métaux : or, argent, plomb, étain, fer, cuivre, antimoine, bismuth.

Autres : nitre, esprit de nitre, eau forte, eau régale, sel ammoniac, alun, vitriol, sels divers, chaux vive, soufre, etc.

Végétaux :

Principales préparations à partir de végétaux : extraits, teintures, esprits, huiles, sucs, eaux distillées, baumes, etc.

Animaux :

Crâne humain, chair de vipères, sang humain, urines, cornes de cerf, etc.

Il convient toutefois de signaler que Moyse Charas, qui fut son adjoint, revendiqua à plusieurs reprises la paternité de l'ouvrage après sa mort.

Avoir compté au nombre de ses élèves deux personnalités comme Moyse Charas et Nicolas Lémery n'est certainement pas le moindre des mérites de Christophle Glaser.

Nicolas Lémery (1645-1715), la providence des bibliophiles.

Né à Rouen d'un père procureur au Parlement de Normandie et d'une mère qui appartenait à une famille d'apothicaires, le jeune Nicolas effectua son apprentissage d'apothicaire chez son oncle maternel, Pierre Duchemin, en 1660. En 1666, il se rendit à Paris, au Jardin du Roy, chez Christophle Glaser pour parfaire sa formation. Fontenelle réduit son séjour à deux mois, mais si l'on ajoute foi à cette assertion, un trou de deux mois apparaît dans sa biographie. En réalité, Glaser étant compromis par ses relations avec le surintendant déchu et ayant vu son nom paraître lors du procès de la Brinvilliers, il valait mieux minimiser la durée du séjour de Lémery auprès de Glaser. Le jeune Normand se rendit ensuite à Montpellier, où l'on a la preuve qu'il se trouvait en 1668. Il ne fut toutefois immatriculé dans le registre des compagnons apothicaires, l'autorisant à suivre les leçons et démonstrations du Collège de médecine, que le 26 juin 1670. Le démonstrateur de chimie était alors Matte La Faveur, auteur d'une *Pratique de Chymie*, en 1671. En 1672, Lémery est retourné à Paris, où il a donné un cours de chimie chez Bernardin Martin, apothicaire du Prince de Condé. C'est en 1674 qu'il fit l'acquisition d'une charge d'apothicaire auprès de Grand Prévôt. Il s'installa aussitôt rue Galande, près de l'église Saint-Julien-le-pauvre, et ouvrit un cours public de chimie.

En raison de son appartenance à la religion réformée, il dut, en 1681, se démettre de sa charge. Après un court séjour en Angleterre, il

se fit recevoir docteur en médecine à Caen, en 1683, mais lorsque vint l'Édit de Fontainebleau révoquant l'Édit de Nantes en 1685, il se convertit au Catholicisme en 1686.

Lémery entra comme Associé-Chymiste à l'Académie Royale des Sciences en 1699 et fut pensionnaire de cette compagnie en 1700. Il mourut le 19 juin 1715, la même année que le roi Louis XIV.

Dans le domaine de la chimie, son ouvrage principal est son *Cours de Chymie* qu'il publia pour la première fois en 1675 et qui ne connut pas moins de onze rééditions, du vivant de l'auteur et cinq éditions ou tirages *post mortem*, jusqu'en 1757. Les traductions en espagnol, en anglais, en allemand, en italien et même en latin se succédèrent. Il fut utilisé pour l'enseignement de la chimie dans toute l'Europe.

Des illustrations apparurent dès 1683, un portrait gravé de Lémery fut ajouté à partir de 1690, Le nombre de gravures représentant les appareils de chimie passa de trois à sept dans l'édition de 1696. Celle de 1766 comporta en tête de l'ouvrage, une gravure supplémentaire d'Audran représentant un alchimiste dans son laboratoire.

L'auteur se montre précis sur ses objectifs pédagogiques :

« Je tâche de me rendre intelligible et d'éviter les expressions obscures dont se sont servis les auteurs qui en ont écrit avant moi. »

Lémery est un adepte de la méthode expérimentale et un utilisateur convaincu de la balance. En revanche, il se méfie des théories : « Les belles imaginations des autres philosophes touchant leurs principes physiques élèvent l'esprit par de grandes idées, mais elles ne prouvent rien démonstrativement. »

Le seul moment où Lémery se laisse aller à théoriser, c'est lorsqu'il aborde la question de l'acidité. Il l'aborde dès l'édition de 1675, mais la théorie de la neutralisation d'un acide

par un alcali s'étoffe peu à peu au cours des parutions successives. Les pointes des acides pénètrent dans les pores des bases pour permettre la neutralisation :

« Il y a encore à remarquer, que l'acide & l'alcali se détruisent tellement dans leur combat, que quand on a versé peu à peu autant d'acide qu'il en faut pour pénétrer un alcali dans toutes ses parties, il n'est plus alcali, quoy que vous le laviez pour le priver d'acide, parce qu'il n'a plus les pores disposez comme il avoit. »

Dans l'édition de 1701, l'auteur précise la nature du produit formé :

« Quant à ce qu'on appelle sel salé c'est un mélange d'acide et d'alcali, ou plutôt un alcali saoulé & rempli d'acide. »

On a fait de Lémery le père de la chimie organique, au prétexte qu'en définissant l'esprit qu'on appelle mercure, il fit la distinction entre la chimie des minéraux imputrescibles et celle des êtres organisés, sujets à la corruption.

Le deuxième ouvrage de chimie de Lémery eut beaucoup moins de retentissement que le premier, puisqu'il ne connut qu'une seule édition en français, celle de 1707, mais deux italiennes et une de langue allemande ; il s'agissait du *Traité de l'Antimoine*, qui venait après la fin de la querelle du même nom, laquelle avait farouchement opposé les partisans des Anciens, aux Modernes, mais était alors bien terminée. Le sujet ne passionnait plus.

On ne peut pas passer sous silence, même s'ils se trouvent en dehors du domaine de la chimie, l'importance des autres écrits de Lémery qui furent tous d'énormes succès de librairie, la *Pharmacopée Universelle* et le *Traité Universel des Drogues Simples* qui furent édités de très nombreuses fois.

La contribution des apothicaires-chimistes parisiens du XVII^{ème} siècle à la naissance d'une nouvelle discipline scientifique s'avéra déterminante. Ils sont souvent cités comme chimistes, mais beaucoup oublient que ce furent des apothicaires.

PHARMACIE ET CHIMIE AU 21^{ème} SIÈCLE UN DUO INSÉPARABLE...

Jean-Louis BEAUDEUX

Doyen de la Faculté de Pharmacie, Université Paris 5

Président de l'Académie nationale de Pharmacie

Les médicaments d'aujourd'hui peuvent être divisés en deux grandes catégories : ceux qui résultent d'opérations chimiques (composés dits « petites molécules » d'origine synthétique ou naturelle) et ceux issus de la biotechnologie (« biomédicaments »). La chimie est au cœur de la majorité des produits pharmaceutiques actuellement disponibles sur le marché mondial. Elle est essentielle pour la mise au point de nouveaux médicaments, dans les deux catégories précitées. Dans les laboratoires

pharmaceutiques, académiques ou industriels, il faut trouver de nouvelles molécules pharmacologiquement efficaces, sélectives, non toxiques, biodisponibles... Les chimistes doivent pour ce faire maîtriser de nombreuses disciplines, des masses considérables d'informations et faire preuve de créativité.

Les médicaments peuvent être comparés à Janus, dont les deux faces auraient des présentations opposées : d'un côté, l'effet bénéfique en termes de thérapeutique et d'espérance de vie de la population, de l'autre

côté le risque chimique du médicament, à l'origine d'effets indésirables, ou de toutes les étapes en amont qui permettent de le concevoir et le fabriquer. La chimie, même appliquée aux médicaments est ressentie comme un danger, malheureusement mais très ponctuellement rappelé par des accidents industriels et leurs conséquences sur les populations et/ou l'environnement. Il n'en reste pas moins que la résultante pour le bien-être et la santé humaine sont très largement positifs et incitent à poursuivre, avec encore plus d'ardeur, les recherches en chimie pour la pharmacie.

La chimie, à l'origine des médicaments et de la thérapeutique

De tous temps, la chimie a été un moteur majeur pour la découverte et la production de

nouvelles molécules médicamenteuses. Les apothicaires, puis les pharmaciens ont très souvent été de grands chimistes. La chimie a donc toute sa place, aujourd'hui en 2022, dans la recherche thérapeutique. Les « petites molécules » chimiques sont majoritaires parmi les nouvelles entités moléculaires développées ces dernières années, et la chimie intervient de façon prépondérante pour le « façonnage » de molécules biologiques afin de les rendre plus actives, plus sélectives ou plus biodisponibles. La conjugaison de petites molécules à des anticorps monoclonaux et le transport d'acides nucléiques dans des « véhicules » que sont les nanoparticules lipidiques ne sont que des exemples, parmi tant d'autres, du rôle de la chimie des biomolécules à visée thérapeutique.

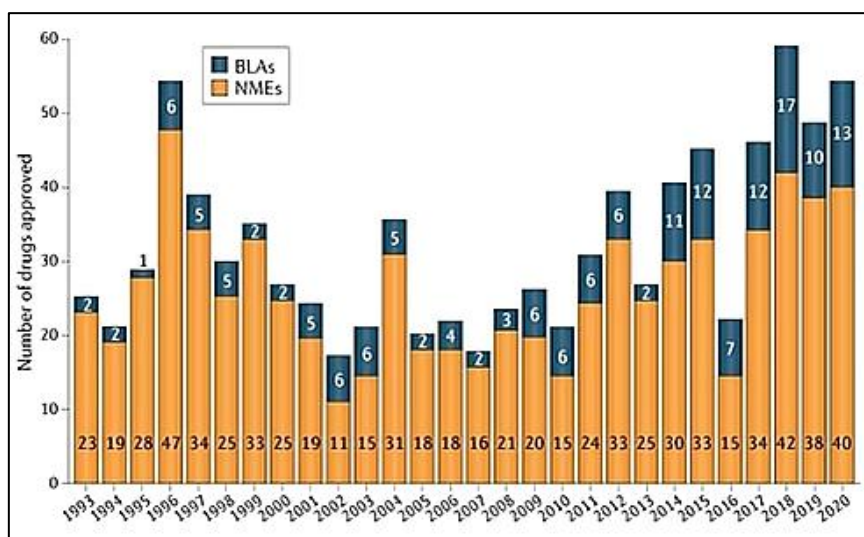


Figure 1. Évolution du nombre de médicaments développés avec succès par l'industrie pharmaceutique entre 1993 et 2020. En jaune, petites molécules chimiques (NMEs) ; en bleu, molécules d'origine biologique (BLAs). (D'après Mulard 2021).

Les différentes spécialités de la chimie participent de cette conception de nouveaux médicaments : la chimie organique, la chimie minérale, la chimie biologique (ou biochimie), la chimie pharmaceutique (ou chimie thérapeutique), la pharmacognosie, la chimie des matériaux pour les aspects pharmacotechniques (pharmacie galénique s'intéressant à la mise en forme des principes actifs médicamenteux), la chimie analytique... Ces spécialités sont directement concernées pour les aspects biochimiques

(biologie clinique), pharmacologiques (pharmacodynamie), pharmacocinétiques, toxicologiques... qui sont autant de disciplines applicatives de l'utilisation des médicaments chez le patient. La chimie biologique est enfin essentielle pour l'identification de cibles biologiques, les interactions ligands-récepteurs, la construction d'objets bio-inspirés permettant la mise en œuvre des thérapies génétique, cellulaire et protéique. Les thérapeutiques personnalisées, en plein essor malgré des coûts parfois très élevés les réservant à quelques pathologies, quelques

patients et aux pays économiquement développés, font bien sûr partie du périmètre de la chimie appliquée au médicament.

Depuis plus de dix ans, la recherche pharmaceutique semble aller à nouveau de l'avant : l'évolution du nombre de molécules chimiques et biologiques à visée thérapeutique mises sur le marché est en augmentation, de façon parallèle pour les deux catégories de médicaments (figure 1). Cette tendance positive est de bon augure, à la fois pour une meilleure prise en charge des pathologies aiguës ou chroniques, y compris émergentes telles la COVID-19, et pour la dynamique des secteurs R&D et de production de l'industrie pharmaceutique mondiale. La recherche pharmaceutique est donc une pierre angulaire du progrès médical au 21^{ème} siècle : les grandes évolutions récentes et à venir (l'ère du biologique, la révolution numérique...) en seront assurément des éléments moteurs de développement : ils ne s'y substitueront pas mais constitueront des leviers de démultiplication des avancées de la chimie du médicament.

L'innovation en chimie thérapeutique

La thérapeutique du 21^{ème} siècle est un marché commercial très important au niveau mondial. Le marché pharmaceutique mondial représentait en 2018 environ 1000 milliards €, dont 7 % pour les principes actifs et, parmi eux, 90 % pour des petites molécules d'origine chimique (naturelle ou synthétique). Une croissance annuelle de 6 à 7 % est constante, confortant ce marché parmi les plus rentables à moyen et long termes (sans compter les événements aigus, de nature pandémique par exemple).

La chimie thérapeutique a beaucoup évolué au cours des deux derniers siècles : l'extraction artisanale des alcaloïdes au 19^{ème} siècle a laissé la place au 20^{ème} siècle à un couplage de la chimie et de la biologie, caractérisé par la purification de macromolécules, le séquençage du génome humain et l'identification de modèles d'interactions entre les principes actifs médicamenteux et leur cible biologique (modèle clé-serrure de Fischer en 1894, concept de récepteur par Erlich en 1906...).

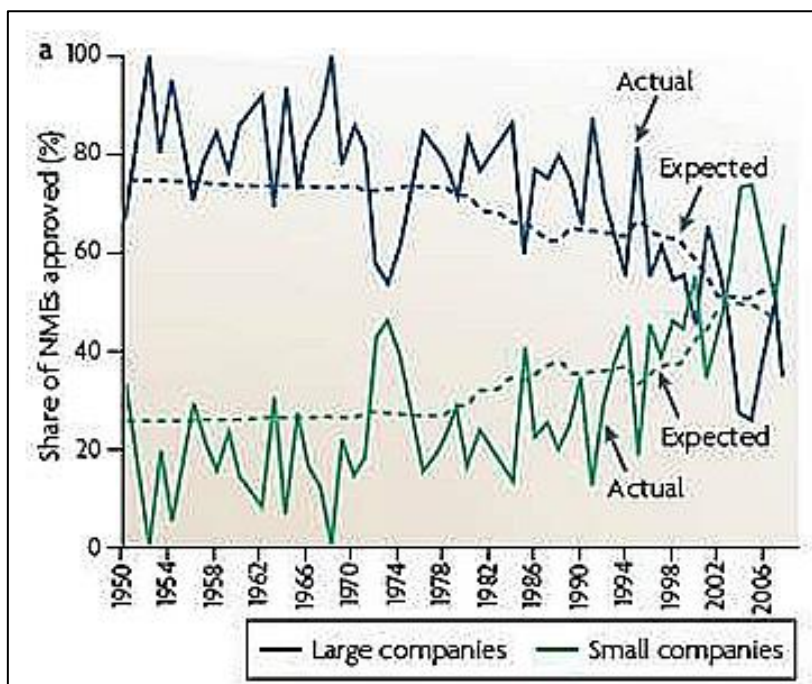


Figure 2. Évolution de la mise sur le marché de nouveaux médicaments par les grands groupes industriels pharmaceutiques (« Large Companies ») et par les startups pharmaceutiques (« Small Companies ») entre 1950 et 2006. D'après Munos 2009.

Le 21^{ème} siècle a consolidé ces avancées et a créé de nouvelles disciplines telles que la chimie bio-inspirée et la biologie synthétique, la création *in silico* de molécules thérapeutiques en profitant des nouvelles technologies et de la puissance du numérique.

Simultanément, l'évolution et le développement de l'industrie du médicament a été fulgurante. Les laboratoires pharmaceutiques de la première moitié du 20^{ème} siècle étaient de petite taille, souvent familiaux et proposant un ou quelques principes actifs. Ils ont laissé la place, entre 1950 et 1980, à de grands groupes pharmaceutiques (Rhône-Poulenc, Roussel-Uclaf, Servier, Pierre Fabre, Sanofi...) créés par croissance et fusion-absorption de startups, tout en maintenant au cœur de leur fonctionnement les chimistes et biologistes porteurs de leur R&D. Les années 1980 à 2000 ont vu la restructuration du secteur pharmaceutique, la disparition quasi-totale des petites structures et surtout la prise en main des grands groupes par des décideurs issus du monde de la finance, reléguant les scientifiques à un rôle de soutien des managers d'entreprise. La perte de créativité qui en a résulté, réduisant considérablement la découverte de nouvelles molécules candidates et de nouveaux principes actifs, a vite démontré les limites de cette réorganisation, à visée avant tout financière. Depuis, une nouvelle structuration de l'industrie du médicament et des produits de santé couple, de façon plutôt efficace, la puissance financière des grandes industries pharmaceutiques et la créativité des startups, dont l'agilité et réactivité permettent de compenser la lourdeur de fonctionnement des grands laboratoires pharmaceutiques. De fait, le lieu de conception de nouvelles molécules pharmacologiques s'est inversé à la fin du 20^{ème} siècle, comme l'a bien montré Munos (figure 2) : l'innovation pharmaceutique est désormais dédiée aux petits laboratoires pharmaceutiques, d'organes d'animaux virtuels puis d'« hommes virtuels » qui seront de plus en plus utilisés,

permettant ainsi une biosimulation prédictive de l'action des molécules-candidates. De même, le processus de développement devrait évoluer à la faveur des avancées technologiques et scientifiques. On peut imaginer que, d'ici quelques années, en lieu et place des quatre phases de test cliniques (les célèbres essais cliniques de phase 1, 2, 3 et 4), l'administration à un patient seul possédant le bon profil médical permettra de vérifier l'absence d'effets indésirables, permettant ainsi dans un deuxième temps d'administrer le médicament à un groupe restreint de patients, puis à un groupe large de patients. Les données générées seront comparées aux données du modèle qui aura précédé l'étude et soumises à des techniques biostatistiques telles que la méthode bayésienne pour adapter le cours de l'étude, alors que l'étude elle-même sera conduite en une phase unique. Dans les processus de recherche et de développement, il s'agit de révolutions qui pointent et pourraient être prochainement généralisées : l'avenir est donc en marche !

Et la formation du pharmacien dans tout cela ?

Les études de pharmacie font une large place à l'enseignement de la chimie. Il n'y a pas de véritable pharmacien sans solide formation en chimie, même si son exercice ultérieur s'éloigne de la paillasse et de la recherche. Au cours des 6 années d'études pour l'obtention du diplôme d'État de Docteur en Pharmacie, la chimie est enseignée en tant que science fondamentale au cours des deux premières années d'études, et en tant que science du médicament au cours de trois années suivantes. Les réformes successives des études, prônant une plus grande professionnalisation et une acquisition de compétences du futur pharmacien au sein de l'équipe médicale et de soin, ont introduit ou amplifié le volume d'enseignement de nouvelles matières telles que la prévention en santé ou la pharmacie clinique. Les années d'études n'étant pas extensibles, il a fallu leur faire une place, et la chimie a été amenée à réduire son volume d'enseignement. Des

éléments de compensation ont été introduits : renforcement de la chimie thérapeutique sous forme d'unités d'enseignement optionnelles ou dans la filière de spécialisation Industrie et Recherche, orientation des étudiants en pharmacie vers un Master 2 des Sciences du médicament... leur donnant ainsi une forte compétence en chimie du médicament, à faire valoir en recherche thérapeutique, mais aussi en production pharmaceutique. Cette compétence est également appréciée dans l'industrie péri-pharmaceutique, agro-alimentaire ou cosmétologique, par exemple, là où le diplôme de pharmacien n'est pas exigé réglementairement mais où la formation en chimie est indispensable et fournie par nos études. L'heure n'est plus à l'acquisition encyclopédique des connaissances dans les études. Il nous faut trouver le juste équilibre entre le socle nécessaire de connaissances et l'acquisition de compétences pour l'exercice

de la Pharmacie, dans tous ses domaines ; les spécialisations, en chimie notamment, sont des compléments qui positionnent le pharmacien au centre de la recherche et du développement en chimie, et font de ce diplôme un élément incontournable de la recherche en thérapeutique.

Conclusion

Il reste évident que toute recherche sur de nouveaux principes médicamenteux et sur de nouvelles thérapeutiques fait appel, aujourd'hui comme hier et demain, à la chimie : plus ou moins selon la nature du principe actif, et à un moment ou un autre de sa conception et sa fabrication (principe actif ou vecteur du médicament). La chimie est donc, en elle-même, une science dont la pharmacie ne peut pas se passer et qui reste incontournable dans le cursus d'études du pharmacien.

Références

- Académie nationale de Pharmacie. Chimie pour la pharmacie et les sciences pharmaceutiques. *Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie*, décembre 2021.
- Association française des enseignants de chimie thérapeutique. Pas de véritable pharmacien sans une formation solide en chimie. *L'actualité chimique* 2020 ;454 :4-5.
- Decombat C, Duval O, Besson T, Bourel L, Pudlo M. A skills framework integrating professionally relevant medicinal chemistry proficiencies to strengthen the contemporary practice of pharmacy. *Ann Pharm Fr* 2022; 80:176-186.
- De la Toore BG, Albericio F. The Pharmaceutical Industry in 2018. An analysis of FDA Drug Approvals from the perspective of Molecules. *Molecules* 2019 ;24:809-821.
- Corvol P, Postel-Vinay N. Le progrès médical à l'aube du XXIe siècle : quel palmarès ? *Sciences Po, Les presses*. 2009 ;25 :27-37.
- Mullard A. Fooe and Drug Administration Drug Approvals. *Nature Rev* 2021;20:85-90.
- Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Rev Drug Discov* 2009;8: 959-68.

ATELIERS DE DISCUSSION

Résumé, actualisé par l'auteur, de l'atelier de discussion qu'il a animé le 19 mai 2022 à l'Institut Cochin

ÉNERGIE : QUOI DE NEUF ?

François ANDRAULT

Ingénieur IDN (Centrale Lille)

On en parle beaucoup : en consommer moins sauverait la planète, mais on en consomme toujours un peu plus ! On se réfère le plus souvent à l'électricité mais d'autres en parlent en équivalent pétrole !

L'énergie mesure de la capacité d'un système à modifier un état, à produire un travail entraînant un mouvement, un rayonnement électromagnétique pendant une certaine durée. Carnot nous enseigne que l'énergie ne peut se créer, ni se détruire : elle se conserve. De plus, la conversion d'une énergie en une autre, mécanique ou électrique, ne peut être complète : une partie est dégradée en chaleur, énergie désordonnée. Le rendement exprime le rapport entre l'énergie qui est perdue, dégradée en chaleur, et l'énergie utilisable.

Tout à fait à l'origine, l'énergie nous est fournie par des réactions de fusion dans le soleil, et aussi par des forces de gravitation.

On se propose d'étudier d'abord les nouveautés ou améliorations de l'utilisation de sources d'énergie, d'abord des énergies dites renouvelables, qui sont celles qui nous paraissent inépuisables et disponibles en grande quantité comme l'énergie solaire, l'énergie éolienne, l'énergie hydraulique, la biomasse et la géothermie.

Puis on passera en revue les progrès réalisés dans l'utilisation des énergies primaires non renouvelables, principalement d'origine fossile que sont le charbon, le pétrole et le gaz et la fission nucléaire.

Enfin la fusion nucléaire, est une autre source d'énergie non renouvelable, peu polluante très étudiée, mais encore sans résultat.

D'une manière générale, les recherches nous orientent vers des températures, des pressions et des volumes plus grands.

Par ailleurs, de progrès importants sont réalisés ou réalisables prochainement dans les moyens de transport et de stockage statique et mobile de l'énergie.

PRODUCTION DE L'ÉNERGIE

Énergies primaires

Les énergies primaires sont des formes d'énergie disponibles dans la nature avant toute transformation.

Énergie solaire



Fours solaires Ouarzazate (Haut Atlas marocain)

Les centrales solaires thermodynamiques sont composées de miroirs qui concentrent l'énergie en un faible volume. La montée en température ouvre des utilisations comme la désalinisation d'eau de mer ou la production d'hydrogène par thermolyse de l'eau (2500 °C) avec des rendements acceptables.

Cette forme d'utilisation de l'énergie solaire se développe, mais ne produit encore que 40 fois moins que le photovoltaïque : 150 GW contre 440 TW ; tous les pays s'y intéressent.

Géothermie horizontale

La géothermie horizontale consiste à utiliser la chaleur de surface de la terre chauffée par le soleil : des tuyaux sont enterrés à un mètre ou plus de profondeur. On y fait circuler de l'eau et une pompe à chaleur élève la température pour chauffer des locaux.

La géothermie horizontale est aussi utilisée pour stocker un excédent d'eau chaude produite par panneaux solaires de jour pour produire de l'électricité et/ou restituer cette chaleur la nuit pour le chauffage domestique.

Combustion du gaz naturel

On dispose de réserves considérables de gaz naturel. On propose la récupération de la chaleur de combustion en deux temps : une turbine à gaz semblable à un turboréacteur est couplée à un alternateur. Le gaz très chaud, en sortie, produit de la vapeur dirigée vers un turboalternateur classique. Le rendement atteint 60 % et le démarrage est possible en 30 minutes. Si la combustion du gaz naturel produit moins de CO² que celle du charbon, en revanche elle produit 20 fois plus d'oxyde de soufre et 4 fois plus d'oxyde d'azote.

Le gaz produit 20 % de la production mondiale d'électricité. Nous sommes en retard en Europe avec seulement 11 % : nous utilisons trop le charbon.



*Usine marémotrice Sihwa (Corée du Sud),
la plus puissante au monde 240 MW*



*DCN Brest Ile de Bréhat 4 turbines
2 500 foyers*

Énergie hydraulique

Étudiée en Corée du Sud, Sibérie, Écosse, l'énergie des mers ne progresse guère.

L'énergie produite par les fleuves atteint 16 % de la demande mondiale, soit 70 % de l'énergie renouvelable et ne cesse de croître. La Chine est championne dans ce domaine avec 19 barrages en construction ou projets. Des milliers de kilomètres de lignes très haute tension sont nécessaires.

L'énergie des barrages est mobilisable quasi instantanément, et facilement ajustable à la demande ce qui en fait un avantage considérable. Cependant la modification définitive de l'environnement et l'obligation de curage sont de graves inconvénients.

Géothermie verticale

On peut forer un puits et utiliser la nappe phréatique profonde en soutirant l'eau chaude ou forer deux puits procéder à une fracturation des roches, qui doit être entretenue, injecter de l'eau et la récupérer chaude. Actuellement la principale utilisation de la géothermie est le chauffage urbain.

En Islande la géothermie produit soit 20 TWh. L'excédent de production sert à la transformation de la bauxite canadienne en aluminium. L'eau chaude est prélevée à température élevée (150 °C) à 2200 m de profondeur.



Ile de Negros, Philippines, 220 MW

Les États Unis sont premiers producteurs d'électricité à partir de la géothermie verticale, puis les Philippines qui produisent 30 % de leur énergie électrique et l'Indonésie. Trois centrales sont en service au Kenya. Des turbines sont alimentées en vapeur et la chaleur de condensation peut servir au chauffage urbain.

En France 0,1 % de la production totale d'électricité en provient, mais des milliers de foyers en tirent leurs besoins de chauffage (Amiens).

Combustion du charbon

De petites centrales de production d'électricité par combustion du charbon sont construites à proximité des fermes d'éoliennes. Ces unités démarrent très vite, utilisent du charbon finement pulvérisé soufflé avec l'air de combustion finement ajusté.

Pour les grosses centrales, c'est la course aux températures et pressions élevées.

Les Allemands élèvent la température à 600 °C pour une pression de 250 bars (centrales supercritiques) et même 700 °C et 300 bars (centrales ultra critiques). La transition de phase eau/gaz est instantanée, sans ébullition. On arrive ainsi à des rendements de 47 % au lieu des 30 % classiques.

Une autre solution consiste à gazéifier le charbon : on chauffe le charbon avec de la vapeur d'eau pour obtenir un gaz composé de monoxyde de carbone et d'hydrogène. (1 000 °C). C'est une seconde usine à côté de la centrale électrique. Un surcoût très important pour gagner quelques points de rendement. Pour gagner encore, le Massachusetts Institute of Technology propose de combiner la gazéification du charbon aux technologies de pile à combustible. On atteindrait des rendements de 55 à 60 %, alignant ainsi les émissions du charbon sur celles du gaz. Le procédé utilise une membrane pour séparer l'hydrogène de l'oxygène. L'hydrogène est utilisé pour alimenter une pile afin de produire de l'électricité sans combustion. Résultat : les émissions de CO₂ et les cendres sont considérablement réduites.

La Chine produit ainsi 1,1 TWh soit la moitié de la production mondiale devant les États Unis et l'Inde.

Énergies secondaires

Énergie éolienne

Elle provient de l'énergie solaire et de la gravitation.

La puissance électrique mondiale des éoliennes installées dépasse les 40 TW. Le bilan écologique est grevé par le coût de la fixation au sol, la réhabilitation du sol en fin de vie et l'usure rapide des pales dont les composants sont irrécupérables.

La vitesse du vent doit être de l'ordre de 15 km/h et au maximum de 90 km/h.

Le dérèglement climatique réduit la vitesse moyenne des vents.

En France une éolienne ne tourne que 2000 heures par an. La réussite du Danemark ne s'entend que dans le cadre du réseau européen, Norvège et Suède sont ses principaux partenaires.

Si on la compare à l'énergie nucléaire, un EPR doit être remplacé par 2 250 éoliennes espacées d'au moins 150 m nécessitant 3 fois plus de béton et durant 3 fois moins longtemps.

Elles sont indispensables à cause du retard pris à renouveler et multiplier les centrales à fusion nucléaires.

On peut aussi chauffer les habitations en utilisant la chaleur de l'air en élevant la température d'un fluide caloporteur avec une pompe à chaleur. On compte 1 kWh électrique pour 3 kWh chaleur produits. Ce système se développe rapidement au niveau domestique.

Utilisation de la biomasse

D'importants progrès ont été réalisés dans l'utilisation de la biomasse. On produit un compost qui réduit la consommation d'engrais agricoles, et les petites unités de méthanisation produisent de l'électricité par fermentation de lisier, fumier, déchets ménagers, boues d'épuration, papiers & cartons, bois.

Le vaporeformage du méthane donne de l'hydrogène et du CO_2 et mieux le reformage à sec fait réagir CH_4 et CO_2 pour donner CO et H_2 excellent combustible.

D'autres digesteurs utilisant des algues produisent un combustible lourd équivalent au gaz oil.

Combustion du charbon

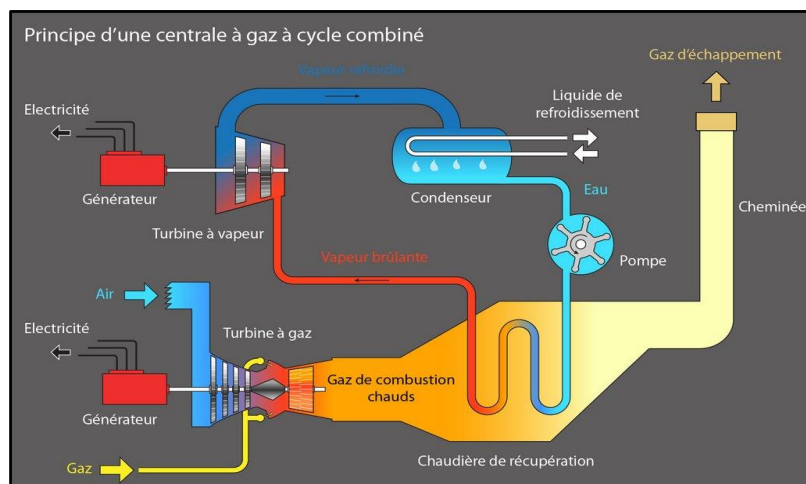


*Datteln 4 Rhénanie du Nord Westphalie
2.600 MW Rendement 42 %*

De petites centrales de production d'électricité par combustion du charbon ont été construites à proximité des fermes d'éoliennes. Ces unités démarrent très vite, utilisent du charbon finement pulvérisé, soufflé avec l'air de combustion finement ajusté.

Dans une **centrale supercritique ou ultra-supercritique**, l'eau est soumise à de très hautes températures sous très haute pression, ce qui lui permet de passer à l'état gazeux sans phase d'ébullition, ce qui améliore considérablement l'efficacité du système. Pour une centrale supercritique, l'eau est montée à 374°C sous 221 bars.

Oxydation des gaz



Turbine à gaz à haut rendement suivie d'un échangeur évaporateur air/eau récupère la chaleur des gaz en sortie du turbo alternateur pour alimenter en vapeur un second turboalternateur

Le gaz naturel débarrassé de CO_2 et SH_2 parfois importants, est composé de méthane (95 %), d'éthane, de propane, de butane et de pentane gaz saturés en hydrogène. Les réserves sont considérables. Le gaz naturel produit 20 % de la production mondiale d'électricité.

Piles à hydrogène

Le procédé le plus courant de fabrication de l'hydrogène est le reformage du gaz naturel (méthane) par de la vapeur d'eau surchauffée. Malheureusement, cela produit du CO_2 .

Un autre procédé est la gazéification du bois, composé principalement de carbone et d'eau. Brûlé dans un réacteur à très haute température (entre 1200 et 1500 °C), le bois libère des gaz qui, après reforming, donnent de l'hydrogène et du monoxyde de carbone.

La production d'hydrogène par thermolyse de l'eau à très haute température (2500 °C) n'est rentable qu'avec l'énergie solaire.

Inventée en 1839, le développement de la pile à hydrogène a été freiné pendant un siècle par le coût très élevé des éléments qui la composent. Une membrane échangeuse de protons faisant fonction d'électrolyte bloque le passage des électrons et laisser passer les ions H⁺. Le platine est rare, polluant, très coûteux. Il est fixé sous forme de nano coquilles de quelques atomes sur une membrane en polymère baignant dans un électrolyte acide ou alcalin. La cathode (oxygène) est en argent et l'anode (hydrogène) en nickel plaqué chrome. Le rendement peut atteindre 60 % en laboratoire,

Comme le rendement des électrolyseurs ne dépasse pas 70 % et le rendement des piles ne dépasse pas 50 %, on ne peut donc atteindre globalement que 35 %.

Industrie du pétrole

Produit stratégique, il régit l'économie mondiale par son prix. Il préside à la définition d'une unité de mesure d'énergie :

$$1 \text{ t} = 1,2 \text{ m}^3 = 11,6 \text{ MWh} = 42 \text{ GJ} = 1 \text{ tonne équivalent pétrole ou 1 tep.}$$

En production globale d'énergie, il devance de peu le charbon 32 % contre 31 % et le gaz 21 %. On produit 100 millions de barils (159 l) par jour. Une première économie peut être réalisée par la récupération de gaz lors de la production, soit 140 milliards de mètres cubes et lors du transport et de l'exploitation, soit 11 milliards de mètres cubes.

92 % de l'énergie nécessaire aux transports est assurée par le pétrole, mais il sert aussi à produire des plastiques, des détergents, des engrais, des lubrifiants.

Réaction de fission nucléaire

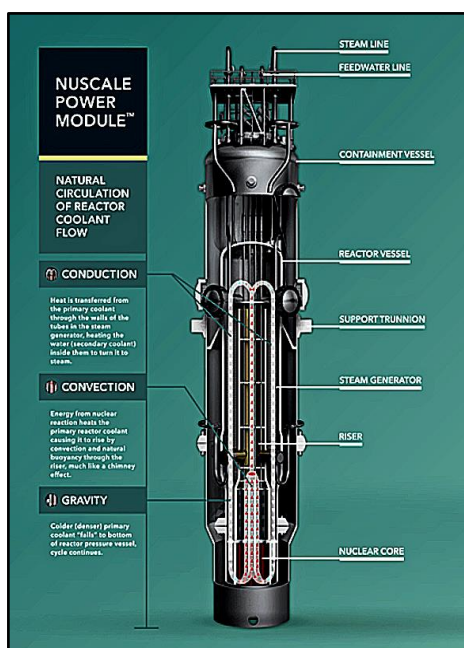
Les fissions induites les plus couramment utilisées sont les fissions de l'uranium 235, de l'uranium 238 et du plutonium 239. La part principale de l'énergie est constituée par l'énergie cinétique des deux atomes créés lors de la fission. Plusieurs neutrons rapides (2 ou 3) sont libérés et entretiennent les réactions.

Aujourd'hui, plus de 200 réacteurs nucléaires sont utilisés pour la recherche dans plus de 60 pays. En mars 2020, l'AIEA dénombre 53 réacteurs nucléaires électrogènes en construction dans 20 pays.

Réacteurs à eau pressurisée

<u>Trois EPR opérationnels :</u>	<u>Trois EPR en construction :</u>	<u>Quatorze EPR en projet :</u>
● Taishan 1 (<i>Chine</i>, 2018), record mondial ● Taishan 2 (<i>Chine</i>, 2019) ● Olkiluoto (<i>Finlande</i>, 2022)	● Flamanville (<i>France</i>) ● Hinkley Point (<i>Royaume-Uni</i>) x2	● Jaitapur (<i>Inde</i>) x 6 ● Sizewell (<i>Royaume-Uni</i>) x2 ● France x6

En projet au sein du Forum International Génération IV, un réacteur de puissance intermédiaire (150–600 MWe), refroidi au sodium, qui utiliserait comme élément combustible un alliage uranium-plutonium-actinide mineur-zirconium ; les éléments combustibles usagés seraient directement retraités dans des installations intégrées à la centrale.



Une variante de puissance plus importante (500–1,500 MWe) utiliserait un combustible MOX, le retraitement, fondé sur des procédés innovants en phase aqueuse, serait centralisé dans une usine desservant plusieurs réacteurs. La température de sortie du caloporteur serait de 510 à 550 degrés Celsius.

On sait construire de petites centrales de 150 ou 300 MW (15 m de haut et 3 m de diamètre) destinées au chauffage urbain, ou, immergées (100 m), pour la désalinisation de l'eau de mer.

La France hésite à se lancer dans la construction de 56 de ces petits réacteurs placés près des grandes villes afin de réduire les pertes de transport de l'électricité.

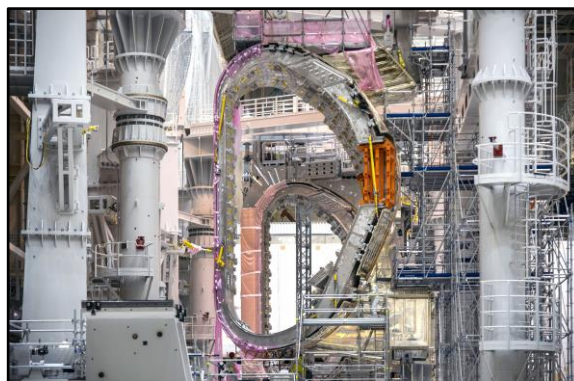
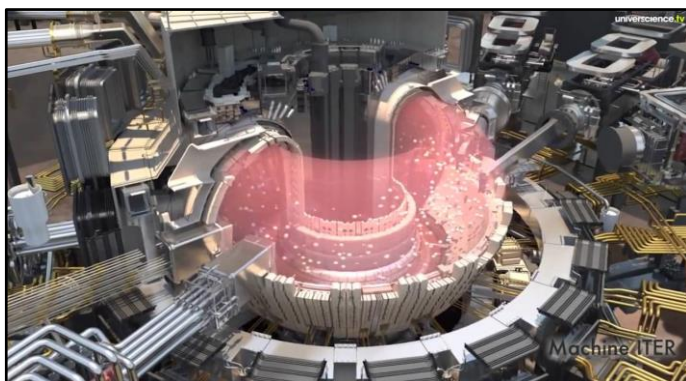
Le procédé ASTRID (*Advanced Sodium Technological Reactor for Industrial Demonstration*) utiliserait les énormes quantités d'U 238 et Pu 239 produites par les actuelles réactions de fission nucléaires et développerait la filière des réacteurs à neutrons rapides.

Réaction de fusion nucléaire

Les recherches portent principalement sur la fusion nucléaire qui assemble deux noyaux atomiques pour former un noyau plus lourd. Comme la masse du produit de fusion est inférieure à la somme des masses des noyaux fusionnés, la différence est transformée en énergie cinétique, puis en chaleur selon la formule d'Einstein $E = mc^2$. La fusion d'atomes d'hydrogène n'est pas à notre portée car elle nécessite trop d'énergie pour son amorçage. Nous tentons de fusionner des atomes de deutérium et de tritium qui donne du lithium 4. Cette réaction dégage une quantité d'énergie colossale par unité de masse. Le déchet principal est de l'hélium 4 qui n'est pas radioactif et les matériaux environnants qui, bombardés par les neutrons rapides, deviennent des isotopes radioactifs.

Le deutérium est, présent à l'état naturel en quantités importantes dans les océans, le tritium peut être produit par bombardement neutronique du lithium 6 en particulier dans les parois d'un réacteur de fusion nucléaire.

Sur terre, des températures de plusieurs centaines de millions de degrés sont nécessaires. Il faut créer un plasma de gaz et le maintenir dans un espace confiné. On utilise un tore dans lequel le plasma, très turbulent, est éloigné des parois munies de plaques de graphite, par de puissants champs électro magnétiques toroïdaux. Des conducteurs électriques en niobium-titane ou yttrium-baryum-oxyde de cuivre sont rendus supraconducteurs grâce à une usine annexe d'hélium liquide. Plusieurs méthodes de chauffage très complexes, sont utilisées pour initialiser la réaction, qui sera ensuite maintenue par la fusion. Les puissances nécessaires à l'allumage du plasma sont de l'ordre de celle d'une ville de 100 000 habitants.



Pendant la guerre froide, les États-Unis, l'URSS, l'Angleterre, la France, l'Allemagne et le Japon ont lancé des recherches isolément et en 1968, deux tokamaks russes stabilisent un plasma à plus de dix millions de degrés Celsius, mais pendant 20 millisecondes !

Le réacteur Tokamak Fusion Test Reactor (TFTR), sur le site de l'Université de Princeton dans le New Jersey, a atteint une température de 510 millions de degrés en 1995.

Le record est actuellement détenu actuellement par JT-60U Japan avec une température de 520 millions de degrés.

Un autre record, détenu par la France en 2003 grâce au tokamak Tore Supra du CEA, est l'obtention d'un plasma stable pour la fusion pendant six minutes et demie.

Le réacteur de fusion HL-2M pourrait atteindre une température de 200 millions de degrés.

Le réacteur Tokamak Supraconducteur Avancé Expérimental chinois (EAST) a réussi à maintenir pendant plus de 100 secondes les conditions nécessaires au processus de fusion nucléaire avec une température de 100 millions de degrés.

ITER en construction en France pourrait atteindre 150 millions de degrés.

TRANSPORT DE L'ÉNERGIE

Énergie électrique

Le transport de l'énergie électrique est extrêmement couteux : l'échauffement dû à l'effet joule contribue à 78 % des pertes. Comme il varie avec le carré de l'intensité, on élève la tension (et ensuite, il faudra la redescendre !) avec des transformateurs.

Au nombre de 800 000 en France ils sont responsables de 11 % des pertes.

En élevant la tension, on rencontre l'effet capacitif qui avec la conductibilité et l'ionisation de l'air contribue à 8 % des pertes. En haute tension, on est aussi obligé aussi de multiplier les câbles à cause de l'effet de peau.

En France on compte 100 000 km de câbles où la tension est entre 225 kV et 400 kV, et 1,3 million de km de moyenne et basse tension (90 k volts à 20 k volts). Il y a 26000 postes sources et 800 000 postes de distribution. Au total 10 % de l'énergie est perdue soit 2,5 % pour l'acheminement, 6 % pour la distribution et le reste en autoconsommation, fraudes et erreurs humaines soit 32 TWh/an ou encore une grosse centrale nucléaire en permanence (1200 MW) selon (RTE).

L'interconnexion des pays d'Europe continentale relie les différents générateurs et distributeurs avec une fréquence identique en courant triphasé. La production doit suivre la demande de très près ce qu'on ne sait pas encore faire et l'IA doit prochainement s'y atteler !

On améliore les conducteurs âme fer (bientôt fibre de carbone) entourée de fils en « Z » d'un alliage aluminium/magnésium/silicium de conductibilité proche de celle du cuivre. Malheureusement la température des câbles peut monter jusqu'à 200 °C.

Pour améliorer, on peut pour les distances supérieures à 600 km, monter la tension jusqu'à 1200 kV, mais au-delà, il faut envisager les ultra hautes tensions en courant continu.

En courant continu, on fonctionne de manière non synchrone avec le réseau. La Suède, l'Allemagne, l'Inde, la Russie utilisent de tels systèmes. Le Brésil est intéressé.

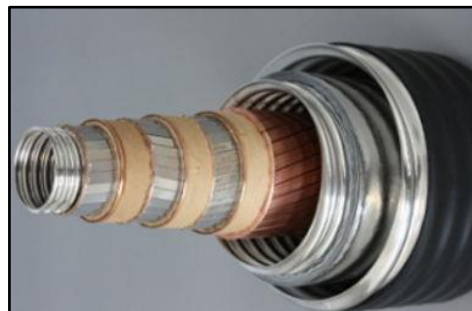
Entre la Mozambique et l'Afrique du Sud, une ligne arienne achemine 1,9 GW sur 1420 km

Mais les Chinois et les Japonais sont encore pionniers avec des tensions dépassant 1,2 GV. Le coût, par paire, de la transformation courant alternatif/courant continu et vice versa peut atteindre 1 milliard de dollars.

Maintenant, on envisage des supraconducteurs. On y transporte alors 130 fois plus d'électricité qu'avec une ligne conventionnelle.

On l'a envisagé pour traverser les Pyrénées et alimenter l'Espagne.

La société Nexans (États-Unis) exploite depuis mars 2008 les 600 m de câble supraconducteur (cuprates et azote liquide) véhiculant le plus de puissance au monde (600 MW).



La municipalité d'Essen, en Rhénanie, teste un câble supraconducteur sur 1 km.

En 2021, Nghai Vietnam, inaugure 1,2 km à 35 kV et 2 200 A, souterrain, refroidit à l'azote liquide.

Transport des combustibles fossiles

Il est extrêmement coûteux, que ce soit pour le charbon où des centaines de kilomètres séparent parfois le lieu d'extraction de la centrale, ou du pétrole transporté du puits de pétrole au moteur de voiture ou encore du gaz naturel liquéfié qui change de continent par bateaux méthaniers ou gazoducs. De 6 à 7 % du coût total, il peut atteindre 30 % de la facture !

Pour le pétrole, il peut atteindre 0,8 \$/tonne et par jour.

- Les méthaniers

Ils sont équipés de double coque et les cuves sont isolées au polyuréthane. Les évaporations alimentent les chaudières à gaz pour la propulsion.

- Les oléoducs

Ils sont le moyen de transport des combustibles le plus sécuritaire et écologique.

On compte plus de 500 000 km de gazoducs rien qu'aux États Unis.

Le plus long (4 000 km) Russie, Ukraine, Allemagne, Hongrie, Pologne, Allemagne est russe.

Les « pipes » sont de 25 à 30 cm de diamètre et le fluide y circule sous 130/150 bars, à une vitesse de 1 à 6 m/sec. Le coût de construction en moyenne à 4 000 €/m.

Le coût global de transport varie de 1 à 4 \$ par tonne aux 100 km.

Les gazoducs de transport acheminent de gaz déshydratés et désulfurés sous pression de 16 à 100 bars. Des stations de compression, espacées de 80 à 250 km rehaussent la pression et assurent sa progression (40 km/h) dans les canalisations.

Outre les dégradations et vols, on compte en moyenne 5 accidents ou fuites graves par an. On procède à la détection par plaquettes obturantes radioactives.

L'accident de Ghislenghiennois (30 juillet 2004) en Belgique fait 24 morts, 130 blessés, dont 33 sévèrement brûlés et 100 millions d'euros de dommages.

La consommation mondiale de gaz dépasse 500 milliards de m³

STOCKAGE DE L'ÉNERGIE

Aussi essentiel que la production d'énergie solaire, pour toutes les productions d'énergie intermittente, le rendement du stockage de l'énergie se pose impérativement. Selon le cas à traiter, on dispose d'un grand choix de moyens.

Stockage mobile de l'énergie

On peut stocker de l'énergie en la transformant en énergie cinétique au moyen d'un volant d'inertie. Il est utilisé par toutes les voitures lors des changements de vitesse, pour éviter que la rotation du moteur ne descende immédiatement à une valeur inadéquate.

La récupération d'énergie freinage sur les voitures de course est utilisée depuis 2009. On gagne 55 kW pendant 7 s pour relancer la voiture.

Volvo expérimente le système FLYWHEELS KERS (*kinetic energy recovery system*) de récupération d'énergie cinétique avec un volant de 6 kg en fibre de carbone qui tourne à 60 000 tours/mn dans le vide. Il amènerait des économies de carburant de 25 % en ville.

PSA a récemment dévoilé son alternative basée sur la compression d'air dans des bonbonnes (70 % récupérés).

Toyota utilise la décharge d'un condensateur électrique pour lancer une voiture à l'arrêt. Il est rechargé pendant le déplacement.

L'utilisation d'accumulateurs électriques sur les véhicules se répand pour combattre la pollution dans les villes. Actuellement, il reste de nombreux problèmes à résoudre car globalement cette solution n'est pas écologique. Les études portent sur le rapport capacité/poids, la durée de la charge, le rendement, la durée de vie et surtout le coût (humain et financier) de production.

On sait déjà réaliser des accumulateurs beaucoup plus performants que le couple Li-Ion avec des anodes, des cathodes et des électrolytes différents : sodium-ion, silicium-métal, cathodes nickel-manganèse-cobalt, céramiques sodium-zirconium-phosphore, lithium-soufre, lithium dioxyde de carbone, oxyde de lithium-titane, oxyde de niobium-titane, électrolyte solide en polymère à nanostructures, etc. sont comparés.

- Oxydation de l'hydrogène

Production mondiale 0,6 Gt principalement par reformage de méthane avec de la vapeur d'eau 900 °C, 25 bars en présence d'un catalyseur, pour accroître le rendement.

Dans les fours solaires la thermolyse de l'eau à très haute température est en étude.

Les lanceurs spatiaux, utilisent la réaction très énergétique hydrogène/oxygène.

Quand on comprime un gaz, il s'échauffe et cette énergie est perdue ! Le rendement de la production et du transport sont très coûteux. L'énergie d'oxydation de l'hydrogène sera convertie en électricité par une pile à hydrogène. Ces piles sont encore très coûteuses (mousse de platine).

On utilisera donc l'hydrogène plutôt sur de courtes distances : chariots élévateurs, tracteurs, trains de banlieue (Allemagne), flotte d'autobus Pau, Pas de Calais, Yvelines...

Elle est développée en priorité pour la propulsion d'automobile, par Ballard au Canada avec DaimlerChrysler et Ford, qui investissent des milliards de dollars.

Stockage statique de l'énergie

- Energie cinétique

Quand on ne peut disposer que d'énergie d'électricité intermittente, on peut transformer un excès momentané en énergie cinétique. On remonte de l'eau par pompage dans les retenues en Suisse et en Italie depuis 1890, mais la puissance mondiale ainsi stockée atteint maintenant 155 GW. Chine, Japon, États-Unis. Le système accuse cependant une perte d'environ 20 %.



On peut stocker et récupérer l'énergie cinétique d'un volant d'inertie. La capacité de stockage croît comme le carré de la vitesse de rotation. On évite le frottement de l'air et le frottement aux paliers : dans un cylindre en acier, ou l'air est maintenu à basse pression, on fait tourner à 60 000 rpm un cylindre à axe vertical, avec un moteur électrique, le tout en lévitation magnétique. On récupère l'énergie en utilisant le moteur comme alternateur.

Ce système est utilisé pour lisser les à-coups d'intensité du métro de Rennes en récupérant l'énergie de freinage et en évitant les surcharges électriques lors des démarrages.

Il en sera de même à Paris pour la ligne 14.

On construit ainsi des « fermes » de stockage de l'énergie

En Afrique, on envisage de faire tourner de gros volants de béton, pour maintenir, de nuit, l'alimentation en électricité des villages ; elle serait produite de jour par des panneaux photovoltaïques.

- Stockage de chaleur

Soit pour lisser les besoins en chaleur sensible, soit pour lisser la production d'énergie électrique on utilise, avec divers succès :

* Chaleur sensible : C'est un transfert thermique sans changement d'état. Cela se fait dans des cuves, des réservoirs aquifères, des bétons céramiques, des graviers de 30 à 80 °C directement ou avec des pompes à chaleur, forcée dans des lieux divers Pays Bas comme au Richtag à Berlin. Les rendements ne dépassent pas 50 %,

* Chaleur latente : des changements de phase des acides gras, des paraffines, de sels hydratés, de l'eau, plutôt en basses températures (-15 °C, 0 °C)

* Thermochimie, avec la déshydratation bromure de strontium, ou du chlorure de calcium pour stocker l'énergie solaire avec de faibles pertes thermiques avec un volume d'une dizaine de m³ pour une maison individuelle et 20-50 cycles/an.

On procède aussi à l'électrolyse de l'eau pour produire de l'hydrogène. C'est le cas en Corse pour lisser l'énergie voltaïque, antennes relais, hôpitaux groupes de secours, etc.

Dans les piles à hydrogène à oxydes solides (oxyde de zirconium ou de fer-strontium), fonctionnant entre 400 et 1000 °C, on peut produire jusqu'à 2 MW produisant électricité et chaleur.

C'est le système proposé par Siemens Westinghouse à Pittsburg : une pile de 200 kW électrique couplée à une turbine à gaz de 50 kW avec un rendement de 55 % valable pour gros immeubles.

La pile à membrane électrolyte polymère travaille à basse température ; elle démarre en quelques secondes. Et peut servir aussi de générateur de secours,

D'autres piles utilisent un mélange air méthane ou même de gaz de ville avec un équipement Japon 150 000 unités Allemagne; on atteint 80 % de rendement.

* Stockage de l'électricité

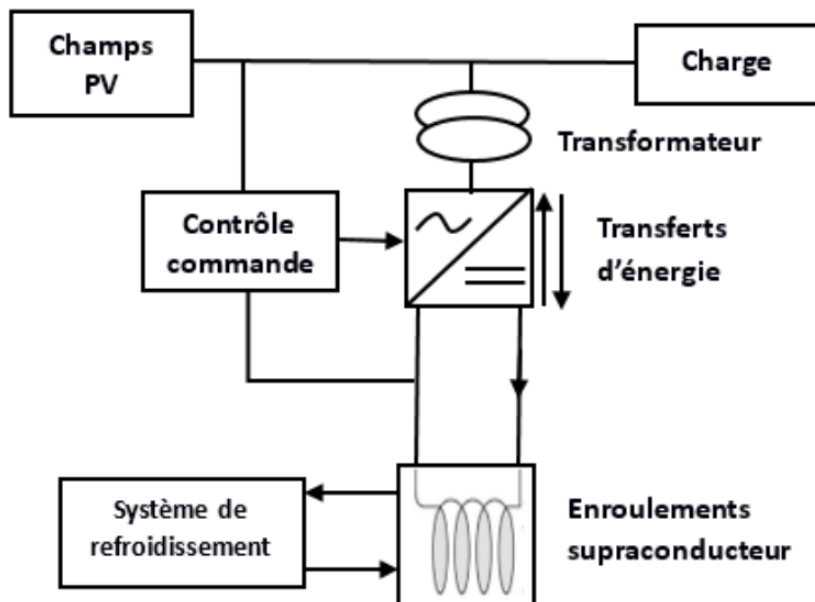
Sous forme électrique : les supercondensateurs sont de plus en plus utilisés pour récupérer l'énergie du freinage pour alimenter le système Stop & Start ou relancer la voiture après un virage (Toyota depuis 2012).

On les utilise pour le contrôle de l'orientation des pales des éoliennes.

Certains vélos électriques l'utilisent déjà.

Le système BOMBARDIER*MITRAC (Allemagne) le teste depuis 2003 sur un réseau de transport.

Sous forme magnétique : on sait stocker plusieurs centaines de kilojoules d'énergie dans le champ magnétique créé par la circulation d'un courant continu de forte intensité dans une bobine supraconductrice avec un rendement de 95 % (**SMES**, ou *superconducting magnetic energy storage* – stockage d'énergie magnétique supraconductrice).



*Rendement supérieur à 90 %.
Durée de vie très élevée.
Investissement lourd.
Rayonnement électromagnétique.*

Par effet Hall quantique (les électrons sont corrélés et descendent à l'état fondamental sur la couche N=1), on pourrait stocker jusqu'à 1 TJ.

CONCLUSION

Nous sommes condamnés à n'utiliser comme source d'énergie que l'énergie électrique. Nous devons donc la produire, la transporter, la stocker et l'utiliser avec des rendements élevés afin de ne pas produire trop d'énergie thermique fatale. Nous travaillons avec acharnement depuis plusieurs années et les domaines les plus intéressants, les plus passionnants, et aussi les plus difficiles sont ceux de la fusion nucléaire, des matériaux supraconducteurs à « haute » température et les diverses formes de stockage. Le retard pris à prendre conscience, à décider, à découvrir et à réaliser va vraisemblablement coûter la vie à beaucoup d'humains. Il importe de motiver la génération montante à prendre la relève car il y a encore beaucoup de travail exaltant à faire.

30 novembre 2022, siège de l'INSERM, Paris

TRANSFORMATION DES REPRÉSENTATIONS DE L'AUTISME ET CONTROVERSES

Brigitte CHAMAK

Chercheuse INSERM. Cermes3, CNRS, Villejuif (INSERM, CNRS, EHESS, Université Paris Cité)

L'autisme a envahi l'espace public par l'intermédiaire de reportages, témoignages, livres, émissions télévisuelles, sites sur Internet, blogs, documentaires, films, revendications des associations, déclarations politiques et recommandations des autorités sanitaires.

Cet accroissement de visibilité s'accompagne de la multiplication des controverses dans ce domaine. L'augmentation des cas

diagnostiqués amène à se poser la question du pourquoi. Définitions, étiologies, traitements, méthodes d'interventions, modes d'éducation sont sources de controverses et j'ai utilisé une approche socio-historique pour les analyser.

Que s'est-il passé depuis ces quatre dernières décennies pour que l'autisme soit si présent aujourd'hui ? Cette question et celle des transformations des représentations de l'autisme ont fait l'objet de mes recherches en

sciences sociales depuis 2002. Ils ont donné lieu à de nombreuses publications¹ et à un livre paru en 2021².

Descriptions cliniques de l'autisme et classifications

L'émergence de l'autisme comme catégorie diagnostique date des années 1940³ mais les premières descriptions cliniques sont en réalité plus anciennes. En 1926, Grunya Efimovna Sukhareva a décrit six garçons présentant un tableau clinique compatible avec les critères modernes des troubles du spectre autistique (TSA)⁴. Dans les années 1930 à Vienne, dans le service du Professeur Erwin Lazar, ont été publiées des descriptions de tableaux cliniques semblables par la psychologue Anni Weiss. Lorsque cette dernière, pour échapper au nazisme, s'est rendue aux Etats-Unis avec Georg Frankl, celui-ci s'est retrouvé dans le service de Léo Kanner et c'est ainsi que les descriptions cliniques viennoises ont été portées à la connaissance de Kanner. C'est la définition de Léo Kanner (1943) qui s'est largement répandue. Il a défini l'autisme comme étant caractérisé par une inaptitude à établir des relations normales avec les personnes, un évitement du regard, des troubles du langage, des stéréotypies et la peur du changement. Pour lui, l'autisme était une pathologie rare et sévère.

Depuis les années 1980, l'élargissement des critères diagnostiques des troubles autistiques introduit dans les classifications américaines (DSM) et internationales (CIM) ont eu des conséquences majeures en définissant l'autisme non plus comme une psychose mais comme un trouble envahissant du développement (TED) incluant aussi bien des sujets sans langage que des personnes avec des capacités langagières mais des difficultés d'interactions sociales et des intérêts restreints. L'expression « trouble du développement » a été utilisée dans le DSM-III en 1980 mais c'est en 1987, avec le DSM-III-R que les critères diagnostiques ont été élargis avec la création

des troubles envahissants du développement non spécifiés (TED-NOS). Cette catégorie regroupant des formes moins sévères a accru l'hétérogénéité des cas d'autisme et entraîné une augmentation de la prévalence.

Un deuxième élargissement des critères diagnostiques a été introduit en 1993 dans la classification internationale (CIM-10) et en 1994 dans le DSM-IV avec l'introduction du syndrome d'Asperger, qui caractérise des sujets sans retard d'acquisition du langage, avec une intelligence normale voire supérieure, mais des difficultés d'interactions sociales et de communication, ainsi que des intérêts restreints. Dans le DSM-5, en 2015, les troubles envahissants du développement ont été rebaptisés « troubles du spectre de l'autisme » (TSA) qui incluent aussi bien des personnes sans langage avec déficience intellectuelle que des personnes qui parlent et qui présentent des capacités cognitives importantes. L'augmentation des cas diagnostiqués est directement liée à cette redéfinition de l'autisme, ainsi qu'à un diagnostic plus précoce. Compte tenu de ces transformations, il n'est pas possible de comparer les taux de prévalence obtenus dans le passé avec ceux publiés aujourd'hui. Il est donc très difficile de déterminer si l'incidence de l'autisme est supérieure actuellement et si des risques environnementaux, l'exposition des femmes enceintes à des toxiques, des polluants ou des médicaments, l'amélioration des réanimations néonatales ou de nouvelles pratiques de procréation assistée seraient à l'origine de nouveaux cas d'autisme.

Pendant longtemps les professionnels français ont été réticents à élargir les critères diagnostiques compte tenu de la stigmatisation attachée au terme « autisme ». Ce n'est qu'en 2000 que les troubles envahissants du développement et le syndrome d'Asperger ont été introduits dans la classification française et en 2005, la Fédération Française de Psychiatrie et la Haute Autorité de Santé

préconisaient à l'ensemble des professionnels l'adoption des critères élargis de l'autisme. Suite à ces changements de définition, la prévalence qui était de 2 à 5 cas pour 10 000 dans les années 1990 est passée à 6 cas pour 1000 dans les années 2000 et les pourcentages de 1 pour 100 voire 1 pour 60 sont actuellement avancés par les associations de parents et certains chercheurs. Il faut toutefois préciser qu'aucune étude épidémiologique nationale n'a été réalisée en France depuis les années 1990 pour confirmer ou infirmer ces chiffres. Des résultats, obtenus à partir de registres de population pour des enfants nés entre 1997 et 2003 dans quatre régions du sud de la France, indique une prévalence bien inférieure⁵ : 36,5 pour 10 000, avec 8,8 autistes pour 10 000, 1,7/10 000 ayant reçu un diagnostic de syndrome d'Asperger et 25,9/10 000 pour les autres troubles du spectre autistique (la plus large part des diagnostics actuels). Dans le Bulletin épidémiologique de mars 2020, deux auteurs, Chin et Chee, ont publié les résultats obtenus grâce au système national des données de santé et ont montré qu'en 2017, 119 260 personnes souffrant de TED ont été identifiées par le recours aux soins : 18/10 000 avec une prévalence supérieure pour les 5-9 ans : 72/10 000 (28 % autisme infantile, 53 % autres TED, 11 % autisme atypique, 8 % syndrome d'Asperger). Avec les nouvelles définitions de l'autisme, les pourcentages de déficience intellectuelle, d'épilepsie et de maladies associées ont grandement diminué, indiquant clairement l'introduction de formes moins sévères dans la catégorie.

L'autisme entre génétique et neurosciences ?

Avec les changements de définition de l'autisme sont apparues de nouvelles hypothèses étiologiques. La psychanalyse, qui pendant longtemps a constitué l'approche privilégiée en matière d'autisme, a été décriée, notamment par la majorité des associations de parents qui se positionnent contre les

interprétations psychanalytiques impliquant les relations mère-enfant. Elles accusent les psychanalystes d'avoir culpabilisé les mères au lieu de les aider. Les hypothèses organiques de l'autisme se sont substituées aux théories psychogénétiques avec une focalisation sur la génétique et les neurosciences.

Les résultats obtenus à partir d'études de jumeaux réalisées entre les années 1970 et 1990 ont été utilisés pour affirmer que l'autisme était en majorité d'origine génétique mais ces études comportent de nombreux biais méthodologiques, des approximations erronées et une sous-estimation des risques liés à la périnatalité⁶. Une étude plus récente sur un nombre beaucoup plus important de jumeaux révèle que la composante génétique de l'autisme est bien moindre⁷. En fait, certains cas familiaux d'autisme sont démontrés mais ne représentent qu'un faible pourcentage de l'ensemble des cas d'autisme. Si moins de 10 % de cas d'autisme sont associés à une maladie génétique connue comme le syndrome de l'X fragile, la sclérose de Bourneville ou le syndrome de Rett, et que plus d'une centaine de mutations, délétions et autres anomalies génétiques impliquant des gènes du développement ont été identifiées pour quelques cas d'autisme, l'origine de la majorité des cas demeurent idiopathique. L'autisme étant défini à partir des comportements, il n'implique ni n'exclut aucune étiologie particulière. Les risques liés à la périnatalité ont été explorés : une infection maternelle virale durant le premier trimestre et une infection maternelle bactérienne au cours du second trimestre ont été mis en lien avec le diagnostic d'autisme. Infections ou hypoxie pendant la grossesse, l'accouchement ou plus tard durant l'enfance, vulnérabilité génétique, problèmes métaboliques, sont autant de facteurs susceptibles de déclencher l'apparition de symptômes autistiques.

Malgré les multiples travaux en neurosciences pour détecter des anomalies cérébrales

communes aux autistes, les différences structurelles anatomiques ne sont pas concluantes⁸. Quand elles existent, elles ne sont identifiées que pour certains sujets. Il semble que, dans la majorité des cas, ce soit essentiellement les connexions nerveuses qui diffèrent. La théorie la plus acceptée actuellement est celle de la sur-connectivité neuronale au sein d'une même région cérébrale (par exemple, l'hippocampe) et la sous-connectivité entre certaines régions du cerveau, ce qui expliquerait tout à la fois l'existence de certaines capacités exceptionnelles (de mémoire par exemple), une vision en détail et un problème de cohérence centrale (difficultés à traiter différentes informations perceptives pour en tirer un sens global). Ce qui caractérise le fonctionnement autistique a trait au traitement atypique de l'information, aux différences perceptives et sensorielles, aux difficultés à reconnaître ses propres émotions et celles des autres.

Les méthodes d'intervention et les accompagnements

Une variété de techniques éducatives et thérapeutiques pour aider les enfants à acquérir des compétences et des capacités relationnelles a été proposée depuis les années 1960. Le programme Teacch (Treatment and education of autistic and related communication handicapped children) élaboré en 1966 par Eric Schopler, en Caroline du Nord, proposait un projet d'éducation spéciale fondée sur les capacités émergentes des enfants, l'adaptation de l'environnement et la collaboration avec les parents⁹. Cette expérience en Caroline du Nord a permis une meilleure intégration des personnes autistes dans cet État où la mobilisation des parents a conduit à l'obtention de la gratuité des interventions. Cependant, l'approche dominante en Amérique du Nord est aujourd'hui l'ABA (Applied Behavior Analysis), qui utilise le principe de conditionnement opérant et les

essais distincts répétés (reproduire des activités autant de fois qu'il est nécessaire jusqu'à obtenir les résultats escomptés pour une tâche à accomplir) avec des renforçateurs (sourires, friandises, etc.) pour favoriser les comportements jugés adéquats. Cette méthode, très onéreuse, a bénéficié d'un important marketing et de nombreuses publications et c'est celle qui est réclamée par les associations de parents les plus visibles médiatiquement.

Une étude de Lovaas, publiée en 1987 a eu de fortes répercussions puisqu'elle rapportait que 40 heures par semaine d'enseignement avec la méthode ABA, qui supposait la participation active des parents, avaient permis à 9 enfants autistes sur 19 d'augmenter leur QI.

Cependant, les tentatives de réplication de cette étude ont donné des résultats bien moins spectaculaires. La sélection des enfants au départ, et l'absence de suivi à long terme ont donné l'impression d'une méthode plus efficace qu'elle ne l'est en réalité. De manière plus générale, l'évaluation et la comparaison des approches présentent de nombreuses difficultés méthodologiques compte tenu du nombre important de facteurs qui entrent en jeu et de la disparité des cas d'autisme.

Le guide de recommandations britanniques du National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2013) insiste sur l'accès aux services de santé, l'accès aux services sociaux et l'aide aux familles. Il s'agit aussi d'adapter l'environnement physique et social (fournir des supports visuels pour favoriser la compréhension, assurer un minimum d'espace, prendre en compte les particularités sensorielles individuelles), procurer des interventions psychosociales qui permettent de mettre en place des stratégies basées sur le jeu avec les parents et les enseignants pour augmenter l'attention conjointe et la communication, anticiper les problèmes des comportements en traitant les douleurs physiques et les problèmes de santé mentale

associés (anxiété, dépression, hyperactivité, etc.) en s'assurant de la bonne compréhension des situations, en évitant les changements de routine ou en les préparant, en favorisant les activités de loisirs, et en empêchant les abus exercés sur les enfants ou les adultes. Ces recommandations impliquent donc un ensemble d'interventions coordonnées.

Conclusion

L'hétérogénéité de ce qui est nommé « autisme » aujourd'hui, conduit à une certaine confusion qui ne rend pas service aux

personnes les plus sévèrement touchées. Pour les parents qui ont un enfant autiste qui ne présente pas les compétences exceptionnelles décrites dans les films ou les séries télévisées, la souffrance en est décuplée et les difficultés à trouver des structures d'accueil s'en trouvent accrues. La tendance à la fragmentation du système de soins pour les enfants avec TSA se traduit par une surcharge de travail pour les familles, avec des conséquences professionnelles et financières particulièrement importantes.

Références

- ¹ Pour la liste des publications, consulter le site: <http://autisme.neowordpress.fr/>
- ² Chamak, B. 2021. *Controverses sur l'autisme. Décrypter pour dépasser les antagonismes*, Érès édition. Cf. la note de lecture dans *La Lettre de Chercheurs Toujours* N°38.
- ³ Kanner, L. 1943. Autistic disturbances of affective contact, *Nervous Child*, vol.2, p.217-250.
- ⁴ Posar, A., Visconti, P. 2017. Tribute to Grunya Efimovna Sukhareva, the woman who first described infantile autism. *J. Pediatr. Neurosci.* Vol.12, n°3, p.300-301.
- ⁵ Van Bakel et al. 2015. Low but increasing prevalence of autism spectrum disorders in a French area from register-based data, *Journal of Autism and Developmental Disorder*, vol.45, n°10, p.3255-3261.
- ⁶ Chamak B. L'autisme: surestimation des origines génétiques, *Médecine/Sciences*, 26, 659-662.
- ⁷ Hallmayer, J. et al. 2011. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 68 (11), p.1095-1102.
- ⁸ Haar, S. et al; 2016. Anatomical abnormalities in autism? *Cerebral Cortex*, n°4, p.1440-1452.
- ⁹ Schopler, E. et al.2003. *Stratégies éducatives de l'autisme et des autres troubles du développement*, Masson.

Addendum :

GLOSSAIRE

Émilie ROUSSEAU

Médecin en SESSAD (Service d'Éducation Spécialisée et de Soins À Domicile)

AMP : Aide médico-psychologique

ARS : Agence régionale de santé

AVS : Auxiliaire de vie scolaire/ AESH accompagnant des élèves en situation de handicap

CASF : Code de l'action sociale et des familles

CAMSP : Centres d'action médico-sociale précoce

CCAS : Centre communal d'action sociale

CDAPH : Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées

CIF : Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé

CMP : Centre médico-psychologique

CMPP : Centre médico-psycho-pédagogique

CNSA : Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie

CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie

CPOM : Contrats pluriannuels d'objectifs et de moyens

CRA : Centre ressources autisme

CREAI : Centre régional d'étude et d'action pour l'insertion

CVS : Conseil de la vie sociale

DGCS : Direction générale de la cohésion sociale

DREES : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

EAM : Établissements d'Accueil Médicalisé

EANM : Établissements d'Accueil non Médicalisé

ESAT : Établissement et service d'aide par le travail

ESSMS : Établissements et services sociaux et médico-sociaux

ETP : Éducation thérapeutique du patient

FAM : Foyer d'accueil médicalisé

FH : Foyers d'hébergement

FV : Foyers de vie

GEVA : Guide d'évaluation des besoins de compensation de la personne handicapée

HAS : Haute autorité de santé

IME : Institut médico-éducatif

ITEP : Institut thérapeutique, éducatif et pédagogique

MAS : Maison d'accueil spécialisé

MDPH : Maison départementale des personnes handicapées

OMS : Organisation mondiale de la santé

PDAP : Plateforme de Diagnostic Autisme de Proximité

PCH : Prestation de compensation du handicap

PCO : plateformes de coordination et d'orientation

PMI : Protection Maternelle et Infantile

SAMSAH : Service d'accompagnement médico-social pour adulte handicapé

SAMU : Service d'aide médicale urgente

SAVS : Service d'accompagnement à la vie sociale

SESSAD : Service d'éducation spécialisée et de soins à domicile

SSIAD : Service de soins infirmiers à domicile

TC : Troubles du comportement

TSA : Troubles du spectre autistique

ULIS : Unité Localisée pour l'inclusion Scolaire

----- 0 -----

PROCHAINE CONFÉRENCE-DÉBAT

(Une conférence sur la « Déontologie des publications scientifiques », ouverte à tous, est également prévue en ouverture de l'Assemblée générale du 6 juin 2023)

CHERCHEURS



TOUJOURS

ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

soutenue par le CNRS et l'INSERM

Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13 ; <http://www.chercheurs-toujours.org>
Contact : CNRS, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; secretariat.ct@gmail.com

CONFÉRENCE-DÉBAT

en partenariat avec l'AFAS

(Association Française pour l'Avancement des Sciences)

ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

Traitement et Recherche

avec

Jean-Louis MAS

Professeur de Neurologie à l'Université Paris-Cité
Chef de service de Neurologie à l'Hôpital Sainte Anne, Paris

et

Sophie LEBEL-BINAY

Directrice scientifique « Acticor Biotec »

Modérateur : Claude MONNERET

Directeur de recherche honoraire au CNRS

Président honoraire de l'Académie Nationale de Pharmacie

Lundi 22 mai 2023 à 14 h 30

Institut Curie

Amphithéâtre Marie Curie

(à gauche après l'accueil, puis tout au bout, près du Musée)

11-13 rue Pierre-et-Marie Curie, Paris 5^{ème}

Accès réservé aux personnes inscrites

(secretariat.ct@gmail.com)

PROCHAIN ATELIER DE DISCUSSION

CHERCHEURS



TOUJOURS

ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

soutenue par le CNRS et l'INSERM

Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13 ; <http://www.chercheurs-toujours.org>
Contact : CNRS, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; secretariat.ct@gmail.com

L'association vous invite à participer à son prochain

ATELIER de DISCUSSION

(discussion libre en petit comité)

IA, SANTÉ et ÉTHIQUE

présenté et animé par

Véronique PELLETIER

Experte en systèmes d'information,
estimation des charges et méthodologies

Présidente de l'association ADELI
(Explorateurs des espaces numériques)

Jeudi 4 mai 2023, 14 h 30

au siège de l'INSERM

(salle 133, 10^{ème} étage)

101 rue de Tolbiac, Paris 13^{ème}

Inscription obligatoire auprès de rodica.ravier@orange.fr

Réservé en priorité aux adhérents, nombre de places limité



CHERCHEURS TOUJOURS - ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

Association scientifique inter-disciplines et inter-organismes soutenue par le CNRS et l'INSERM

Présidente d'honneur : Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel

Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75013 PARIS ; www.chercheurs-toujours.org

Correspondance : CNRS, 7 rue Guy Môquet 94800 Villejuif

CHERCHEURS, INGÉNIEURS, UNIVERSITAIRES VOUS ÊTES OU PARTEZ BIENTÔT À LA RETRAITE ?

REJOIGNEZ-NOUS PARTICIPEZ À NOS ACTIONS

- **Conférences-débats** sur des sujets d'actualité scientifique ou d'impact sociétal
- **Visites** d'institutions, laboratoires ou expositions
- **Ateliers** de libre discussion sur des thèmes choisis par les adhérents
- **Opérations** destinées aux lycéens et étudiants, au grand public...

Pour en savoir plus, consultez notre site : www.chercheurs-toujours.org

AJOUTEZ VOS COMPÉTENCES AUX NÔTRES AGISSONS ENSEMBLE

CONTACT



Association Chercheurs Toujours
CNRS, 7 rue Guy Môquet, 94800 Villejuif



secretariat.ct@gmail.com



BULLETIN D'ADHÉSION

(candidature soumise au Conseil d'administration)

Prénom et NOM (avec accents s'il y a lieu) :

Adresse postale complète :

Mail :

Téléphone (fixe/mobile) :

Date de retraite (effective ou prévue) :

Titre ou fonction, organisme, lieu d'exercice (antérieurs ou actuels) :

Domaine scientifique (ou autre, en cas de candidature membre associé) :

Questions ou commentaires :



CHERCHEURS TOUJOURS – ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

Association scientifique inter-disciplines et inter-organismes soutenue par le CNRS et l'INSERM
Présidente d'honneur : Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel

*Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13 ; www.chercheurs-toujours.org
Correspondance : CNRS, 7 rue Guy Môquet, 94800 Villejuif ; secretariat.ct@gmail.com*