



Le muriqui, fascinant singe hippie

Des muriquis du Nord, dans la forêt atlantique brésilienne. MARK MOFFETT/MINDEN PICTURES/GETTY IMAGES

Cette espèce brésilienne, dont ne subsistent qu'un millier d'individus, intrigue les chercheurs : ce singe à la queue interminable résiste à la fièvre jaune, fait l'amour frénétiquement, pas la guerre, et dispose de la grammaire la plus élaborée du monde animal

NATHANIEL HERZBERG
MADISON (ÉTATS-UNIS) - envoyé spécial

Karen Strier n'oubliera jamais ce 20 janvier, lorsqu'elle est retournée dans la réserve fédérale Feliciano Miguel Abdala, au Brésil. La primatologue américaine venait de s'accorder quelques mois d'absence, loin de ces 1 000 hectares de forêt qu'elle scrute inlassablement depuis plus de trente ans. « Au premier pas, j'ai compris. Ce silence... Je n'avais jamais entendu ça. D'habitude,

les hurleurs... hurlent. Il y avait aussi cette odeur diffuse d'animaux en décomposition. Et surtout ce sentiment de vide. L'énergie de la forêt, cette vibration qui vous saisit dès que vous y mettez les pieds, avait disparu. C'était comme si on entrait dans un cimetière », raconte Karen Strier.

La fièvre jaune venait de frapper la région de Caratinga, dans l'Etat du Minas Gerais, au centre du pays. Les jours suivants, la professeure d'anthropologie de l'université du Wisconsin-Madison et ses collègues brésiliens ont tenté de faire les comptes. « Les singes capucins ont vu leur population affectée, mais on ne sait pas dans quelle mesure, insiste Sergio Lucena Mendes, professeur de zoologie à l'université fédérale d'Espirito Santo. Les ouistitis à tête jaune, on n'a pas encore pu vérifier, mais on sait qu'ils sont sensibles à la maladie. »

Quant aux singes hurleurs bruns, sur les centaines répertoriées dans les dix kilomètres carrés de la réserve, il n'en resterait que quelques dizaines. « 80 % à 90 % d'entre eux ont été décimés par le virus de la fièvre jaune, précise Karen Strier. Nous avons retrouvé quelques carcasses au sol. Mais la plupart d'entre elles soit se trouvent dans les arbres, soit ont déjà été dévorées par des charognards. »

Une hécatombe, insistent les autorités internationales. En quelques semaines, plus de 4 000 singes,

essentiellement des hurleurs, auraient été décimés. « La situation est d'autant plus tragique qu'elle frappe une région – la forêt atlantique brésilienne – qui a perdu 90 % de sa surface et constitue une priorité mondiale pour la diversité, souligne Russell Mittermeier, directeur du groupe primates à l'Union internationale pour la conservation de la nature (UICN). Le hurleur brun était déjà une des vingt-cinq espèces de singes les plus menacées du monde. Cette épidémie pourrait le conduire à la limite de l'extinction. »

Epargnés par le carnage

Une situation exacerbée par la peur qui frappe d'autres primates : les humains. En quelques mois, le virus a tué 240 personnes vivant en lisière de forêt, toutes contaminées par les moustiques qui véhiculent la maladie. « Les populations locales se retournent contre les singes, qu'ils suspectent d'être les réservoirs de l'épidémie », regrette le primatologue Russell Mittermeier.

Ce 20 janvier, pourtant, un autre sentiment a vite pris le dessus chez Karen Strier : « Un immense soulagement », confesse-t-elle. Les muriquis, sans doute les singes le plus en péril du continent, avaient échappé au carnage.

→ LIRE LA SUITE PAGES 4-5

« Homo naledi », spéléologue préhistorique

Que faisait donc ce petit homininé vieux de plus de 200 000 ans dans les boyaux labyrinthiques des grottes « Rising Star », en Afrique du Sud ?

LIRE PAGE 2



Portrait Gihan Kamel, la physique pour la paix

L'Égyptienne consacre sa vie à Sesame, un synchrotron qui est autant un instrument scientifique qu'un pont entre les peuples.

LIRE PAGE 8



Le Sahara, nourrice de la Méditerranée

Les poussières venues du désert alimentent la chaîne alimentaire marine. Un phénomène que va étudier l'équipage du « Pourquoi-Pas ? » au cours d'une mission océanographique qui vise à anticiper l'effet du réchauffement climatique sur l'apport de ces nutriments.

LIRE PAGE 3

CARTE
BLANCHELe passé, continent
à explorer

À u XIX^e siècle, la plupart des gens pensaient que l'humanité ne connaîtrait jamais le passé, que l'on imaginait d'ailleurs très court, comme l'enseignait la Genèse. Aujourd'hui, plusieurs approches extrêmement novatrices, qui reposent en particulier sur le séquençage de l'ADN ou l'astrophysique, nous renseignent sur notre lointaine histoire.

Le séquençage de l'ADN ne se limite pas aux êtres vivants. Il est désormais possible de séquencer les chromosomes d'individus morts depuis bien longtemps, et donc des espèces disparues. L'ADN se conserve en effet dans les squelettes près d'un million d'années, à condition que l'environnement ne soit pas trop chaud et humide ; les généticiens peuvent dès lors reconstituer la totalité d'un génome.

Cette « paléogénétique » renseigne sur les espèces d'hommes qui ont disparu : Neandertal (qui s'est éteint il y a moins de trente mille ans) et l'homme de Denisova (qui existait en Sibérie il y a probablement 40 000 ans) ont été séquencés avec succès alors même que cette dernière espèce nous était connue uniquement par un fragment de phalange et deux molaires ! On saura peut-être aussi lire le génome de l'homme de Flores en Indonésie (son séquençage a échoué jusqu'à présent tant l'ADN a été abîmé par le climat tropical) et celui de l'homme de Naledi, en Afrique australe.

La comparaison des génomes de Neandertal, de Denisova et de l'homme moderne éclaire d'un jour nouveau notre histoire. Certains humains (notamment les Mélanésiens modernes) ont hérité de quelques pourcentages d'ADN de Denisova lors du passage de leurs ancêtres en Asie. De même, il y a eu un métissage des Eurasiens avec Neandertal, lors de la sortie d'*Homo sapiens* d'Afrique, il y a environ soixante-quinze mille ans. Autrement dit, certains groupes d'hommes vivant aujourd'hui sur Terre sont issus de mélanges postérieurs à la sortie d'Afrique d'hommes modernes et d'hommes archaïques. Grâce au séquençage des ossements, il est probable que nous découvrirons de nombreux autres mélanges, peut-être même avec des hommes encore plus archaïques, comme *Homo erectus*.

Faire parler la poussière

Les généticiens vont encore plus loin : ils peuvent désormais séquencer nos ancêtres même en absence d'ossements, à partir de la poussière découverte dans les grottes, comme les policiers scientifiques analysent les traces d'ADN sur les scènes de crime. La connaissance de notre arbre généalogique en sera considérablement améliorée.

Appliqué à la virologie, le séquençage révolutionne aussi notre vision de l'origine de la vie. Depuis 2003 et la découverte de Mimivirus par la fantastique équipe des professeurs Jean-Michel Claverie et Didier Raoult à Marseille, plusieurs virus géants ont pu être séquencés. Les scientifiques ont découvert une richesse génétique extraordinaire, avec des milliers de gènes inconnus dans le reste du règne du vivant. Leur analyse ouvre une fenêtre sur l'apparition de la vie sur terre avant même LUCA (Last Universal Common Ancestor), l'ancêtre commun à tous les êtres vivants sur Terre, de la bactérie à l'homme, en passant par l'horsetia ou le crocodile.

De la même façon, la production et la détection de bosons de Higgs au CERN permettent de comprendre les événements astrophysiques survenus un dix-milliardième de seconde après le Big Bang, lors de l'apparition de la masse des particules primordiales. Ces révolutions génétiques et physiques permettent de remonter toujours plus loin dans l'histoire de la vie et de l'univers. Le passé est un des derniers continents à explorer et c'est l'un des plus passionnants. Dans ces trois exemples, des montagnes de données doivent être analysées : l'intelligence artificielle nous permet aussi de lire à livre ouvert dans notre passé. ■

Laurent Alexandre
Chirurgien urologue,
président de DNAVision
l.alexandre@dnavigation.be
PHOTO: JEAN CHISCANO

Revoir la pharmacovigilance française

TRIBUNE - Pour l'hépatogastro-entérologue Jean-David Zeitoun, la surveillance « molle » des effets secondaires des médicaments ne suffit pas : il faut s'appuyer sur le big data

Diane 35, Dépakine, essai clinique de Rennes, Docétaxel... Ces affaires qui de loin se ressemblent mais en fait n'ont pas grand-chose à voir, donnent l'impression que quelque chose ne va pas dans la France du médicament. A chaque fois ou presque, les commentateurs ont évoqué un défaut de pharmacovigilance. Le terme est récent mais la pharmacovigilance est née il y a plus de cinquante ans, en réaction à l'un des plus grands désastres de l'histoire de la médecine : la thalidomide. Ce médicament promu pour traiter les nausées chez les femmes enceintes engendra la naissance de 10 000 bébés lourdement handicapés, et la mort in utero de milliers d'autres en Europe.

Le produit ne fut pas commercialisé aux Etats-Unis mais entraîna l'adoption de la loi Kefauver en 1962 par le gouvernement Kennedy. Cette loi conféra à la Food and Drug Administration (FDA) le pouvoir d'exiger des laboratoires qu'ils démontrent l'efficacité de leurs médicaments, ce qu'ils n'étaient pas tenus de faire jusqu'alors. En découla le système de phases d'essais cliniques, qui est une invention américaine. Ainsi le développement des médicaments est strictement normé, un processus au terme duquel les agences réglementaires se prononcent. Les molécules sont autorisées s'il existe des preuves substantielles que leurs effets positifs l'emportent sur les effets négatifs et sur l'incertitude. Ce système de phases, long et coûteux pour les industriels, s'avère performant pour quantifier les toxicités fréquentes ou majeures.

Mais les essais cliniques n'estiment que les effets moyens des traitements. Or, personne n'est moyen et deux types d'effets secondaires restent mal

connus lors de la mise sur le marché : les effets rares et les effets à long terme. C'est là que la pharmacovigilance intervient, selon une séquence quasi immuable de détection d'un signal puis de validation du signal.

Voilà pour les principes, relativement simples et invariants. C'est après que tout se complique car, premièrement, la détection des signaux est difficile. Elle reposait historiquement sur les notifications spontanées, c'est-à-dire les signalements volontaires de cas. La FDA en reçoit près de 1 000 par jour. Puis les études observationnelles et les essais cliniques sont venus diversifier les sources de signaux (pharmacovigilances de deuxième et troisième génération, respectivement).

Chaque méthode a permis de mettre en évidence des toxicités médicamenteuses notables, mais toutes ont leurs limites et les faux signaux sont fréquents. Deuxièmement, la validation des signaux n'est pas moins délicate. Elle consiste à établir la causalité entre un médicament et un problème clinique. Elle passe par la réalisation d'études cliniques, coûteuses et longues quand elles ne sont pas infaisables.

Aujourd'hui, les espoirs s'orientent vers la pharmacovigilance dite de quatrième génération, celle du big data et des données numériques de masse. Aux Etats-Unis, à la suite du scandale de l'anti-inflammatoire Vioxx (responsable d'infarctus du myocarde - il n'y a pas que la France qui ait des problèmes avec ses médicaments...), un système appelé Sentinel a été mis en place. Il utilise les données de dossiers médicaux électroniques, d'assureurs ou de registres afin de mesurer pratiquement en direct la sécurité des produits. Créé légalement en 2007, il n'est pleinement

LES CHERCHEURS
N'ONT PAS
UN ACCÈS ADÉQUAT
AUX DONNÉES
QUI PERMETTENT
LES ÉVALUATIONS
PHARMACO-
ÉPIDÉMIOLOGIQUES

opérationnel que depuis 2016, ce qui rappelle que tout prend du temps. Mais il a déjà fait ses preuves. Il a permis par exemple de confirmer le risque intestinal lié à l'olmésartan, un antihypertenseur, en écartant un effet de classe. Il a identifié un risque d'occlusion intestinale en rapport avec le vaccin contre le rotavirus, ce qui n'avait pas été détecté par les essais cliniques. Inversement, Sentinel a montré que le risque hémorragique associé au dabigatran, un anti-thrombotique récent, n'était pas supérieur à celui encouru avec les vieux anticoagulants. Le vaccin contre la grippe a pu être innocenté du risque de crises convulsives chez l'enfant.

En France, le rapport Bégaud-Costagliola formulait en février 2013 des propositions concernant l'accès aux données et la diffusion de l'information aux médecins. A peu près aucune préconisation n'a été suivie si tant est que quelqu'un l'ait lu ou compris au ministère de la santé. La formation des étudiants en médecine sur le sujet est lacunaire et l'information aux praticiens en exercice demeure archaïque. Surtout, les chercheurs n'ont pas un accès adéquat aux données qui permettent les évaluations pharmaco-épidémiologiques.

Pourtant, ces données existent, notamment dans le Système national d'information inter-régimes de l'Assurance-maladie et le Programme de médicalisation des systèmes d'information, mais l'accès est complexe et la structuration des bases ne rend pas faciles les analyses nécessaires. Il faudrait aller plus loin en produisant plus de données de qualité en quantité. Au reste, ce type d'initiative s'aligne largement avec l'inéluctable numérisation des données médicales.

Un mouvement en faveur des données est un investissement car les faits insistent et une surveillance molle de la sécurité - ou de l'insécurité - des médicaments est au-dessus de nos moyens. Son coût est au moins triple : humain, économique et politique. Sans l'effort nécessaire, beaucoup d'effets médicamenteux négatifs resteront des histoires non racontées alors que d'autres se révéleront aléatoirement sous la forme de scandales. ■

Jean-David Zeitoun déclare exercer des activités de conseil pour plusieurs industriels et cabinets de conseil en lien avec la pharmacie. Il est conseiller pour des fonds d'investissement et investisseur, à titre personnel, dans plusieurs entreprises de biotechnologie ou de dispositif médical. Il est directeur médical et cofondateur d'Inato, société d'analyse de données dont les laboratoires pharmaceutiques sont des clients.

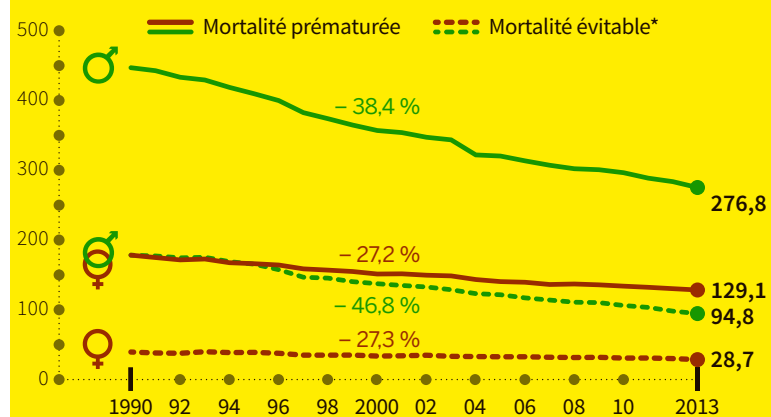
Jean-David Zeitoun est docteur en médecine, hépatogastro-entérologue. Il a publié plusieurs articles de recherche sur la pharmacovigilance en Europe

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

TABAC : LE GRAND ÉGALISATEUR ENTRE LES SEXES

La mortalité prématurée recule plus chez les hommes

TAUX STANDARDISÉS DE MORTALITÉ PRÉMATURÉE (AVANT 65 ANS) ET DE MORTALITÉ ÉVITABLE POUR 100 000 HABITANTS



* La mortalité évitable est liée aux comportements à risques (tabagisme, consommation nocive d'alcool, conduite routière dangereuse...).



567 000 décès enregistrés en France (métropole et outre-mer) en 2013, les cancers et les maladies cardio-vasculaires sont les causes les plus fréquentes (27,6% et 25,1%).



106 400 décès (18,8% du total) étaient des « morts prématurées », survenues avant 65 ans.

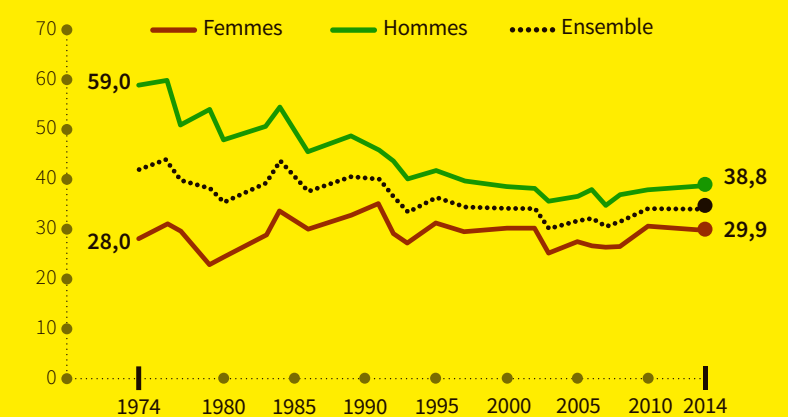


32 000 décès auraient pu être évités en réduisant les comportements à risques (tabagisme, consommation d'alcool, mais aussi conduite routière dangereuse et suicide).

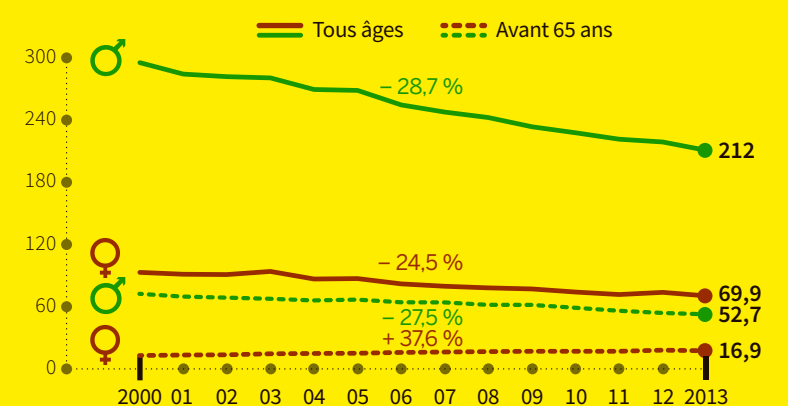
SOURCE : L'ÉTAT DE SANTÉ DE LA POPULATION EN FRANCE, 2017, DREES

La consommation de tabac augmente la mortalité prématurée féminine

PRÉVALENCE DE FUMEURS ACTUELS AU SEIN DE LA POPULATION ADULTE, EN %



TAUX STANDARDISÉS DE MORTALITÉ PAR CANCER DE LA TRACHÉE, DES BRONCHES ET DU POUMON, CARDIOPATHIE ISCHÉMIQUE ET BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE POUR 100 000 HABITANTS



Le rapport sur « L'état de santé de la population » de la Drees et Santé publique France, rendu public le 11 mai, met en évidence l'effet égalisateur du tabac sur les « morts évitables » des deux sexes. Si on observe une baisse « très notable »

de la mortalité depuis plusieurs décennies, et un recul de la mortalité prématurée (avant 65 ans) depuis quinze ans, celle-ci est plus marquée chez les hommes (-22,9%) que chez les femmes (-15,1%). La mortalité liée au tabac, en

repli (-27%) chez les hommes, augmente cependant fortement (+38%) chez les femmes. La mortalité pour bronchopneumopathie chronique obstructive, stable chez l'homme, a presque doublé pour les femmes de moins

de 65 ans entre 2002 et 2014. Même tendance pour le cancer du poumon ou les maladies cardio-vasculaires. En cause, la consommation de tabac qui se rapproche de celle du sexe opposé. ■

PASCALLE SANTI