

ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS



Supernova : voir à l'intérieur l'exposé de Jean-Marc Le Goff, Les Mystères de l'Énergie Noire

La

Lettre

de

**CHERCHEURS
TOUJOURS**

N° 22, septembre 2014

SOMMAIRE

SYNTHÈSE DES CONFÉRENCES-DÉBATS

(octobre 2013 - mai 2014)

L'OLFACTION CHEZ L'HOMME ET CHEZ L'ABEILLE

Paul LAFFORT	3
EP KÖSTER	5

AU DESSUS DE LA GÉNÉTIQUE, L'ÉPIGÉNÉTIQUE

Déborah BOURCHIS	6
Annick HAREL-BELLAN	6

LES MYSTÈRES DE L'ÉNERGIE NOIRE

Jean-Marc LE GOFF	7
-------------------------	---

POLICE ET GENDARMERIE SCIENTIFIQUES : LA CHIMIE MÈNE L'ENQUÊTE...

François HEULARD	8
Thierry SOTO	11

MAGNÉTISME ET MATÉRIAUX MAGNÉTIQUES

Vladimir CAGAN et Marcel GUYOT	16
---	----

IMMUNOLOGIE ET CANCER

Franck PAGÈS	19
Éric TARTOUR	21

QU'EST-CE QUE LA DOULEUR ?

Bernard CALVINO	23
-----------------------	----

PROCHAINES MANIFESTATIONS

CONFÉRENCE-DÉBAT

9 octobre 2014. Temps et Causalité : Influence du Futur sur le Présent, Synchronicité et Temps avec Philippe GUILLEMANT (Marseille) et François MARTIN (Paris) <i>introduction sur le Temps en Biologie par Jean-François HOUSSAIS</i>	25
---	----

VISITE

14 octobre 2014. Les réserves du CNAM	26
--	----

ATELIER

(discussion libre entre adhérents sur un thème choisi)

30 septembre 2014. La recherche, métier et/ou vocation : peut on s'en détacher ?	27
---	----

Pierre VERMEULIN est décédé le 18 juillet 2014. Il fut pour l'association un président à la fois efficace, ouvert et d'une grande chaleur humaine. Nous lui rendrons un juste hommage dans le prochain numéro de La Lettre de Chercheurs Toujours, à paraître en janvier 2015, mais nous voulons exprimer dès maintenant à sa famille toute la tristesse qui nous a saisis à cette annonce et toute notre sympathie.

SYNTHÈSE DES CONFÉRENCES-DÉBATS

octobre 2013 - mai 2014

8 octobre 2013, Institut Curie

L'OLFACTION CHEZ L'HOMME ET CHEZ L'ABEILLE

Modératrice : Marie-Françoise MERCK, Chargée de Recherche honoraire à l'INSERM

PAUL LAFFORT

Directeur de Recherche honoraire au CNRS, Dijon

Ressemblances et différences de l'olfaction chez l'homme et l'abeille

Le rôle de l'olfaction dans la grande majorité du monde animal est prépondérant, tant pour la survie individuelle (nourriture, danger) que celle de l'espèce (accouplement, vie sociale). Pour la plupart des Vertébrés, le message olfactif est extrêmement riche puisqu'il permet la reconnaissance individuelle, indispensable à la vie sociale. Font exception les oiseaux diurnes et les mammifères marins, pour qui la

reconnaissance individuelle est principalement assurée par le chant, et bien entendu quelques Primates, dont l'espèce humaine, qui utilisent presque exclusivement la vision. Un certain rôle utilitaire des odeurs demeure chez l'Homme (incendie, casserole sur le feu, fuite de gaz, nourriture avariée, pollution...) mais, pour l'essentiel, elles ne sont plus guère qu'objet de plaisir et de déplaisir.

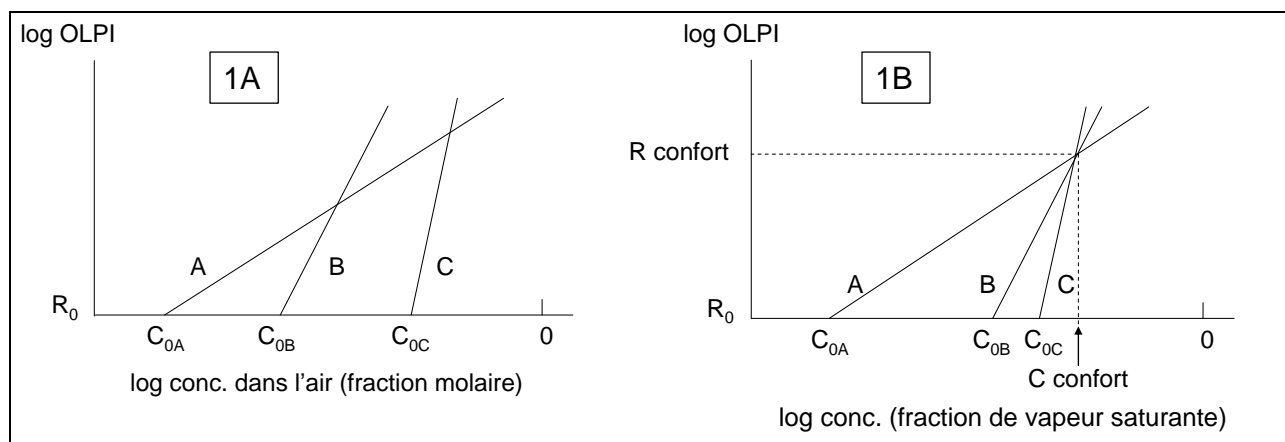


Fig. 1. Représentation simplifiée du modèle d'intensité odorante de confort. L'intensité odorante est appelée OLPI, acronyme anglais de *olfactory perceived intensity* (d'après Laffort, 2013).

Acquis de longue date chez l'Homme (approche psychophysique).

Bien que des observations olfactives pertinentes aient été rapportées dans l'Antiquité grecque chez des Oiseaux charognards, des Insectes et dans l'espèce humaine (Platon, Aristote), il faut attendre la fin du 19^{ème} siècle de notre ère pour voir les premières publications scientifiques proprement dites en olfaction humaine. Au cours des quelque 120 ans qui ont suivi, les méthodes de stimulation odorante, d'interrogation humaine et de traitement statistique des réponses se sont affinées et ont fait l'objet de normes (AFNOR et CEN

en Europe, ASTM aux USA). Ont également été publiées des banques de données standardisées. Une des principales caractéristiques de l'intensité odorante, telle qu'on peut l'appréhender à l'aide de questions chez l'Homme, est sa croissance en fonction de la concentration, plus ou moins rapide selon les substances à partir de la valeur seuil.

La figure 1A résume une observation de 1973, toujours vérifiée depuis : plus les seuils sont bas, plus les pentes d'intensité ont tendance à être faibles (pour plus de clarté, seulement trois odeurs sont représentées A, B et C).

Des exemples de la vie courante rendent bien compte de ce phénomène : l'odeur vanillée de barbe-à-papa n'est jamais bien forte mais souvent encore perceptible à l'autre bout de la fête foraine, alors que la forte odeur d'un dissolvant de vernis à ongles n'est plus perceptible à quelques mètres. Cette tendance à la convergence des pentes d'intensité odorante comprend des exceptions, à savoir des substances à pentes fortes et à seuils bas. Pour la petite histoire, ces exceptions sont très intéressantes car elles constituent de très bonnes substances désodorisantes (brevet CNRS 1993-1996).

Acquis chez l'Abeille en 1989 et 1990

Les antennes d'Abeille sont des organes poly-sensoriels comprenant notamment des neurorécepteurs olfactifs. En stimulant l'antenne par un flux gazeux constant devenant odorant pendant une brève période, on obtient des potentiels globaux d'antenne ou électroantennogrammes (EAG) dont l'amplitude, exprimée en mV, ne reflète que l'intensité odorante (OLPI) perçue par l'animal. La convergence des droites d'intensité en un seul point d'ordonnée 1mV a été vérifiée pour 59 substances odorantes différentes, avec une précision inhabituelle en sciences de la vie (Fig 1B). Pour ce faire, la concentration a été exprimée, non pas en concentration dans l'air comme dans la figure 1A, mais en fraction de la vapeur saturante, car l'acheminement des substances odorantes à travers la cuticule d'antenne et la lymphé sensillaire d'Insectes se fait par voie sèche.

La raison pour laquelle l'intensité perçue correspondant à un EAG de 1mV est appelée de confort est due à un résultat obtenu dans une expérimentation totalement distincte sur les performances d'apprentissage de l'Abeille. On sait que les insectes pollinisateurs sont génétiquement programmés pour apprendre rapidement à associer une odeur donnée à la présence de nectar. Dans le cas de l'Abeille, une odeur donnée associée à une goutte de sirop sur l'antenne déclenche l'extension de son proboscis (langue). Si l'on confirme l'information par une goutte de sirop sur le proboscis, l'association est acquise : tout se passe comme si l'abeille avait trouvé une fleur nourricière.

L'étude systématique des performances d'apprentissage en fonction des intensités perçues, telles que reflétées par les amplitudes d'EAG, a clairement mis en évidence des courbes en cloche avec un optimum autour des valeurs 1 à 1,2 mV, correspondant à l'ordonnée du point de convergence dans l'expérimentation précédente.

Retour récent sur les données chez l'Homme

L'objectif poursuivi, à la lumière des résultats obtenus chez l'Abeille, était de trouver une propriété moléculaire rendant compte du transport des molécules odorantes jusqu'aux neurorécepteurs olfactifs des Vertébrés (et donc chez l'Homme), via le mucus aqueux qui recouvre ces derniers. La propriété proposée en 2013, appelée vertolf (comme vertebrates olfactory filter), comprend la réfraction moléculaire, une propriété classique, et une autre qui l'est moins, la surface polaire spécifique. C'est cette définition, dite vertolf, qui a donné les meilleurs résultats pour le passage du premier au deuxième schéma de la figure 1. Appliquée aux valeurs de seuils olfactifs et aux pentes d'intensité odorante chez l'Homme pour 186 substances, le point de convergence observé a également été situé dans une zone d'intensité odorante dite aisément reconnaissable, ni trop faible ni trop forte. Comme pour l'Abeille, ce point de convergence peut donc également être appelé de confort.

Conclusions

Ces différentes expériences et leurs validations croisées chez l'Homme et l'Abeille suggèrent que, quelle que soit l'espèce animale considérée, les pentes d'intensité odorante ne dépendent que de la nature des récepteurs olfactifs et de leur distribution. Les seuils olfactifs, quant à eux, dépendent de ces éléments et d'une propriété physicochimique relativement simple qui varie selon que le transport s'effectue par voie sèche ou humide. Indépendamment d'une contribution à une meilleure connaissance de l'odorat, cette étude pourrait également présenter un intérêt appliqué dans des perspectives de désodorisation et d'exaltation des odeurs.

De plus en plus de laboratoires de recherche s'intéressent actuellement à la neurobiologie de l'olfaction. Ces données sur l'Homme et l'Abeille et la convergence des résultats obtenus laissent présager un bel avenir pour ce domaine encore peu exploité. Domaine cependant nobélisé en 2004 avec la description de la grande famille des récepteurs olfactifs (L.Buck et R.Axel).

Pour en savoir plus :

Laffort P., 2013. A slightly modified expression of the polar surface area applied to an olfactory study, OJPC, 3, 150-156, <http://dx.doi.org/10.4236/ojpc.2013.34018>

Les fonctions de la mémoire olfactive dans la vie quotidienne humaine

Au cours de l'évolution les modalités sensorielles se sont développées en réponse aux exigences et dangers du monde (Gibson). Les sensibilités impliquées dans la kinesthésie (motricité) répondent à la gravité, la vision et l'audition au besoin d'orientation et de détection des dangers à distance, l'olfaction à la recherche de nourriture et de partenaires sexuels et surtout à la protection contre

l'empoisonnement par inhalation ou ingestion. Leur fonctionnement et la mémoire sensorielle qui les accompagnent se sont diversifiés suivant ces besoins. Notre mémoire olfactive quotidienne nous sert, paradoxalement, en premier lieu à ne pas remarquer consciemment les odeurs de notre environnement, sauf si nous faisons un effort (flairage) pour les percevoir.

Age differences in incidental and intentional odour learning

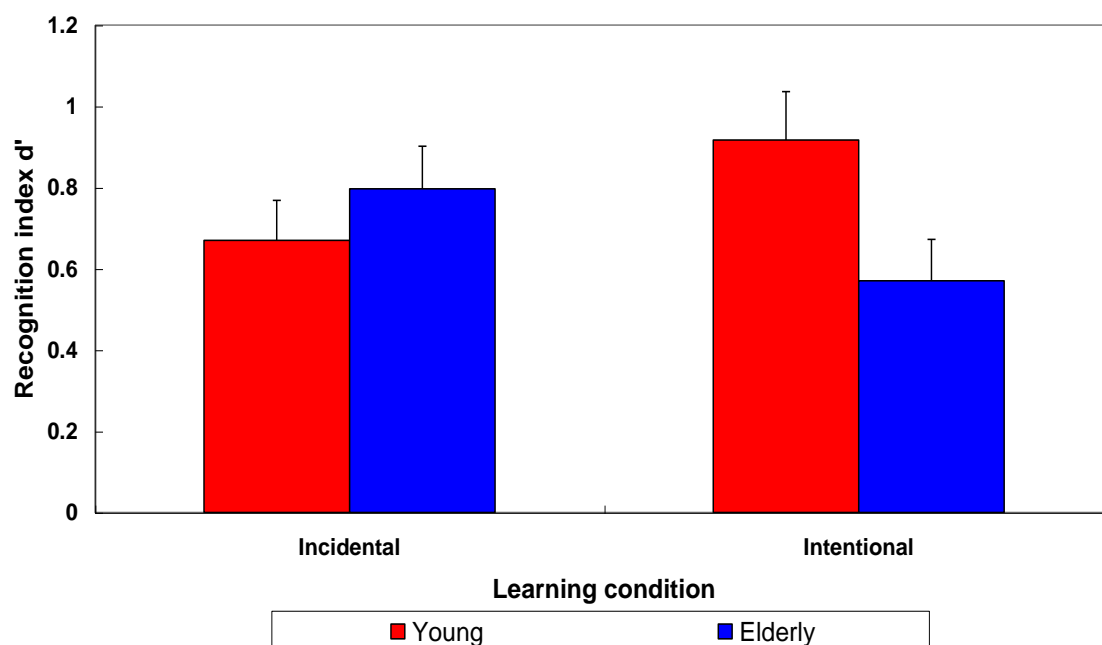


Figure. La mémoire olfactive implicite et fortuite (apprise sans intention de mémoriser) reste intacte et même s'améliore au cours de la vie, tandis que la mémoire intentionnelle se dégrade avec l'âge. (Møller, Wulff, Köster, 2004, *NeuroReport*, 15, 915-917). Young : âge 18-30 ; Elderly : âge 65-80 (sensibilité olfactive vérifiée intacte)

Les centaines d'odeurs connues qui nous entourent (chaque chambre et même chaque coin d'une chambre sent différemment) nous donnent un sentiment de sécurité sans être perçues, mais l'apparition d'une odeur inattendue est immédiatement remarquée et provoque le besoin irrésistible d'identifier son origine. La mémoire olfactive est aussi souvent liée à des réminiscences plus émotionnelles que celles évoquées par des stimuli visuels ou verbaux. Il s'agit d'une mémoire implicite et associative dont on n'est pas conscient (Proust). Curieusement, la recherche n'a pas consacré beaucoup

d'attention à cette forme de mémoire, qui apparaît comme plus importante que la mémoire explicite dans notre vie. Nous avons vu ensemble comment les résultats de plusieurs études récentes illustrent son fonctionnement et les mécanismes qui la sous-tendent, ainsi que les différences et ressemblances avec la mémoire visuelle et avec la mémoire explicite des odeurs impliquées dans l'agrément et le plaisir. La figure ci-dessus est particulièrement représentative du phénomène.

AU-DESSUS DE LA GÉNÉTIQUE, L'ÉPIGÉNÉTIQUE

Modératrice : Louise HAREL, Directrice de Recherche honoraire au CNRS

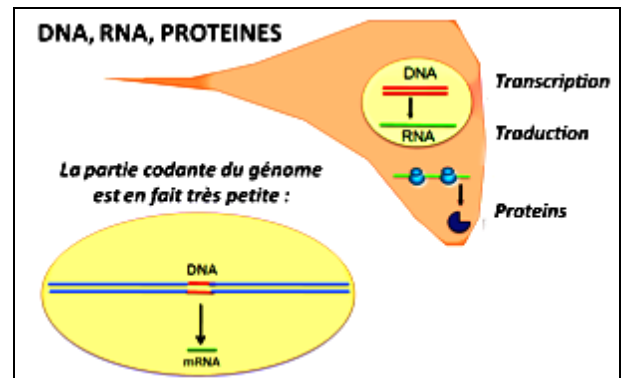
Annick HAREL-BELLAN

Directrice de Recherche au CNRS, CEA, Saclay

Dans la poubelle du génome, des trésors !

Pendant longtemps on a pensé que l'immense majorité du génome (98% chez l'homme) était inutile. On l'appelait le "junk DNA" ou DNA à jeter.

Récemment, avec la découverte des ARN non codants et de leur importance, on s'est rendu compte qu'une très grande partie sinon la totalité de ce génome était transcrit en ARN et que ces ARN jouaient un rôle essentiel dans la biologie de la cellule.

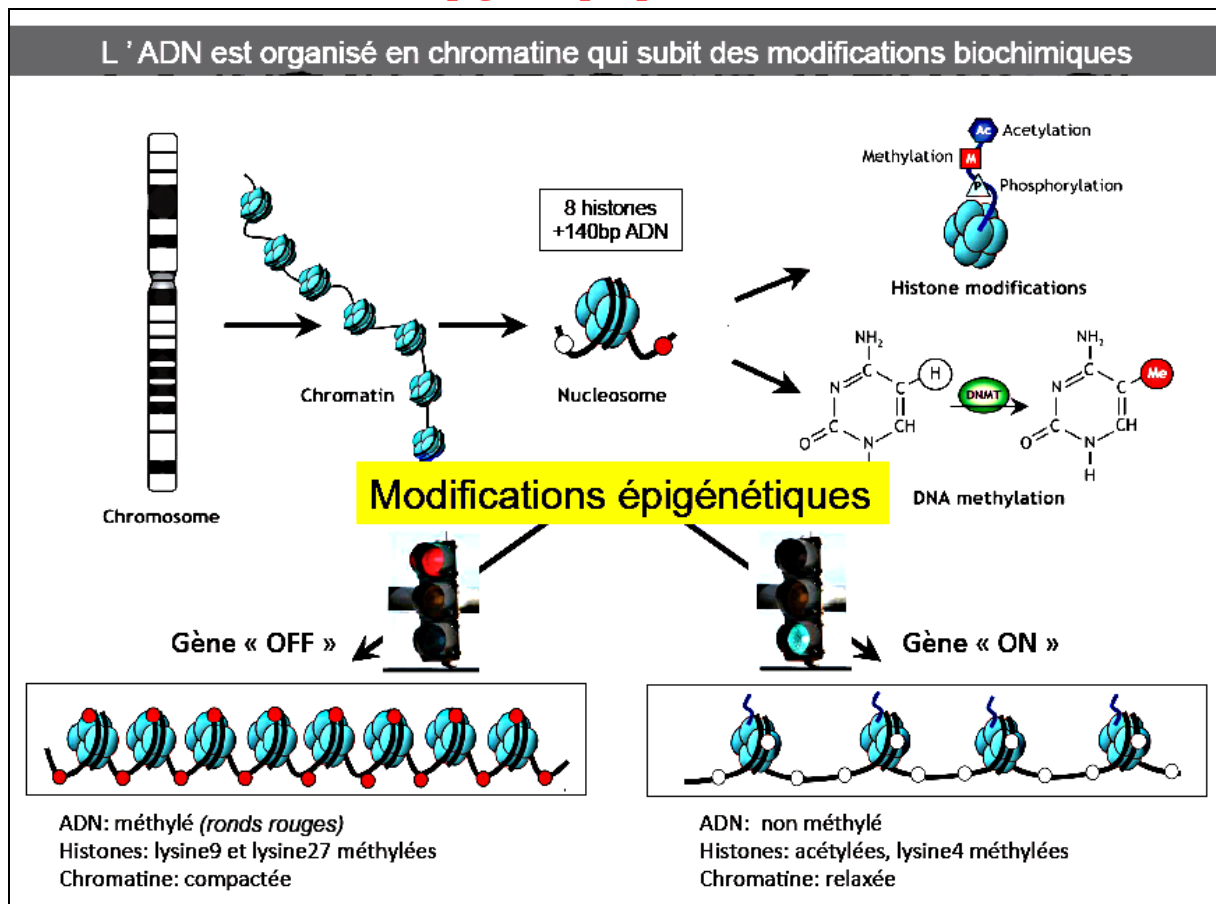


Déborah BOURC'HIS

Directrice de Recherche à l'INSERM

Institut Curie, Unité de Génétique et Biologie du Développement (UMR3215/Inserm U934) Paris

L'épigénétique pour les nuls



Le code génétique ne suffit pas seul à expliquer la diversité des phénotypes cellulaires et individuels. L'épigénétique fournit un niveau supplémentaire d'information dont nous commençons à cerner les tenants et les aboutissants. D'une manière formelle, le terme *épigénétique* définit tout changement d'expression qui ne s'accompagne pas de modification de la séquence d'ADN et est transmis au cours des divisions cellulaires. Cet effet sur l'expression génique résulte de l'ajout de résidus biochimiques qui altèrent l'état de la chromatine, par ciblage de la molécule d'ADN ou des protéines histones associées (voir figure ci-dessus).

La régulation épigénétique permet ainsi de convertir un signal développemental ou environnemental labile en une réponse transcriptionnelle stable, dont la mémoire sera perpétuée en l'absence de ce stimulus initial. Elle permet d'expliquer comment, à partir d'un matériel génétique unique, l'embryon pluripotent va

pouvoir différencier une pléthore de tissus et maintenir cette variété d'identités cellulaires au cours du développement. Des aberrations épigénétiques sont associées à des pathologies congénitales ou acquises comme le cancer. Mais, au contraire des mutations génétiques, les modifications épigénétiques sont réversibles, ce qui permet notamment de retourner d'un état différencié à un état pluripotent. Cette reprogrammation épigénétique s'opère de manière naturelle au cours du développement précoce de l'embryon et de la lignée germinale (spermatozoïde et ovocyte). Elle peut aussi être induite dans des systèmes artificiels, comme dans le cas du clonage somatique ou des cellules pluripotentes induites (iPS). Cette propriété de réversibilité offre de nouvelles voies possibles de diagnostic et d'intervention thérapeutique.

Mots clefs : Epigénétique, méthylation de l'ADN, histones, pluripotence, développement, cancer

28 janvier 2014, INSERM Paris, rue Wilhem

LES MYSTÈRES DE L'ÉNERGIE NOIRE

Modératrice : Louise HAREL, Directrice de Recherche honoraire au CNRS

Jean-Marc LE GOFF

Chercheur au Service de Physique des Particules, CEA, Saclay

L'attraction gravitationnelle entre les galaxies freine l'expansion originelle de l'Univers consécutive au « big-bang », et on s'est longtemps demandé si la gravitation finirait par l'emporter et produire une recontraction de l'Univers en un « big-crunch ». Mais des observations de supernovae en 1998 ont montré que bien loin de se ralentir, l'expansion de l'Univers s'accélérait ! Ce fut une surprise et une grande découverte, couronnée par le prix Nobel 2011. Cette accélération peut être prise en compte par l'introduction d'une nouvelle composante de l'Univers, dite « énergie noire ». Cependant la nature de cette énergie noire, qui constitue plus de 70% du contenu énergétique de l'Univers, reste très mystérieuse.

Avant de parler plus en détail de l'énergie noire, il nous faut rappeler quelques éléments de cosmologie. Le rayonnement émis par les galaxies lointaines est décalé vers le rouge, ce qui permet de mesurer leur vitesse d'éloignement (effet Doppler). La loi de Hubble nous dit alors que plus une galaxie est distante, plus vite elle s'éloigne. L'Univers apparaît donc en expansion, toutes les galaxies s'éloignant les unes des autres comme des gommettes collées sur un ballon que l'on gonfle. Si l'on remonte le temps, on arrive à un « big-

bang » originel où la température et la densité étaient infinies. D'autre part, l'étude de la vitesse de rotation des étoiles dans les galaxies semble indiquer qu'en plus de la matière ordinaire (atomes, électrons, photons) l'Univers contient de la « matière noire », même si celle-ci n'a pas encore été directement détectée.

La manière la plus directe d'étudier l'expansion de l'Univers est de mesurer la relation entre la distance et la vitesse d'éloignement pour des distances cosmologiques, toute la difficulté étant dans la mesure de la distance. Une possibilité est d'utiliser des « chandelles standards », c'est-à-dire des objets astrophysiques dont la luminosité intrinsèque est connue et dont la luminosité apparente permet donc de déduire la distance. Les supernovae de type 1A sont des systèmes d'étoiles binaires avec une « naine blanche » qui absorbe la matière de son étoile compagnon jusqu'à atteindre une masse limite de 1.4 masse solaire et exploser sous la forme d'une supernova (*voir la figure en couverture*). Du fait de la masse fixée à laquelle elles se produisent, elles constituent d'excellentes chandelles standards, qui ont de plus l'avantage d'être dix milliards de fois plus lumineuses que notre soleil et donc de pouvoir être observées à très grande distance.

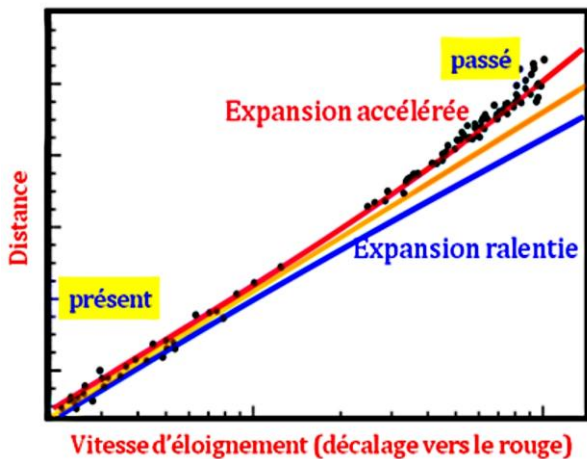


Figure. La distance des supernovae observées en fonction du décalage vers le rouge. La ligne orange correspond à un taux d'expansion constant, la courbe bleue à une expansion ralentie comme attendu et la courbe rouge, qui suit les données expérimentales, à une expansion accélérée.

En 1998 il est apparu que la luminosité des supernovae de type 1A, mesurées à grand décalage vers le rouge, était inférieure à ce que l'on attendait. Elles sont donc plus loin qu'attendu et, comme illustré sur la figure ci-dessus, cela signifie que l'expansion de l'Univers a accéléré. Ce résultat a été confirmé par diverses autres sondes cosmologiques et conduit au modèle standard de la cosmologie qui comprend ~70% d'énergie noire, ~25% de matière noire et seulement ~5% de matière ordinaire.

L'énergie noire peut être vue comme une simple « constante cosmologique » que l'on rajoute dans l'équation d'Einstein de la relativité générale. Cependant cette constante reçoit une contribution due à l'énergie du vide quantique, lequel n'est pas vide mais peuplé de particules et d'antiparticules virtuelles qui apparaissent et disparaissent en permanence. Si l'on ne sait pas calculer l'énergie du vide, l'ordre de grandeur que l'on pourrait attendre est considérablement plus élevé que ce qu'indiquent les mesures. La valeur n'est pas nulle mais extrêmement faible ce qui pose un problème de « réglage fin », auquel on peut éventuellement échapper par un argument « anthropique » : si la constante était plus élevée, l'expansion aurait été beaucoup plus rapide et les structures n'auraient pas eu le temps de se former, nous ne serions pas là pour faire des mesures.

Des explications encore plus exotiques existent, l'énergie noire pourrait également être due à un champ de la physique des particules encore inconnu se traduisant par un fluide avec une pression négative ! Finalement, elle pourrait même remettre en cause la relativité générale, un des fondements de la physique moderne.

De nombreuses expériences sont en cours ou prévues pour préciser les propriétés de l'énergie noire, en faisant appel aux supernovae, ainsi qu'à d'autres méthodes : « oscillations acoustiques de baryons », lentilles gravitationnelles ou amas de galaxies.

13 février 2014, Institut Curie

POLICE ET GENDARMERIE SCIENTIFIQUES : LA CHIMIE MÈNE L'ENQUÊTE...

Modératrice : Agnès JACQUESY, Directrice de Recherche honoraire au CNRS

François HEULARD

Lieutenant-colonel, Chef de service à l'Institut de Recherche Criminelle de la Gendarmerie Nationale, Rosny-sous-Bois

L'Institut de Recherche Criminelle de la Gendarmerie Nationale

La criminalistique, ou plus largement les sciences forensiques, peut se définir comme l'ensemble des principes scientifiques et des techniques, appliqués à l'investigation criminelle, pour prouver l'existence d'un crime et aider la justice à déterminer l'identité de l'auteur et son mode opératoire.

L'Institut de Recherche Criminelle de la Gendarmerie Nationale, plus qu'un simple laboratoire de criminalistique, est le maillon central du système intégré de la police technique et scientifique de la gendarmerie.

L'IRCGN a évidemment vocation à réaliser des expertises et examens scientifiques, au profit des magistrats et des enquêteurs, dans un cadre judiciaire. Il adapte ainsi ses méthodes et moyens aux nouveaux enjeux, recherchant sans cesse les méthodes les plus efficaces et les plus adaptées. C'est un plateau pluridisciplinaire couvrant la plupart des domaines de la science. Il s'agit de faire d'une trace, physique ou numérique, un élément de preuve recevable devant une juridiction de jugement.

Au laboratoire, l'IRCGN est organisé en trois divisions criminalistiques : la physique-chimie, l'identification humaine et l'ingénierie numérique. Ce sont ainsi douze départements qui traitent de problématiques spécifiques, de la médecine légale, de l'entomologie, des véhicules, en passant notamment par l'informatique, les explosifs et la biologie.

L'IRCGN participe à la formation des techniciens en identification criminelle, à l'évaluation et au transfert de compétence vers les plateaux de criminalistique

départementaux, préparant ainsi leur accréditation. De nombreuses méthodes de révélation d'empreintes digitales ont ainsi été délocalisées, démultipliant ainsi les capacités de traitement de ces traces. L'IRCGN contribue également activement au suivi de l'activité des techniciens en identification criminelle de proximité, « TICp » qui œuvrent au quotidien dans chaque brigade de gendarmerie et réalisent des recherches d'indices et effectuent les relevés d'empreintes digitales et prélèvements ADN.



Figure. Quelques méthodes utilisées en criminalistique : évolution entomologique au fur et à mesure de la décomposition du corps ; recherche d'indices in situ ; empreintes digitales révélées chimiquement ; microscope électronique ; biométrie crânienne ; empreintes ADN ; analyses chimiques... (légende rajoutée par la rédaction).

Issu de la gendarmerie nationale, l'IRCGN a également vocation à apporter son concours, en tout lieu et en tout temps, en France comme à l'étranger. L'unité nationale d'intervention « UNIC », créée en son sein, est capable de projeter matériels et personnels sur toute scène de crime grave nécessitant des matériels et compétences particulières, comme la modélisation 3D de la scène, l'hémato-morphologie, l'étude des traces de sang, complétant souvent l'intervention des balisticiens et médecins légistes. Les catastrophes massives - tsunami, accidents d'aéronefs - mettent également à l'épreuve l'IRCGN qui dépêche des équipes de dentistes,

médecins, experts pour réaliser l'identification de victimes de catastrophes à partir du croisement des données *ante-mortem* recueillies par une autre équipe et les données *post mortem*, au sein de l'unité de gendarmerie d'identification de victimes de catastrophes « UGIVC ».

Les incendies

Les incendies sont, par nature, très destructeurs et font disparaître de multiples traces et indices. Leur investigation impose donc une méthodologie spécifique et rigoureuse pour tenter d'en déterminer l'origine et les causes. Au final, il n'est pas rare de ne pas pouvoir

avoir une certitude, mais plutôt la mise en avant d'une hypothèse étayée par les observations et la démonstration de sa propagation. L'examen des stigmates, de la carbonisation du bois, des fumées, des dégradations des plastiques, des verres seront autant d'éléments qui vont orienter vers un ou plusieurs foyers originels ou secondaires. L'étude des sources d'énergie au moment du déclenchement de l'incendie permet souvent d'en déterminer la cause. Dans le cadre judiciaire, il s'agit également de déterminer si l'origine est d'origine humaine volontaire ou fortuite. Les traces d'effractions et autres éléments de contexte peuvent également grandement faciliter le travail de l'enquêteur. Parmi les indices qui signent l'action délibérée figurent les traces de produits inflammables présents de façon exogène dans un foyer.

Dans des endroits ainsi ciblés par l'expert, parfois aidé d'un chien spécialisé dans la détection de ce type de produit ou encore avec un photo-ionisateur, les prélèvements de résidus d'incendie sont alors réalisés sur le site, placés sous scellés et conditionnés de façon étanche aux hydrocarbures.

Au laboratoire, les analyses des traces sont réalisées de façon classique par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse. Si les analyses sont aisées, l'interprétation des chromatogrammes, en routine, est plus complexe. Le profil chromatographique obtenu résulte souvent non seulement de la coupe pétrolière du produit accélérant mais aussi de la matrice interférente et notamment de la pyrolyse et de la combustion des plastiques. L'exploitation des bases de données des produits de référence et des matrices interférentes analysées dans les mêmes conditions se révèle alors d'un grand secours pour l'expert.

L'identification et la comparaison de produits inflammables sont également des missions d'importance pour inférer une origine commune entre des produits prélevés à des endroits différents. L'expertise se fonde alors sur l'exploitation de méthodes statistiques pour expliciter les résultats analytiques.

Les explosions

L'explosion résultant de la transformation rapide de matériaux produit des effets mécaniques, thermiques et lumineux. Parmi tous ces effets, les ondes de surpression sont, à distance, habituellement les plus importants. C'est à partir des destructions et dégradations observées que l'expert doit retrouver l'origine et la cause de l'explosion. La méthodologie est semblable de celle décrite pour les incendies, les phénomènes étant, par ailleurs, souvent liés. L'explosion résultant d'une atmosphère explosible, vapeurs ou particules finement divisées, génère souvent

une onde de pression progressive depuis le point d'ignition. Les effets destructeurs sont caractéristiques et très différents de ceux des explosifs condensés que l'on retrouve au cœur des engins explosifs improvisés.

Les engins explosifs improvisés

À partir des restes de l'engin explosif, de son enveloppe, des éléments électroniques, des dispositifs de retard pyrotechniques, des résidus d'explosifs, l'expert va tenter de reconstituer l'objet pour en déterminer le fonctionnement et en particulier le mode de déclenchement.

Il est souvent possible, à partir des résidus prélevés dans le cratère de l'explosion, d'identifier la nature du mélange explosif utilisé. La palette des mélanges explosifs est très large, nécessitant la mise en œuvre de la chromatographie ionique, en phase gazeuse et en phase liquide, couplées à tous types de détecteurs, spectromètre de masse, détecteur à capture d'électrons, thermal energy analyser (TEA) pour les composés nitrés.

Les compositions artisanales sont souvent des mélanges oxydant-réducteur, mélange chlorate de sodium et de sucre, mélange nitrate d'ammonium, fuel ou encore les peroxydes comme le triacétonetriperoxyde (TATP). Les compositions industrielles sont souvent des émulsions à base de nitrate d'ammonium. Les principaux explosifs militaires retrouvés sont le trinitrotoluène (TNT) et les explosifs malléables comme le SEMTEX, souvent à base de pentrite et d'hexogène.

La nature de l'explosif étant identifiée, son équivalent TNT étant connu, une simulation numérique peut être lancée pour estimer la quantité d'explosif utilisée. Les paramètres d'entrée sont habituellement les effets de surpression et les dimensions pondérées du cratère.

Des analyses atypiques :

La datation de tir

Les enquêteurs ont souvent posé la question au laboratoire : Depuis quand cette arme a tiré pour la dernière fois ? On sait qu'une arme qui a tiré depuis peu de temps sent encore la poudre, puis cette odeur disparaît. Il est donc possible d'étudier cette variation pour en extrapoler un point d'origine. Ce n'est pas le nez mais bien l'analyse de la variation des hydrocarbures poly aromatiques (HAP) générés par la combustion de la poudre qui a donné la solution. La décroissance de ces HAPs au cours du temps permet ainsi de donner, pour une arme donnée en fonction de ses conditions de stockage, une estimation de la plage de date du dernier tir réalisé pour le canon considéré.

Les produits de marquage codés

Les produits de marquage codés sont utilisés depuis de nombreuses années dans des applications commerciales, principalement pour assurer la traçabilité de produits tout en luttant contre la contrefaçon. Ils font aujourd'hui irruption en France dans le domaine de la sécurité, après plusieurs années d'utilisation outre-Manche.

La première utilisation consiste à marquer des objets à l'aide de vernis comportant la solution de marquage codé invisible à l'œil nu. Ces produits sont également intégrés dans des dispositifs anti-agression qui protègent des commerces vulnérables, comme les bijouteries, en ayant une action essentiellement dissuasive. En cas d'agression, le système commande l'aspersion par des buses type incendie d'une zone dans laquelle vont se trouver les agresseurs.

Ces produits, en fonction de l'utilisation choisie, ont des compositions différentes. Toutefois, les bases sont les

mêmes, un solvant aqueux ou polymérique, un chromophore qui absorbe la lumière ultra-violet pour réémettre dans le visible et un produit codant. Le code peut être une combinaison de terres rares ou un monobrin d'ADN synthétique.

Pour faire face à ces nouvelles technologies, les méthodes de prélèvement ont été testées puis transmises aux échelons départementaux pour être mises en œuvre. Les méthodes d'analyse au laboratoire ont été développées pour répondre aux contraintes de temps-technicien et de délai de réponse, en particulier dans le temps imparti pour une garde à vue, habituellement de 24 à 48 heures. Les techniques choisies reposent sur l'ablation laser et torche à plasma couplée à un spectromètre de masse pour les terres rares et une chaîne de pyroséquençage pour l'ADN synthétique. Le « code chimique » ainsi obtenu par analyse est ensuite converti en code alphanumérique correspondant à celui du distributeur qui donne à l'enquêteur le lieu de déploiement du produit de marquage codé.

Thierry SOTO

Coordinateur Chimie à l'Institut National de Police Scientifique, Service Central des Laboratoires, Écully

L'Institut National de Police Scientifique

UNE VIEILLE SIGNATURE... D'UN INTERÊT IMMuable

L'authentification de documents par l'apposition d'une empreinte est une pratique qui remonte bien avant l'ère chrétienne. Les Babyloniens signaient leurs poteries avec une empreinte digitale (-2000 avant J.C.), les Chinois apposaient leurs empreintes sur les documents officiels (-250 avant J.C.), et « plus proche de nous », l'apôtre Paul signait ses écrits par ses empreintes digitales. La détection et l'étude des empreintes digitales aux fins de confondre l'auteur d'un délit ou d'un crime est bien plus récente, même si Quintilianus rapporte qu'une empreinte palmaire a permis de disculper un suspect à Rome [1].

Au début du 19^{ème} siècle, le physiologiste tchèque Jan Evangelista Purkinje classe les crêtes papillaires en 9 catégories. Les contributions du criminologue croate Ivan Vučetić - naturalisé Juan Vucetich (police argentine) - sur la classification et l'enregistrement et, de façon concomitante, les travaux de Sir Francis Galton (cousin de Sir Charles Galton Darwin) [2], qui calcule qu'il n'y aurait qu'une chance sur 64 milliards (jumeaux homozygotes compris) d'avoir deux dessins d'empreinte de doigt identiques, apportent une avancée révolutionnaire pour l'enquête. En France, en 1902, la police parisienne réalise une prouesse majeure en démasquant un criminel au moyen de ses seules

empreintes digitales : Henri-Léon Scheffer. L'identification est réalisée par Alphonse Bertillon, inventeur de l'anthropométrie judiciaire, réticent face aux travaux de Vučetić et Galton, et à cette nouvelle méthodologie d'identification. L'affaire Scheffer est souvent présentée comme une première mondiale (identification formelle et condamnation sur la base de la preuve « empreinte »), mais c'est bien Ivan Vučetić qui est à l'origine de la première arrestation d'une criminelle à l'aide de l'étude des empreintes digitales (affaire Francisca Rojas).

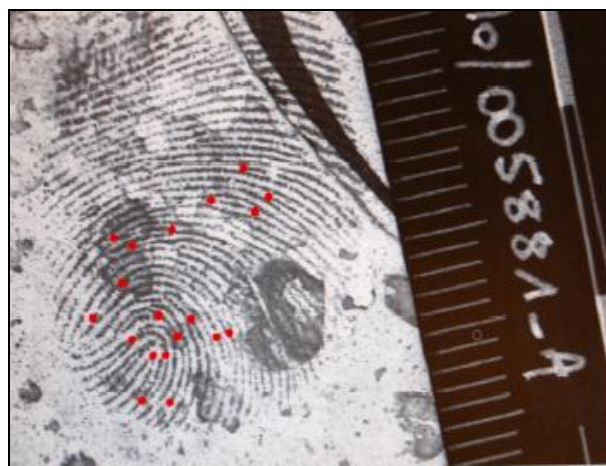


Figure 1. Empreinte digitale « individualisée » par ses caractéristiques (minuties)

► **Une preuve révélée par la chimie [3]**

Le derme, ou corium, est la couche interne de la peau se situant sous l'épiderme, couche plus fine formée de plus pellicules de corne et de cellules germinatives qui s'usent et se renouvellent constamment à partir de la couche supérieure du derme. Les dessins digitaux, ou

crêtes papillaires, ne sont pas formés à la surface même de la peau, mais sont constitués par l'arrangement des divers éléments fonctionnels du derme (glandes, nerfs, vaisseaux sanguins). Ce dessin, est unique et individuel dans ses détails (figure 1), car ses particularités, en plus du patrimoine génétique, se marquent de manière accidentelle dès le sixième mois de la vie intra-utérine.

Principaux réactifs	Nature et type de surface
cianoacrylate	surfaces lisses
ninhydrine	surfaces poreuses
DFO (1,8 diazafluoren-9-one)	surfaces poreuses
poudres	surfaces poreuses, surfaces lisses, non poreuses, caoutchouc, cuir, métal, cire
fluorescence	surfaces lisses, non poreuses

Figure 2 : Quelques réactifs de révélation des traces papillaires

La première démarche pour détecter des empreintes digitales sur les lieux d'un crime est d'examiner les surfaces, les objets, et de photographier ou prélever les empreintes visibles. Cette recherche peut également être réalisée à l'aide d'une source lumineuse de grande intensité, filtrée à différentes longueurs d'onde. La phase suivante est la révélation à l'aide de processus

chimiques ou physico-chimiques. En fonction du support (matière de la surface), de la qualité de l'empreinte (visible ou de piètre qualité), des opérations ultérieures envisagées, la révélation peut être la mise en œuvre d'une séquence de technique. Les plus classiquement utilisés sont listés dans le tableau de la figure 2 ci-dessus.

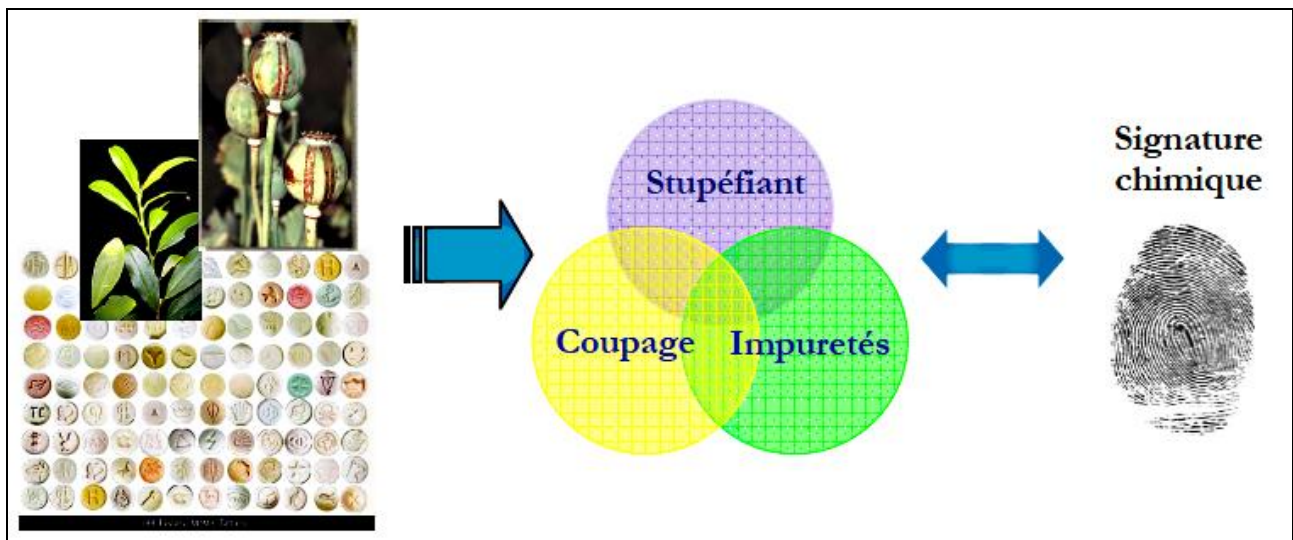


Figure 3. Concept de la signature (ou empreinte) chimique.

► **Un processus de révélation toujours amélioré.**

Même si les techniques, tel le « cyanoacrylate », se révèlent d'une efficacité redoutable [4] et font encore l'objet d'améliorations marquantes [5], certaines traces papillaires restent difficilement détectables pour diverses raisons (faibles sécrétions, surfaces, conditions de conservation des supports où se trouvent les empreintes...). Afin d'améliorer encore le processus de révélation, de nouvelles méthodes de détection sont actuellement en développement et s'annoncent très prometteuses. On trouve parmi elles :

- l'utilisation de nanoparticules de silice ou de nanocristaux semi-conducteurs (appelés également

- « quantum dots »), sur lesquelles des molécules organiques ou des chaînes carbonées sont greffées ;
- la reconnaissance antigène/anticorps à l'aide d'anticorps dirigés contre des protéines constitutives des sécrétions de la peau ;
- la combinaison de processus optiques et électrochimiques permise par les avancées réalisées dans les techniques de multi-déposition métallique (procédé sol-gel).

LA « SIGNATURE » DES DROGUES [6].

Les stupéfiants ou « drogues » sont une classe de composés de structures très variées, dont l'Organisation mondiale de la santé (OMS, WHO en anglais) donne

une définition très large : ce sont des substances qui peuvent modifier la conscience et le comportement de l'utilisateur. Un médicament peut ainsi être classé comme une drogue en raison de son activité sur la fonction psychique [7]. Ces substances sont classées selon leurs effets pharmacologiques : stimulants, hallucinogènes, sédatifs, avec au sein de chaque famille une échelle de dangerosité selon la puissance des effets. Les plus grandes classes sous surveillance mondiale sont ainsi des familles de molécules : la cocaïne et ses dérivés, les opiacés et leurs dérivés, le cannabis et ses dérivés, les amphétaminiques...

Un récent rapport de l'ONU sur le sujet estime que 230 millions de personnes (population adulte) ont utilisé au moins une fois une drogue durant l'année 2010 [8]. D'un point de vue économique, le marché mondial des produits stupéfiants a été estimé à 320 milliards de dollars pour l'année 2003 [9], soit quasiment 1% du PIB annuel mondial (valeur marchande totale des biens et services produits au cours d'une période), avec des mécanismes financiers de blanchiment parfaitement adaptés à l'économie contemporaine [10].

Pour préserver, autant que possible, la sécurité et la santé de ses citoyens, ainsi que son équilibre

économique, un État s'attache donc à développer une politique cohérente pour limiter les conséquences néfastes des substances classées comme produits stupéfiants.

► **La signature chimique d'une drogue.**

Les stupéfiants, même introduits directement sur le territoire, ne sont jamais purs à 100%. En effet, pour fabriquer une drogue, différentes étapes d'extraction, de transformation, de purification sont nécessaires. Ces étapes impliquent l'emploi de divers produits chimiques (acides, carbonates, dérivés du pétrole, etc.) qui laissent toujours des traces dans le produit final. On retrouve alors des impuretés issues de la plante, des solvants résiduels ou des réactifs chimiques utilisés dans les phases de purification ou de fabrication, des produits de dégradation.

Ces résidus à l'état de traces sont caractéristiques d'une façon de procéder. Ils constituent la signature ou empreinte chimique d'un lot de fabrication (figure 3 plus haut). Cette signature est indépendante de la pureté de l'échantillon, ce qui permet de comparer des saisies réalisées à différents niveaux du trafic.

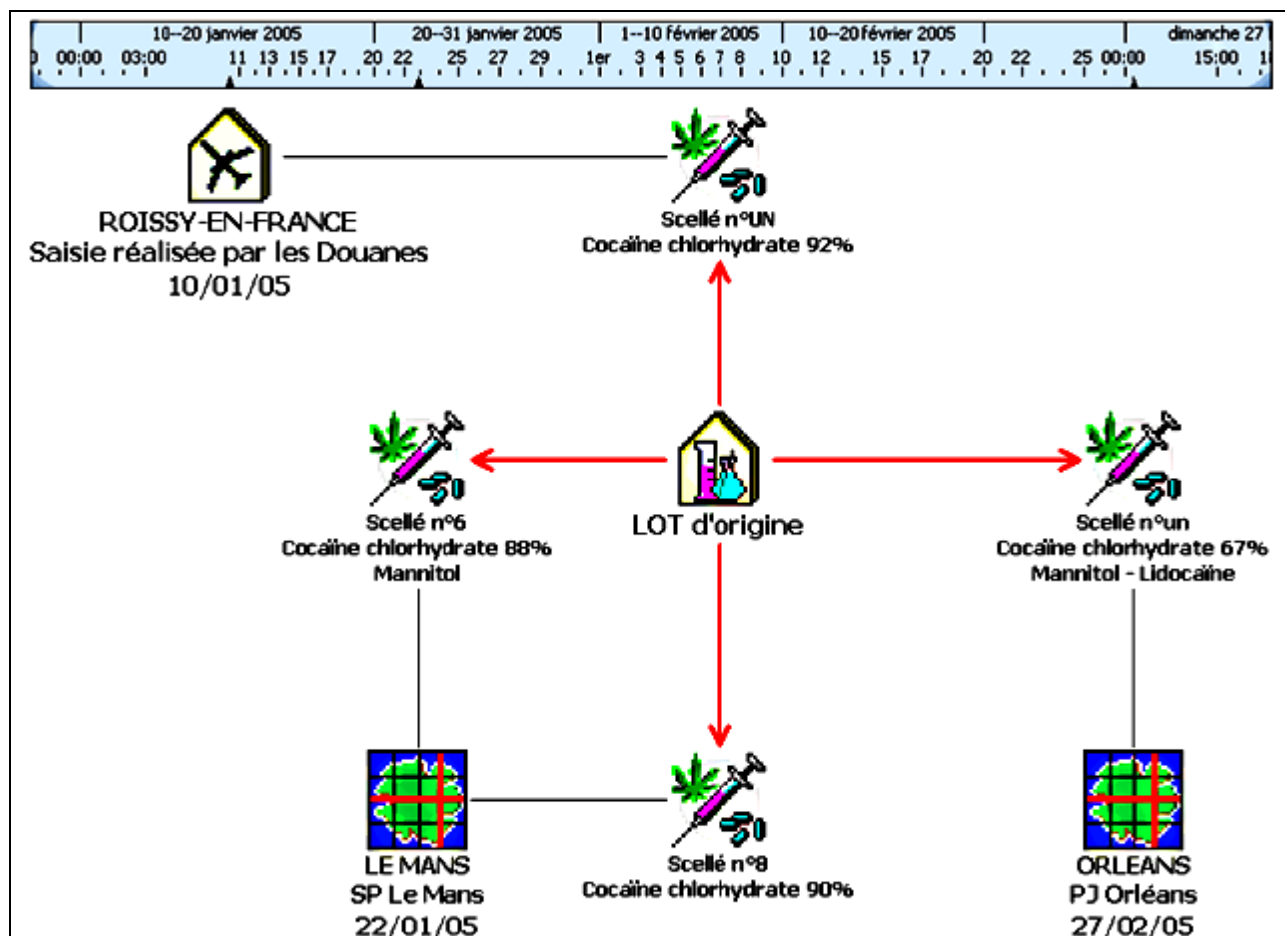


Figure 4. Visualisation de liens chimiques mis en évidence dans un trafic de cocaïne. (Source : INPS - laboratoire de police scientifique de Lyon).

► Comment assurer que deux échantillons proviennent du même lot de fabrication ?

Par le passé, les signatures chimiques étaient comparées visuellement par l'expert avec un risque d'erreur élevé. Actuellement, l'usage de bases de données et d'outils mathématiques perfectionnés, synonymes de sécurité et de traçabilité, permet d'automatiser les comparaisons.

Des études statistiques, réalisées préalablement sur des échantillons connus, vont déterminer le seuil pour rapprocher deux saisies avec un risque d'erreur associé. Il est en effet impossible dans une police scientifique moderne de ne pas pouvoir donner une probabilité, une incertitude, sur un rapprochement.

La conservation des signatures chimiques dans une base de données va permettre des comparaisons sur des périodes de 6 mois à 1 an. Ainsi, l'INPS possède une base de plus de 4 000 signatures de cocaïne et environ 2 500 signatures d'héroïne.

L'alimentation de bases de données européennes sur les drogues de synthèse est aussi un moyen de lier des saisies avec des laboratoires clandestins de production situés sur différents territoires européens.

Les rapprochements chimiques d'échantillons de stupéfiants peuvent fournir des informations complémentaires à l'enquête. En effet, les réseaux peuvent rapidement devenir tentaculaires et une représentation sous forme de diagramme de liens permet une vision globale du trafic.

Un exemple de ce type de diagramme de liens chimiques est donné dans la Figure 4 ci-dessus. Une saisie de cocaïne est réalisée à Orléans. L'analyse comparative effectuée par l'INPS montre qu'il y a un rapprochement avec deux autres saisies aux teneurs et coupages différents, réalisées quelques semaines auparavant, une à l'aéroport de Roissy-en-France, et l'autre au Mans. Le risque d'erreur est inférieur à 0,5%. Il est donc hautement probable que la drogue arrivée à l'aéroport de Roissy - Charles de Gaulle avec une pureté élevée n'a pas été totalement saisie. La partie introduite sur le territoire s'est vue séparée, coupée par du sucre (mannitol) ou des produits pharmaceutiques (lidocaïne) et distribuée sur l'ouest de Paris pour se retrouver à Orléans et au Mans.

Il est ainsi possible de retracer le cheminement de la drogue depuis son arrivée sur le territoire jusqu'à sa distribution dans les villes. Combinées aux informations d'enquêtes, ces données peuvent apporter de précieux éléments sur ce réseau de distribution.

« TOXICON LOGOS » LA SCIENCE DES POISONS [11].

La connaissance des poisons est aussi ancienne que le crime, l'empoisonnement criminel étant une pratique

remontant à la plus haute antiquité. Si les ouvrages les plus anciens connus remontent au 2^{ème} siècle avant l'ère chrétienne (Nicandre de Colophon : « Theriaka » et « Alexipharmaka »), les premières études « scientifiques » sur les toxiques sont l'œuvre de Paracelse (XVI^{ème} siècle), alchimiste et médecin suisse considéré comme le précurseur de la toxicologie : *sola dosis facit venenum* (seule la dose fait poison).

Mais c'est au début du XIX^{ème} siècle que la « science des poisons » prend un essor en dehors du périmètre de la médecine, avec la publication par Mathieu Joseph Bonaventure Orfila (médecin chimiste) du « Traité des poisons » en 1814 [12]. Il est le premier à appliquer la chimie à la médecine, une nouvelle science émerge, la toxicologie.

► La chimie de synthèse crée les « médicaments ».

L'homme a largement fait appel à la nature pour soigner ses maux. Ce n'est qu'à la fin du XIX^{ème} siècle qu'apparaît la chimie de synthèse à but thérapeutique. Dès 1885, l'acétophénétidine, antalgique dont est dérivé le paracétamol, est le premier médicament de synthèse commercialisé. Un deuxième produit pharmaceutique important, mis sur le marché en 1897, est l'acide acétylsalicylique (mis au point par Hoffmann), vendu sous le nom d'aspirine.

De nos jours, plus de 20 000 substances toxiques, naturelles ou de synthèse, licites ou illicites, sont répertoriées. Les psychotropes occupent une place prépondérante en toxicologie médico-légale, représentant environ 90% des médicaments retrouvés dans les cas d'intoxications volontaires. Les benzodiazépines sont de très loin les psychotropes les plus souvent rencontrés et reflètent à elles seules les principales missions d'un laboratoire de toxicologie médico-légale.

► « Mother's little helper » (The Rolling Stones – 1966).

Jusqu'au milieu du XX^e siècle, le fonctionnement des neurotransmetteurs et des neuromédiateurs reste pratiquement inconnu. Les douleurs physiques peuvent être soulagées, mais pour les douleurs morales les remèdes restent limités : alcool et opium. C'est en 1950 que la chlorpromazine, premier psychotrope et prototype des neuroleptiques, est synthétisée dans les laboratoires Rhône-Poulenc. Les laboratoires se lancent alors dans la recherche d'autres molécules psychotropes. Ainsi, le chimiste Léo Sternbach (laboratoires Roche) travaille sur l'étude des quinazolines 3-oxyde, mais aucune ne possède les effets recherchés. Randall, qui poursuit le travail de Sternbach, s'aperçoit qu'une seule des molécules synthétisées possède des effets tout à fait inattendus (hypnotiques et

sédatifs) alors que toutes les autres substances sont pharmacologiquement inertes [13]. Cette molécule n'est pas une quinazoline 3-oxyle comme les autres, mais

possède une structure benzo (un cycle benzène)- diaza (deux atomes d'azote)- azépine (hétérocycle à 7 chaînons) : Figure 5.

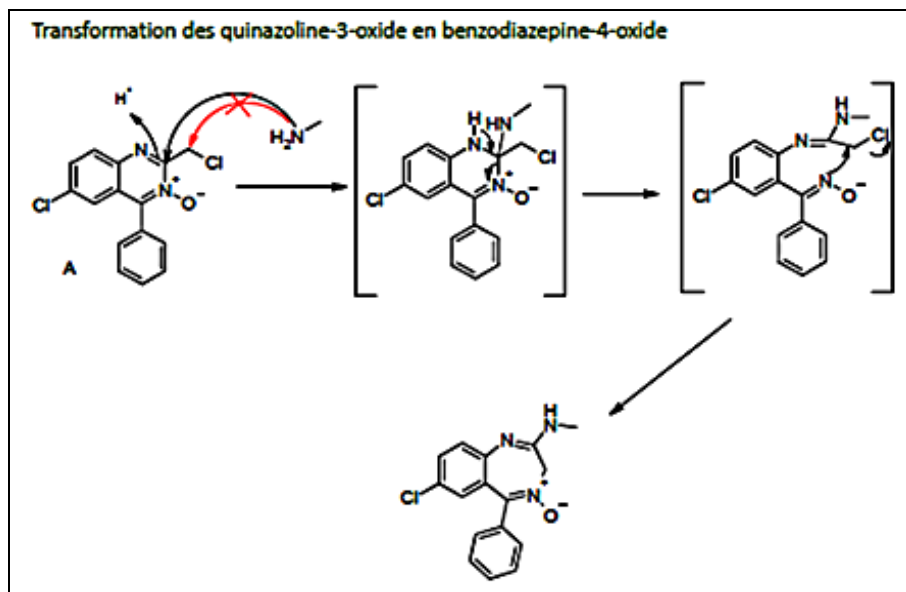


Figure 5. Découverte fortuite de la structure « benzodiazépine ».

Le chlordiazépoxyde, chef de file des benzodiazépines, est ainsi synthétisé en 1958 et commercialisé par les laboratoires Roche en 1960 sous le nom de Librium® (« se sentir libre en latin »). Rapidement, en 1963, sera synthétisé le diazépam, molécule qui perd la chaîne latérale et la fonction N-oxyle : le Valium® est né (« être vaillant » en latin) [14]. Le Valium® va connaître un succès considérable, plus que n'importe quel autre médicament dans l'histoire, atteignant entre 1963 et la fin des années 70, le milliard de dollars de chiffre d'affaire. Le Valium® fait l'objet de campagnes de publicité comme un produit de consommation courante, avec un engouement proche d'un phénomène de société dans les années 1970, atteignant toutes les classes de la population, les femmes au foyer étant particulièrement visées. Phénomène popularisé par un tube des Rolling Stones en 1966 « Mothers Little Helper ». C'est la référence des benzodiazépines, qui marquent un tournant dans la prise en charge des états anxieux et phobiques. Toutes les benzodiazépines ont une action sédative, anxiolytique, myorelaxante et anticonvulsivante. Ces molécules ont un grand avantage en thérapeutique car elles présentent beaucoup moins d'effets secondaires que les barbituriques.

► **Quand les benzodiazépines deviennent poison.**

Malgré leur apport en thérapeutique, les benzodiazépines sont en France la première cause d'intoxication aiguë chez l'adulte. Dans les unités de toxicologie de l'INPS, les benzodiazépines sont fréquemment détectées dans les expertises réalisées dans le cadre de mort suspecte (art. 74 du code de procédure pénale). Le décès est rarement causé par la

seule action d'une benzodiazépine, mais souvent provoqué par l'association de la benzodiazépine avec l'alcool ou d'autres médicaments.

Les benzodiazépines sont connues pour leur potentiel désinhibiteur et favorisant des réactions paradoxales avec survenue d'états d'excitation, d'irritabilité, d'agressivité extrême pouvant entraîner un passage vers un acte criminel. Ces épisodes s'accompagnent souvent d'une amnésie antérograde totale ou quasi-totale. Si certaines molécules sont plus fréquemment concernées (flunitrazépam, clorazépoxyde, diazépam ou alprazolam), toutes peuvent présenter cette potentialité en fonction de leurs propriétés pharmacologiques, des produits associés et du contexte psychologique. Elles peuvent à la fois causer ou aggraver la dépression d'un patient, possiblement en réduisant la production cérébrale des neurotransmetteurs tels que la sérotonine et la norépinéphrine.

Le terme de « soumission chimique » apparaît en 1983 et se définit comme « l'administration à des fins criminelles ou délictuelles d'un ou plusieurs produits psycho actifs à l'insu de la victime ou sous la menace ». Les substances recherchées par l'agresseur doivent être douées de propriétés sédatives, être solubles, à demi vie courte et facilement accessibles. Les benzodiazépines sont ainsi des substances fréquemment rencontrées dans les cas de soumission chimique, car elles possèdent des effets prisés chez les agresseurs : elles ont une action rapide et à faible dose, sont inodores et incolores, de plus, elles provoquent amnésie antérograde, sédation et effet hypnotique.

Le professeur Edmond Locard, fondateur du premier laboratoire de police scientifique français (1910, Lyon), précisait « Vers 1840, on empoisonnait encore beaucoup. De nos jours, ce crime est beaucoup plus rare. Peut-être faut-il admettre que les progrès de la toxicologie en sont la cause, mais c'est une mode qui a passé quitte à revenir » [15]. En miroir de quelques cas médiatiques tel que l'empoisonnement d'Alexandre Litvinenko au Polonium 210 en 2006, les laboratoires de toxicologie judiciaire peuvent mesurer au quotidien comment l'appréhension d'Edmond Locard était avisée.

Références.

- [1] Quintilianus, M.F., "Paries palmatus" dans Œuvres complètes de Quintilien et Pline le Jeune, traduction Baudet, Sacy et Burnouf, 1861, éd. Firmin Didot, Paris.
- [2] Galton, F., Finger Prints, 1892, ed. Macmillan & Co., London.
- [3] D'après : Briant-Gicquel, E., L'identification humaine en police scientifique : les empreintes, L'actualité chimique, 2011, 358, p. 63.
- [4] Norkus, P.M., Glue It, Identification News, 1982, 32-5, p. 5.
- [5] Prete, C., Galmiche, L., Quenum-Possy-Berry, F.-G., Allain, C., Thiburce, N., Colard, T. Lumicyano™ : a new fluorescent cyanoacrylate for a one-step luminescent latent fingerprint development, Forensic Science Int., 2013, 233, p. 104.
- [6] D'après : Besacier, F., Dujourdy, L., Soto, T., Outils et méthodologies de police scientifique pour l'étude des drogues, Les cahiers de la sécurité, 2008, 5, p. 81.
- [7] Lexicon of alcohol and drug term, World Health Organization, Genève, 1994, en ligne sur www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en.
- [8] UNODC, World Drug Report 2012, United Nations Publ., Sales No. E.12.XI.1.
- [9] UNODC, World Drug Report 2005, vol. 1, Analysis, United Nations Publ, Sales No. E.05.XI.10.
- [10] HSBC let drug gangs launder millions : First Barclays, now Britain's biggest bank is shamed – £640 million fine, Daily Mail, 17 juil. 2012.
- [11] D'après : Milan, N., Disa, E., La chimie dans la toxicologie médico-légale, L'actualité chimique, 2010, 342-343, p. 13.
- [12] Orfila M., Traité des poisons Tirés des règnes minéral, végétal et animal ou Toxicologie générale, Crochard Paris, 1814.
- [13] Sternbach L., The benzodiazepine story, J. Med. Chem., 1979, 22, pp. 1-7
- [14] Depovere P., La fabuleuse histoire des bâtisseurs de la chimie moderne, De Boeck Université, 2008, pp. 81-83
- [15] Locard E., Le crime et les criminels, La renaissance du livre : Paris, 1925, pp. 234-238

20 mars 2014, Institut Curie

MAGNÉTISME ET MATÉRIAUX MAGNÉTIQUES, BASE DES TECHNOLOGIES PRÉSENTES ET FUTURES

Modérateur : Jean BILLARD, Directeur de Recherche honoraire au CNRS

Vladimir CAGAN

Directeur de Recherche honoraire au CNRS, Meudon

et

Marcel GUYOT

Directeur de Recherche émérite au CNRS, Meudon

Introduction

Le but de cette conférence est de démontrer la place importante - pour ne pas dire primordiale - qu'occupe la « science du magnétisme » dans la vie actuelle des populations des pays développés. Cette formulation ne nous paraît pas exagérée si l'on réalise que sans le magnétisme et les matériaux magnétiques, il n'y aurait pas de production industrielle ni de distribution du courant électrique...

Historique

Les historiens datent la découverte du magnétisme au 6ème siècle avant J.C. dans une région de la Grèce

appelée « Magnésie ». La première application pratique semble être la boussole, inventée par les chinois bien plus tard, vers l'an 1000. Il faudra attendre le 19ème siècle pour que le magnétisme se développe rapidement, avec les découvertes d'Oersted, d'Ampère et de Faraday. Dès 1822, Barlow construit le premier moteur électrique. On parle désormais de « d'électromagnétisme » à cause de l'implication électricité - magnétisme.

Bases simplifiées du magnétisme

Le magnétisme est l'une des interactions fondamentales de la physique. Cette interaction s'exerce par

l'intermédiaire du « champ magnétique » B , qui est à la base de toutes les applications. B est la plupart du temps la conséquence d'un courant électrique, lequel produit une « excitation magnétique » H qui est relié à B par la relation $B = \mu H$. La valeur de μ dépend du matériau dans lequel on est situé.

Trois lois fondamentales du magnétisme - qui sont résumées ci-dessous d'une façon simplifiée - vont permettre la réalisation de toutes les applications pratiques :

- *loi de Lenz - Faraday* : une bobine soumise à un champ variable peut produire un courant électrique ;
- *loi de Laplace* : un conducteur parcouru par un courant électrique est soumis à une force ;
- *loi d'Ampère* : un courant électrique produit un champ magnétique autour de lui.

Les matériaux magnétiques les plus utilisés pour les applications sont les « ferromagnétiques » qui peuvent acquérir une « aimantation » importante lorsqu'ils sont soumis à un champ. Parmi eux il existe deux grandes classes : les matériaux dits « doux » - qui agissent comme des « multiplicateurs » du champ - et les aimants permanents, qui peuvent conserver une aimantation.

La production et la distribution du courant électrique

Sur le plan économique, il s'agit sans aucun doute de l'application la plus importante du magnétisme et des matériaux magnétiques (figure 1).

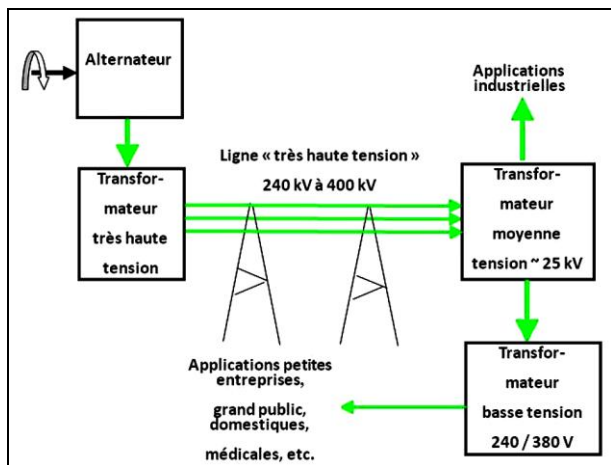


Figure 1. Schéma de principe d'un réseau de production et de distribution d'électricité.

Bien qu'il y ait deux autres sources possibles de production d'électricité - le photovoltaïque et les piles (chimiques ou à combustible) -, la principale source de production est basée sur les machines tournantes, quelle que soit la source d'énergie primaire. De plus, la distribution du courant produit ne peut se passer du magnétisme.

L'alternateur et les transformateurs sont des machines composées de bobines en fil de cuivre contenant des matériaux ferromagnétiques doux. Leur fonctionnement est basé sur les lois de Lenz - Faraday et d'Ampère. C'est sans doute l'une des applications du magnétisme qui a la plus grande importance dans les domaines industriels et domestiques.

Les moteurs électriques

Avec les alternateurs et les transformateurs, c'est un champ d'application très large des matériaux magnétiques doux. Ils font principalement appel à la loi de Laplace.

Parmi leurs principaux domaines d'utilisation on peut citer : les machines outils, les robots et appareillages industriels, le transport (trains, tramways, véhicules électriques, etc.), les divers appareillages automobiles (démarrateur, essuie-glace, lève-vitre, ventilateur, pompe à carburant, etc.), l'électroménager, les jouets, l'horlogerie (montre à quartz à aiguilles).

Les aimants permanents

Cette classe de matériaux est aussi à la source d'un grand nombre d'applications dont certaines sont extrêmement importantes, comme par exemple tout ce qui relatif à l'enregistrement magnétique.

On distingue deux domaines d'applications : les applications statiques et les applications dynamiques.

- Les applications statiques sont très nombreuses. Parmi les plus courantes, citons surtout les fixations en tous genres (fermetures, plots magnétiques, signalétique, etc.), les dispositifs de maintien pour les machines outils, la production d'un champ dans de nombreux modèles de moteurs, etc.

- Les applications dynamiques concernent tout ce qui est en rapport avec l'enregistrement magnétique. Il faut citer les bandes magnétiques audio et vidéo, les CD réinscriptibles, les disques durs d'ordinateur, la billetterie magnétique, la monétique avec les cartes bancaires, les codeurs circulaires (ABS des voitures), etc. Un domaine en pleine expansion est celui des couches minces nanométriques pour de nombreuses applications en micro électronique et en informatique.

Les applications du magnétisme en médecine et en biologie

Rappelons tout d'abord que l'interaction magnétisme-biologie remonte sans doute, pour certains cas particuliers, aussi loin que l'apparition des premiers organismes vivants. En effet on a démontré maintenant que certaines bactéries anaérobies, appelées magnétotactiques, synthétisent des particules de magnétite (Fe_3O_4) ou de gréigite (Fe_3S_4) qu'elles

utilisent pour s'orienter à l'aide du champ terrestre afin de se maintenir en milieu humide. D'autre part, on sait que certains oiseaux migrateurs possèdent aussi ce type de particules qui les aident à s'orienter.

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est peut être l'application la plus connue du grand public, si l'on excepte un certain nombre de dispositifs magnétiques statiques ou dynamiques dont la plupart relèvent de la charlatanerie. L'IRM est une technique de visualisation non invasive basée sur la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) - c'est-à-dire qu'elle concerne les protons des atomes - qui est devenue possible grâce aux progrès de l'électronique et de l'informatique, couplés au développement des matériaux supra conducteurs qui permettent de produire de champs élevés.

Une technique similaire, la *Résonance de Spin Electronique (RSE)*, est couramment utilisée comme moyen d'analyse d'échantillons biologiques.

Une autre technique importante d'imagerie non invasive est l'*électro-encéphalographie*. Il s'agit de mesurer les champs magnétiques produits par les faibles courants circulant dans le cerveau, de façon à détecter d'éventuels anomalies. On fait usage d'un magnétomètre ultra sensible qui circule autour de la boîte crânienne.

Un autre champ d'application du magnétisme, en constant développement, est celui de l'utilisation des particules micro ou nano magnétiques.

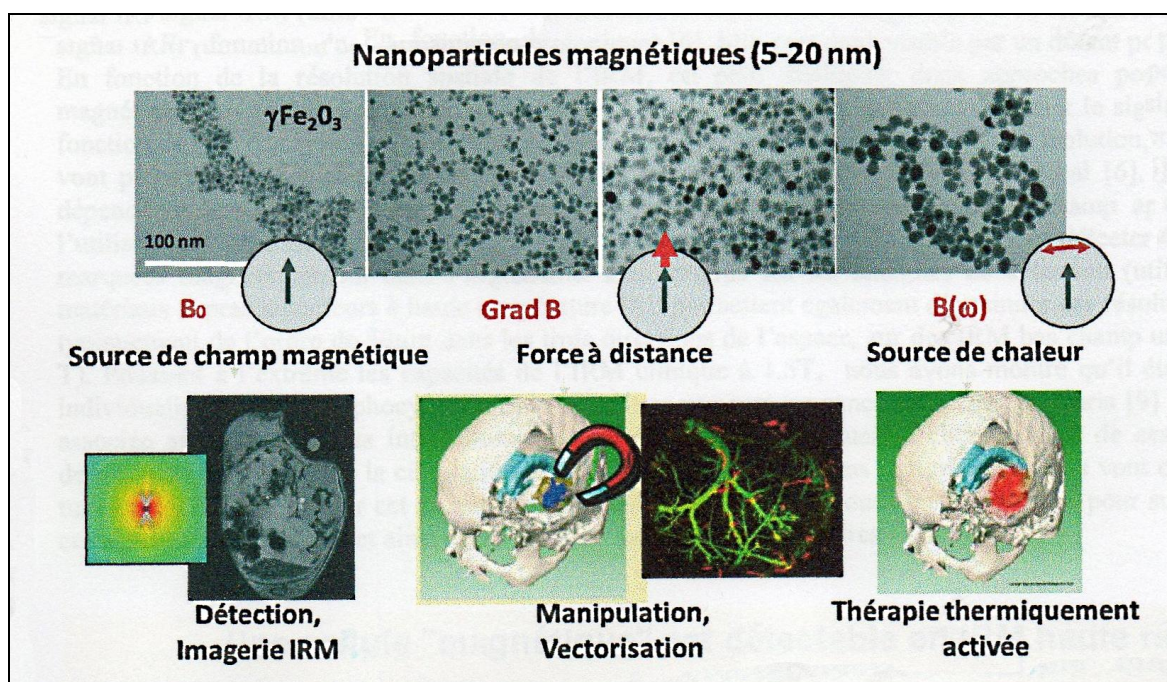


Figure 2. Source : Florence Gazeau, Claire Wilhem, UMR 7057 CNRS/Université Paris Diderot, in Actes du JS'12

La figure 2 résume les principaux domaines concernés.

Certains sont purement technologiques, par exemple :

- L'utilisation de particules super paramagnétiques comme agent de contraste en IRM haute résolution. Le mécanisme est assez compliqué, mais il est prometteur pour l'évaluation de certaines thérapies cellulaires.
- L'utilisation de particules comme agents de manipulation, notamment en médecine régénérative, en utilisant les forces magnétiques pour déplacer ou fixer des cellules ou bien optimiser l'organisation cellulaire.

D'autres applications sont plus « curatives », par exemple la stimulation magnétique qui consiste en l'utilisation de nano particules magnétiques pour chauffer une région particulière - par exemple une tumeur - et détruire des cellules par action d'un champ alternatif appliqué de l'extérieur. Cela demande une

optimisation très pointue de la taille des particules. Une autre voie explorée est l'utilisation de particules d'oxyde de fer synthétisées naturellement par les bactéries que l'on a évoquées plus haut. Des essais cliniques sur l'homme sont en cours.

L'énorme développement actuel du marché des nanoparticules biologiques, dont les magnétiques, est une preuve de l'ampleur des travaux de recherche dans ce domaine.

Références.

- <https://dossier.univ-st-etienne.fr/detoucn/www/Enseignements/CMmagnetismeND.pdf>
- Nanoparticules et stimuli magnétiques pour l'imagerie médicale et la thérapie. Florence Gazeau, Claire Wilhem, UMR 7057 CNRS/Université Paris-Diderot, in Actes de JS'12 – CNAM, avril 2012

IMMUNOLOGIE ET CANCER

Modérateur : Guy-André VOISIN, Directeur de Recherche émérite à l'Association Claude Bernard

Franck PAGÈS

Professeur d'Immunologie à l'Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Réponse immunitaire et médecine personnalisée : réalité et perspectives

La définition « centro-cellulaire » du cancer, où le comportement tumoral est dicté par la cellule tumorale et ses altérations génétiques, a progressivement évoluée vers une vision holistique où la tumeur se définit par l'acquisition de caractéristiques

comportementales en relation avec son microenvironnement. Il a été démontré que la réaction immunitaire présente dans le microenvironnement tumoral est déterminante pour l'évolution clinique des patients atteints de cancer.

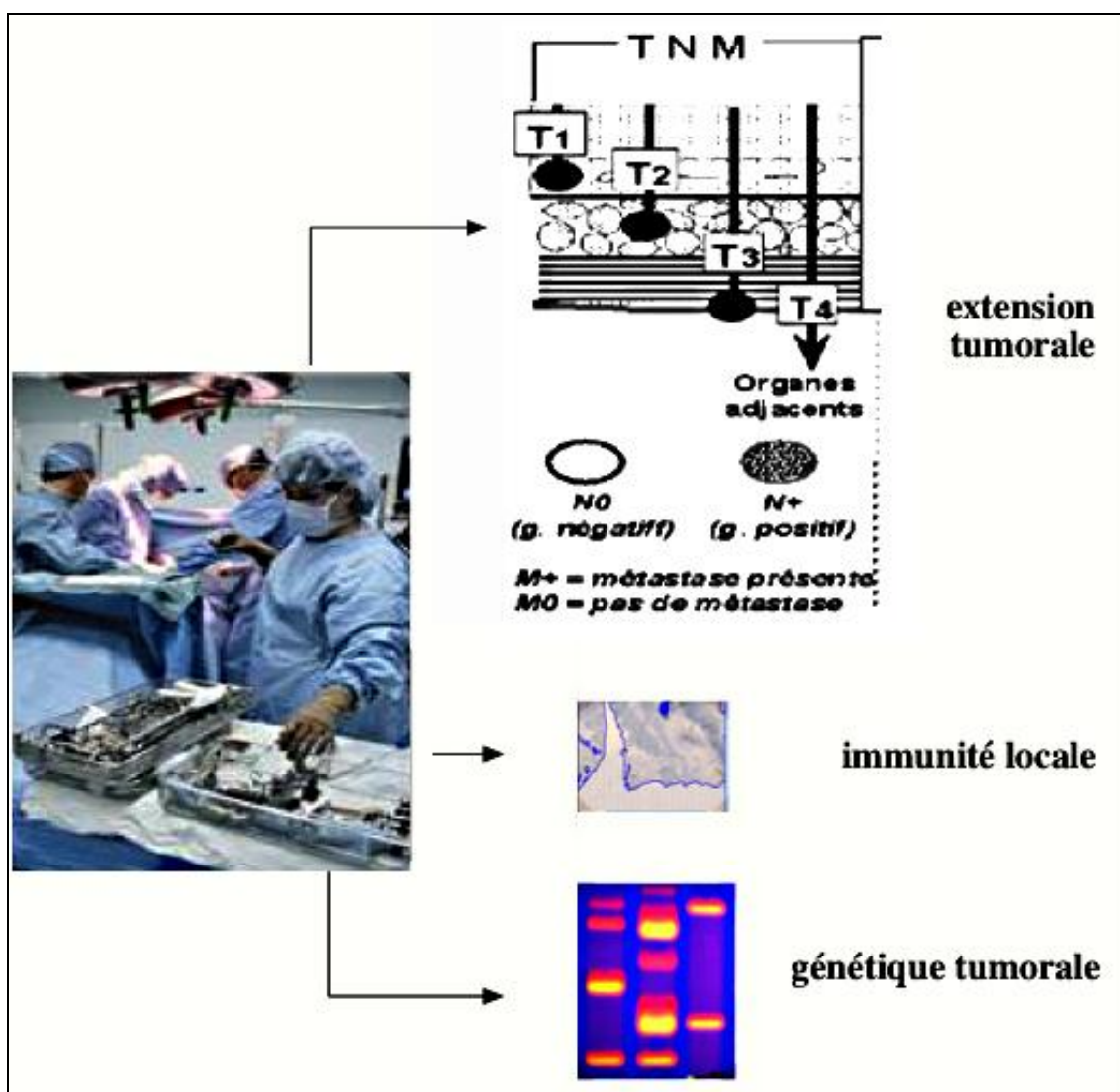


Figure : Médecine personnalisée et appréciation pronostique des cancers. L'évaluation de la gravité des cancers, essentiellement focalisée sur l'extension de la tumeur dans l'organisme, pourrait s'enrichir de données génétiques de la tumeur et de données sur la qualité de la réaction immunitaire locale, afin de mieux anticiper l'évolution tumorale et la réponse aux traitements institués.

Ces données éclairent d'un jour nouveau la compréhension de l'évolution des cancers, l'évaluation

pronostique des patients et la prise en charge thérapeutique. Ainsi pourrait se dessiner un nouveau

concept de médecine personnalisée, associant des critères intrinsèques à la tumeur à des critères immunitaires du microenvironnement tumoral qui témoignent des capacités défensives potentielles du sujet.

Le paradigme centro-cellulaire du cancer

Les différents concepts biologiques qui ont dominé le XX^{ème} siècle ont amené à percevoir le cancer comme la maladie d'une cellule par atteinte de son ADN. Au terme d'un processus multi-étapes d'acquisition de mutations aléatoires successives, des clones cellulaires agressifs sont sélectionnés faisant émerger un phénotype tumoral. La cellule cancéreuse acquiert une autonomie et se déconnecte de son microenvironnement. La conséquence clinique attendue est que les altérations génétiques doivent accompagner la progression tumorale et dicter l'évolution clinique des patients. L'avènement de méthodes de séquençage à haut débit a progressivement mis en évidence les limites de ce paradigme « centro-cellulaire ».

La diversité et le nombre d'altérations génomiques observées dans les cellules cancéreuses empêchent toute vision structurante du cancer et aucun gène ni signature génomique n'a permis à ce jour d'améliorer de façon drastique la perception de la gravité de la pathologie. La classification histopronostique « TNM » dont les fondements datent de plus de 80 ans, reste le standard pronostic. Cette classification repose sur l'analyse de l'extension tumorale locale, dans les ganglions drainants et les organes distants (voir la figure ci-dessus).

À titre d'exemple, la recherche d'une instabilité microsatellitaire (tumeurs MSI+) est le seul paramètre génétique réalisé en pratique clinique en association avec le stade TNM pour apprécier le pronostic des patients présentant une tumeur colorectale. Cependant, ces tumeurs MSI+ ne représentent que 15% des cancers coliques et moins de 3% des cancers rectaux.

Intégration du microenvironnement tumoral et concept d'immunosurveillance

Ces observations ont amené la communauté scientifique à reconsidérer le cancer avec une vision holistique où la tumeur se définit non plus par ses modifications génomiques mais par l'acquisition de caractéristiques comportementales secondaires à ces modifications. La tumeur établit un dialogue avec le microenvironnement tumoral, qui est un acteur à part entière dans la survenue et l'évolution du cancer. Le microenvironnement se compose d'un ensemble de cellules : vasculaires, neuro-endocrines, stromales, épithéliales et immunitaires.

La composante immunitaire est polymorphe et variable de patient à patient, composée de cellules de l'immunité innée (macrophages, polynucléaires, cellules « natural

killer », cellules dendritiques) et de cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes B et lymphocytes T). La présence au site tumoral de cellules immunitaires pourrait témoigner de l'existence d'une réponse de l'hôte vis à vis de sa tumeur. Le concept d'immunosurveillance, énoncé en 1957 et constituant le fondement de l'immuno-oncologie, stipule que le système immunitaire (*e.g.*, les lymphocytes) a la capacité de reconnaître et de détruire des cellules anormales en voie de cancérisation.

Ce concept longtemps controversé a été validé il y a une dizaine d'années par l'étude de souris déficientes pour des gènes immunitaires. Cette notion de surveillance immunitaire a été depuis intégrée dans un schéma plus global (« immunoediting ») où la réponse immunitaire anti-tumorale élimine dans un premier temps des cellules tumorales, créant une pression de sélection aboutissant à un état d'équilibre puis à l'émergence de variants d'échappement résistants à l'attaque immune. Ces données modifient profondément la compréhension de l'évolution des cancers, l'évaluation pronostique des patients et la prise en charge thérapeutique. Ainsi, pourrait se dessiner un nouveau concept de médecine personnalisée associant des critères intrinsèques à la tumeur à des critères immunitaires du microenvironnement tumoral qui témoignent des capacités défensives potentielles du sujet.

Immunité et cancer chez l'Homme

Chez l'Homme, un faisceau d'arguments cliniques atteste de l'existence d'une réaction immunitaire naturelle contre le cancer et de son impact bénéfique dans le contrôle du processus tumoral (Fridman, 2012). Ces données ont été obtenues grâce à l'amélioration de nos connaissances sur la diversité phénotypique et fonctionnelle des sous-populations lymphocytaires et à l'émergence de nouvelles technologies facilitant l'étude de ces populations *in situ* au site tumoral. Nous avons montré que la densité intra-tumorale en lymphocytes T (CD3+), en lymphocytes T mémoires (CD45RO+) et cytotoxiques (CD8+) était fortement associée au pronostic des patients présentant un cancer colorectal (Pagès, 2005).

Ce critère immunitaire était un meilleur prédicteur de la survie et de la survie sans récurrence que les données histopronostiques d'extension tumorale. Une plateforme d'analyse de la composante immunitaire intratumorale a été créée à l'Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, afin de réaliser le transfert clinique de cette exploration immunitaire. Un test appelé « Immunoscore » a été développé par notre équipe pour quantifier la composante immunitaire (CD3+ et CD8+) des cancers (Galon J, 2014). Une large étude rétrospective internationale (15 pays ; 9 000 cancers

analysés) sous l'égide de la Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) se déroule actuellement afin de valider la performance pronostique de l'immunoscore pour des patients atteints de cancer colique. De plus, nous menons actuellement une étude nationale prospective multicentrique (PHRC national) pour valider la performance pronostique et la faisabilité en pratique clinique de l'immunoscore.

Ainsi, l'utilisation en pratique clinique de l'immunoscore pourrait améliorer l'appréciation pronostique et la prise en charge thérapeutique des patients. En outre, ce critère immunitaire pourrait permettre de prédire la réponse à certaines thérapies anti-tumorales, en particulier des immunothérapies.

Conclusion

Dans l'équilibre entre l'invasion de la tumeur et nos systèmes de défense, le rôle joué par la réaction immunitaire adaptative au site de la tumeur pourrait être

déterminant pour l'évolution clinique des patients présentant un cancer. Une forte densité en lymphocytes T cytotoxiques et mémoires au sein de la tumeur et son front d'invasion fournit un marqueur pronostic de première importance pour l'ensemble des tumeurs solides. Ces données éclairent d'un jour nouveau la compréhension de l'évolution des cancers, l'évaluation pronostique des patients et leur prise en charge, tant pour le suivi que pour les indications thérapeutiques.

Références

- Fridman WH et al. 2012. The immune contexture in human tumors : impact on clinical outcome. Nat Rev Cancer, 12 : 298-306.
- Pagès F et al. 2005. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. N Engl J Med, 353 : 2654-2666.
- Galon J et al. 2014. Towards the introduction of the Immunoscore in the classification of malignant tumors. J Pathol, 232(2) :199-209.

Éric TARTOUR

Professeur d'Immunologie et Chef de Service à l'Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Immunothérapie du cancer : succès récents et perspectives

L'immunothérapie des cancers : un concept ancien

Combattre le cancer en stimulant le système immunitaire du patient (immunothérapie) pour lutter contre sa tumeur est une idée assez ancienne. Ainsi, à partir de notions empiriques ou plus documentées, il a été suggéré que la stimulation du système immunitaire par une infection pouvait protéger contre le développement de cancers. Dans l'Égypte antique, certains médecins recommandaient l'application d'un cataplasme sur la tumeur, suivie d'une incision de celle-ci, ce qui devait conduire à une infection de la tumeur.

À la fin du 19^{ème} siècle, un chirurgien, William Coley, avait observé la régression de sarcome après surinfection de celui-ci par un streptocoque pathogène responsable d'érésipèle. À partir de ces données, il avait traité des patients atteints de sarcomes avec des lysats bactériens (Coley's Toxin) et rapporté des réponses cliniques objectives. Plus d'un siècle après ces travaux pionniers, il a été démontré que l'administration intra vésicale de BCG (composé de mycobactéries vivantes atténuées) chez des patients atteints de tumeurs de la vessie était efficace pour diminuer la fréquence des récidives.

L'administration d'IFN α recombinant, une cytokine produite normalement de façon endogène par la cellule

infectée par un virus, a également démontré une efficacité clinique chez des patients atteints de lymphomes, de sarcome de Kaposi, de cancer du rein et de mélanome. Néanmoins, jusqu'à un passé récent, cette approche thérapeutique est restée marginale dans l'arsenal thérapeutique proposé aux patients atteints de cancer

Le système immunitaire reconnaît la cellule tumorale et contrôle sa prolifération

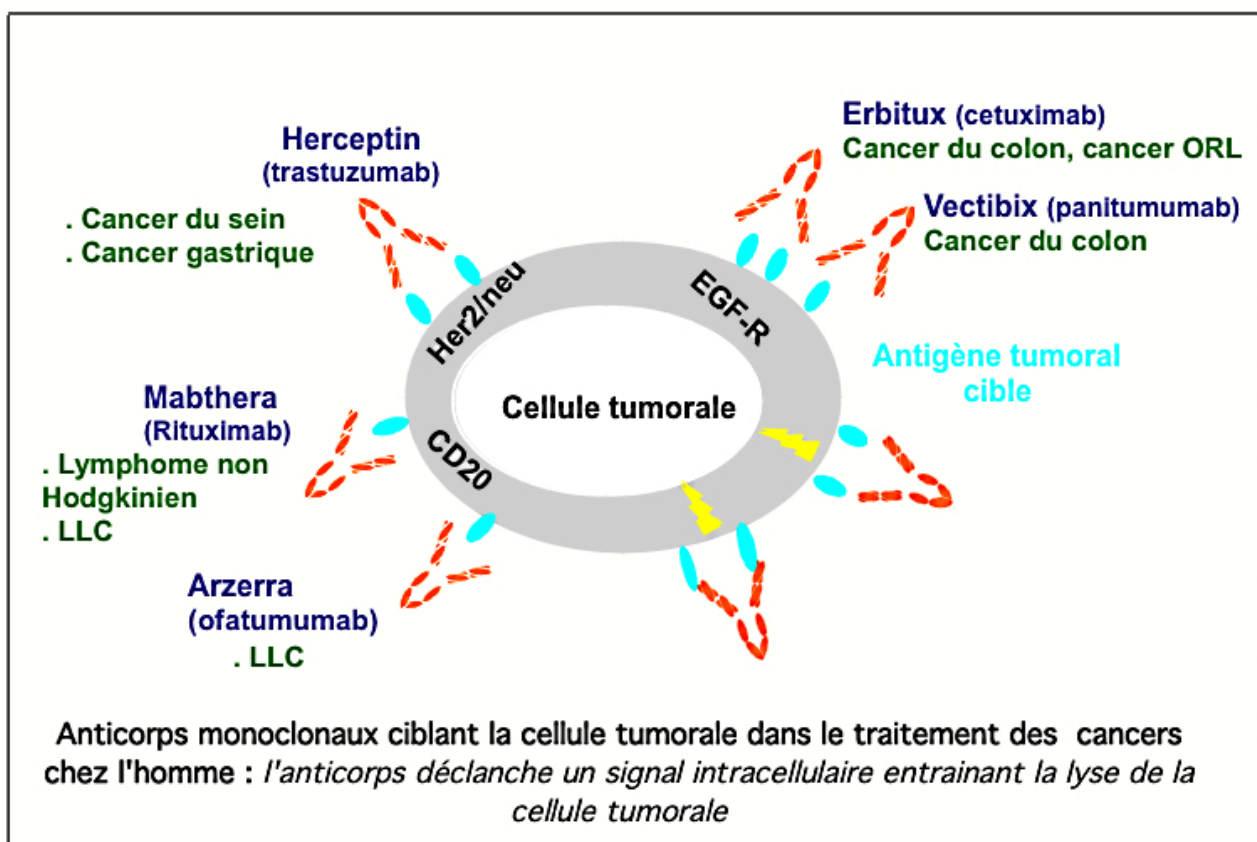
Ce possible contrôle de la tumeur par le système immunitaire se heurtait à différentes questions scientifiques qui n'ont été résolues en partie qu'au cours des 20 dernières années. Ainsi, ce n'est qu'en 1991 que le groupe de T. Boon a démontré que des molécules associées aux tumeurs (antigènes tumoraux) pouvaient être reconnues par des cellules du système immunitaire appelées lymphocytes T. Des anticorps produits par d'autres types de lymphocytes de type B pouvaient également se lier à des molécules exprimées par la tumeur. Parallèlement à ces travaux, le groupe de R. Schreiber a montré que des souris déficientes en différents composants du système immunitaire présentaient une fréquence accrue de tumeurs après administration d'un carcinogène chimique et développaient également plus de tumeurs spontanées que des souris ayant un système immunitaire normal.

Immunothérapie « passive » par administration d'anticorps ou de lymphocytes T

Avec l'identification d'antigènes tumoraux, des anticorps thérapeutiques dirigés contre ces molécules membranaires préférentiellement exprimées par la tumeur ont été développés. Ainsi des anticorps contre Her2/neu (trastuzumab : Herceptine®), CD20 (rituximab : Mabthéra®), le récepteur de l'EGF (cétuximab : Erbitux®) ont démontré leur efficacité et sont prescrits dans un nombre de plus en plus important de tumeurs (cancers du sein, lymphomes, tumeurs du côlon, cancers du rein, tumeurs de la sphère otorhinolaryngée, cancers du poumon). Même si ces anticorps sont dirigés contre des antigènes exprimés par la cellule tumorale, leur efficacité dépend aussi de leur

capacité à recruter des effecteurs immunologiques (macrophages, cellules « natural killer »), ce qui remet partiellement en cause ce rôle « passif » et cytotoxique direct de l'anticorps sur la cellule tumorale.

En parallèle au succès de ces anticorps thérapeutiques, le groupe de S. Rosenberg a amplifié *in vitro* des lymphocytes T anti-tumoraux de patients atteints de cancers et a montré que leur administration pouvait entraîner des réponses cliniques. Cette stratégie thérapeutique s'est affinée via la modification de ces lymphocytes T qui ont été transduits pour exprimer des anticorps de spécificité bien déterminée. Le groupe de C. June a montré récemment que l'administration de ces lymphocytes T modifiés entraînaient des réponses cliniques chez des patients atteints de leucémies.



Immunothérapie « active »

L'immunothérapie active vise à stimuler directement le système immunitaire du patient pour induire des anticorps ou des lymphocytes T-CD8 cytotoxiques. Les immunothérapeutes ont d'abord utilisé des antigènes tumoraux sous différents formats (peptides, protéines, acides nucléiques, vectorisation par des virus recombinants...) pour induire des réponses immunitaires anti-tumorales.

Nous avons développé au laboratoire un vecteur reposant sur la sous-unité B non toxique de la toxine de *Shigella dysenteriae* qui cible les antigènes couplés à cette toxine vers les cellules dendritiques permettant une

très bonne induction de lymphocytes T-CD8 cytotoxiques capables de contrôler la croissance tumorale dans des modèles précliniques. Néanmoins, sur le plan clinique, ces premiers vaccins anti-tumoraux n'ont pas été très efficaces en dehors d'un essai clinique publié en 2010 par la société Dendreon. Dans cet essai, des patients atteints de cancer de la prostate ont été traités avec un vaccin (sipuleucel) composé de l'antigène PAP (phosphatase acide prostatique) fusionné à un immunostimulant (GM-CSF) préalablement mis en contact avec des cellules du sang des patients. Trois ans après l'administration du vaccin, 33% des patients étaient encore en vie alors que seuls 15% des patients

n'ayant pas reçu le vaccin étaient encore vivants. Ce vaccin (Provenge*) est aujourd'hui commercialisé.

Au cours de ces dernières années, un nouveau mécanisme d'échappement tumoral a été mis en évidence. Ainsi, après l'activation d'un lymphocyte T (LT), des mécanismes de régulation négatifs de cette activation sont mis en place reposant sur l'augmentation d'expression de molécules de co-stimulation inhibitrices. Ces molécules secondairement induites sur les LT vont, après interaction avec leurs ligands souvent exprimés par les cellules tumorales, inhiber différentes fonctions lymphocytaires T. Des essais cliniques récents ont montré que l'administration d'anticorps dirigés contre ces molécules ou leurs ligands permettaient de lever cet état d'anergie avec des résultats cliniques spectaculaires. Ainsi un traitement immunomodulateur par l'anticorps anti-CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen), ou ipilimumab, a démontré son efficacité chez des patients atteints de mélanomes métastatiques.

L'administration d'un anticorps anti-CTLA-4 associé à la chimiothérapie de référence augmente la survie des patients à 20,8% à 3 ans alors que seuls 12,2% des patients ne recevant que la chimiothérapie étaient vivants à cette même date. Cet anticorps est aujourd'hui commercialisé. D'autres anticorps bloquant la molécule PD-1 ou son ligand PDL-1 ont également entraîné des réponses cliniques objectives chez 18 à 30% de patients atteints de mélanomes métastatiques, de cancer du rein et de cancer du poumon. De façon intéressante, les réponses cliniques observées sont souvent persistantes. Ces molécules levant un frein physiologique à

l'activation des LT, des effets secondaires de type auto immun ont été observés lors de l'emploi de ces molécules, de façon plus marquée avec l'anti-CTLA-4 qu'avec le blocage de l'axe PD-1-PDL1.

Différents essais cliniques de phase III sont en cours pour confirmer ces données préliminaires très encourageantes.

Conclusion et perspectives

Ces derniers résultats cliniques obtenus avec les immunomodulateurs ont replacé l'immunothérapie comme une approche importante en cancérologie et étendu ses indications aux tumeurs du poumon et aux tumeurs de la prostate qui, contrairement au mélanome et au cancer du rein, n'étaient pas considérées comme des tumeurs « immunogéniques ». Il est également établi que ces approches d'immunothérapie ne sont efficaces que sur un sous groupe de patients atteints de cancers. À l'ère de la médecine personnalisée et en raison du coût élevé de ces nouveaux traitements immunomodulateurs, des efforts importants sont menés pour identifier des bio-marqueurs permettant de prédire la réponse à ces traitements et de mieux sélectionner les patients pouvant en bénéficier.

Références

- Tartour, E., F. Sandoval, J.Y. Bonnefoy, and W.H. Fridman. 2011. [Cancer immunotherapy : recent breakthroughs and perspectives]. Med Sci (Paris) 27 : 833-841
- Badoual et al. 2013. Med Sci
- Tartour et Zitvogel. 2013. Lancet Resp Med

13 mai 2014, Institut Pasteur (en partenariat avec l'AFAS)

QU'EST-CE QUE LA DOULEUR ?

Modératrice : Rodica RAVIER, Directrice de Recherche honoraire au CNRS

Bernard CALVINO

Professeur honoraire de Physiologie, Laboratoire de Neurologie (UMR ESPCI-CNRS 7637), Paris

Selon la définition élaborée par l'International Association for the Study of Pain (IASP), la douleur est une « Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire réel ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage ». La complexité de cette définition rend compte de la complexité de la notion de douleur. En fait, il n'y a pas UNE douleur, mais DES douleurs, selon la nature du mécanisme. On distingue en effet trois mécanismes possibles : une lésion périphérique (coupure, brûlure, fracture...); une lésion du système nerveux ; ou une douleur en absence de toute cause objective (douleur idiopathique). La durée d'évolution

de la douleur est aussi fondamentale et l'on distingue une douleur aiguë, douleur de courte durée (post chirurgicale, post-lésionnelle...), d'une douleur chronique (douleur qui excède 3 à 6 mois).

DEFINITION DE LA DOULEUR

(International Association for the Study of Pain, I.A.S.P.)

Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire réel ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage.

Distinguer :

- **nociception** (nocere= nuire) : stimulus sensoriel de haute intensité
- **douleur** : perception, émotion, cognition

La douleur est une expérience s'articulant autour de quatre composantes fondamentales : (i) sensori-discriminative ; (ii) affective et émotionnelle ; (iii) cognitive ; (iv) comportementale.

Des perturbations peuvent être à l'origine du prolongement dans le temps du processus à l'origine de la douleur aiguë conduisant au développement d'une douleur chronique parfois sans cause organique, qui laisse le plus souvent le thérapeute désarmé et pour laquelle l'état de la recherche n'apporte que des réponses très partielles. La douleur perd alors sa signification de signal d'alarme pour évoluer vers un véritable syndrome chronique dont les effets délétères sont le plus souvent handicapants. Les douleurs chroniques peuvent être en rapport avec deux principales causes. On distingue principalement les douleurs par excès de nociception (qui tiennent essentiellement du domaine de la rhumatologie : inflammation, lésion...) et les douleurs neuropathiques (qui tiennent du domaine de la neurologie : neuropathies périphériques consécutives à des lésions de nerfs sensoriels périphériques ou neuropathies centrales consécutives à des lésions de structures relais du système nerveux central). On rencontre également des douleurs mixtes, à la fois douleurs par excès de nociception et douleurs neuropathiques, principalement dans le cas des douleurs cancéreuses. La douleur chronique peut s'aggraver d'un syndrome dépressif qui nécessitera une prise en charge globale.

Le rôle du temps est fondamental dans le passage de la douleur aiguë à la douleur chronique. Lorsqu'elle se prolonge dans le temps, la douleur devient chronique mais une douleur chronique n'est pas une douleur aiguë qui se prolonge dans le temps, car le prolongement dans le temps de ce qui est à l'origine de la douleur va générer d'un point de vue physiopathologique une sensibilisation périphérique (modification des propriétés des terminaisons nerveuses périphériques des nocicepteurs, conduisant à un abaissement de leur seuil de réponse) et une sensibilisation centrale (modification des propriétés synaptiques des neurones associés au réseau de la douleur), qui vont modifier profondément l'activité des systèmes physiologiques de la douleur décrits ci-dessus. Cette sensibilisation centrale s'exprimerait en grande partie au niveau du premier relais d'intégration de l'information nociceptive, les neurones nociceptifs de la corne postérieure de la moelle épinière. Cette double sensibilisation provient d'une propriété fondamentale du système nerveux : la neuroplasticité, qui est à la fois synaptique et cellulaire.

Cette vision extrêmement schématique des relations entre les structures impliquées dans la physiopathologie de la douleur ne rend compte que très partiellement des relations complexes entre nociception et douleur, c'est à dire entre physiologie et psychologie. La douleur est une sensation dont la perception peut être modulée en fonction de la situation psychologique de l'individu, mais aussi en fonction de l'environnement dans lequel il se situe, au sens le plus large du terme (affectif, socio-culturel, ethnologique, religieux...). Cette modulation résulte de la mise en jeu de contrôles inhibiteurs sous-tendus par des réseaux de neurones soit segmentaires spinaux, soit associés à des voies descendantes issues du tronc cérébral.

En conclusion, la douleur résulte de l'expérience subjective d'une sensation émotive déplaisante, considérée comme résultant de processus adaptatifs tant nerveux que chimiques au sein de réseaux de neurones situés à différents niveaux du système nerveux central, dont les activités peuvent augmenter ou diminuer en fonction des caractéristiques du stimulus, de l'état du sujet et du contexte dans lequel ce stimulus est appliqué. Dans ce contexte, il est important de souligner la difficulté à laquelle on est confronté lorsque l'on tente de caractériser précisément la douleur, principalement du fait de la dimension affective de la douleur.

Le contrôle central de la douleur est un problème qui va bien au delà de la mise en jeu de réseaux de neurones par des voies descendantes et/ou ascendantes, segmentaires et/ou d'origine supra-spinales. Le rôle possible de différentes aires du cortex (mais lesquelles ?) dans la genèse de contrôles inhibiteurs de la douleur est très certainement sous-estimé. Mais toute la complexité du problème vient du fait que la douleur chronique, qui est celle qui intéresse principalement le clinicien du fait de la difficulté de sa prise en charge, remet considérablement en question les cheminements synaptiques au sein de ces réseaux de neurones. Cette remise en question résulte de la neuroplasticité du système nerveux central mise en jeu dans ces situations pathologiques douloureuses chroniques par le prolongement dans le temps des stimulations à l'origine de ces douleurs.

Références

- *Apprivoiser la douleur*. B. Calvino (Le Pommier, 2004)
- *Qu'est-ce qu'un neurone ?* B. Calvino (Le Pommier, 2006)

PROCHAINES MANIFESTATIONS

En plus des manifestations décrites dans les annonces ci-dessous, il est prévu, **mardi 4 novembre 2014, une visite de Sciences-Po Paris** et, le **mardi 25 novembre 2014, une conférence-débat sur le Cerveau** avec Jean-Pierre Henry.

CHERCHEURS  **TOUJOURS**

ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

soutenue par le CNRS et l'INSERM
29 rue Wilhem, 75016 Paris (chercheurs.toujours@inserm.fr, http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr)

L'association organise une conférence-débat sur

TEMPS ET CAUSALITÉ

*L'Influence du Futur sur le Présent
Synchronicité et Temps*

avec

Philippe GUILLEMANT

Ingénieur de l'École Centrale

Ingénieur de Recherche au CNRS

Polytech'Marseille, UMR 6595 CNRS-Université de Provence

et

François MARTIN

Ancien Élève de l'École Normale Supérieure

Chargé de Recherche honoraire au CNRS

Laboratoire Physique Théorique et Hautes Énergies, CNRS-Université Paris 6

Introduction sur

Le Temps en Biologie

par **Jean-François HOUSSAIS**

Directeur de Recherche honoraire au CNRS, organisateur

Jeudi 9 octobre 2014 à 14 h 30

Amphithéâtre Marie Curie

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

Entrée libre

CHERCHEURS  **TOUJOURS**

ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

soutenue par le CNRS et l'INSERM

29 rue Wilhem, 75016 Paris (chercheurs.toujours@inserm.fr, http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr)

L'association organise

en partenariat avec l'AFAS, Association Française pour l'Avancement des Sciences,
une

VISITE COMMENTÉE DES RÉSERVES DU CNAM (Conservatoire National des Arts et Métiers)

"une des plus riches collections au monde de l'histoire des sciences et techniques"

Mardi 14 octobre 2014 à 15 h

Annexe du CNAM à La Plaine Saint-Denis

(RER B, La Plaine - Stade de France)

Visite gratuite, réservée aux adhérents des deux associations

Nombre de places limité :

**inscription préalable obligatoire auprès de
Marie-Françoise Merck (mfmerck@gmail.com, 01 45 80 41 79)**

Les inscriptions seront traitées dans l'ordre d'arrivée et
les personnes retenues seront avisées du détail du rendez-vous

CHERCHEURS  **TOUJOURS**

ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

soutenue par le CNRS et l'INSERM

29 rue Wilhem, 75016 Paris (chercheurs.toujours@inserm.fr, http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr)

L'association vous invite à participer à son premier

"ATELIER"

(discussion libre entre adhérents)

autour du thème

**LA RECHERCHE :
MÉTIER ET/OU VOCATION,
PEUT ON S'EN DÉTACHER ?**

Mardi 30 septembre 2014 à 14 h 30

au siège de l'association :

29 rue Wilhem, 75016 PARIS

(Métro Église d'Auteuil, sortie en queue du train ; bus 22, 62, 72)

Inscription auprès de :

Rodica Ravier (rodica.ravier@orange.fr, 01 47 07 49 95)

ou

Françoise Sainteny (fsainteny@gmail.com, 06 09 79 09 76)



CHERCHEURS TOUJOURS
ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

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

29 rue Wilhem, 75016 Paris (chercheurs.toujours@inserm.fr ; http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr)