

# Mieux prévenir les effets indésirables des médicaments

**PHARMACOLOGIE** | Les effets secondaires seraient responsables de 18 000 décès par an. Cherchant à comprendre, une équipe espagnole a décrypté les bases de 996 molécules

FLORENCE ROSIER

**D**ans les pays occidentaux, la mortalité et la morbidité liées aux effets indésirables des médicaments sont presque équivalentes à celles du cancer ou des maladies cardiovasculaires», rappellent les auteurs d'une étude espagnole parue le 18 avril dans *Chemistry & Biology*. En France, les effets secondaires des médicaments seraient responsables d'au moins 18 000 décès par an. «C'est un fléau qui tue plus que les suicides et les accidents de la route réunis», relève le professeur Bernard Bégaud, pharmaco-épidémiologiste à l'Inserm (Bordeaux), coauteur de cette estimation, publiée en 2000.

**«C'est un fléau qui tue plus que les suicides et les accidents de la route réunis»**

PROFESSEUR BERNARD BÉGAUD  
pharmac-épidémiologiste à l'Inserm

L'équipe espagnole (Institut de recherche biomédicale, Barcelone) a passé au crible de l'analyse chimique et biologique 1626 effets néfastes connus, signalés dans les notices de 996 médicaments. Objectif: comprendre les bases moléculaires de ces effets afin de mieux les prévenir.

Les auteurs ont extrait de ces médicaments des profils chimiques et biologiques, puisés dans différentes bases de données, pour 1162 effets indésirables. Leur approche a considéré des niveaux de détails de plus en plus fins: petits fragments, pour l'analyse chimique; cibles thérapeutiques et protéines associées, pour l'analyse biologique. Puis ils ont construit des tableaux dits «de contingences», mettant en regard le nombre de médicaments provoquant tel effet, avec le nombre de médicaments présentant tel profil. La démarche a été validée par correction statistique.

«Nous fournissons à la communauté scientifique une liste de protéines et de structures chimiques associées à ces effets secondaires», explique Patrick Aloy, un des deux coauteurs. Ce sont autant d'«alertes» utiles aux laboratoires pharmaceutiques ou académiques pour concevoir et développer des médi-

caments plus sûrs. Ils s'agira d'éviter certaines interactions et/ou certaines structures chimiques.» Reste un obstacle de taille: «De nombreux effets secondaires apparaissent liés à la même cible biologique que celle qui déclenche l'effet thérapeutique. Effets désirés et indésirables sont alors inséparables», souligne Miquel Duran, coauteur.

Mais est-ce une surprise? Au total, 446 effets indésirables (38%) ont été expliqués sur la seule base des effets biologiques. Seulement 68 (6%) l'ont été sur la seule base des profils chimiques, suggérant, ici, un mode d'action non spécifique. Et 648 (57%) sur la double base des profils chimiques et biologiques.

Les chercheurs citent deux exemples. La xanthopsie est une anomalie de la vision qui colore en jaune le champ visuel. «Vincent Van Gogh se serait fait prescrire de la digitaline pour traiter son épilepsie. Or ce médicament, à doses excessives, peut provoquer ce trouble visuel. La dominante jaune de certains de ses tableaux s'expliquerait ainsi...», relate Bernard Bégaud. «Dans le cas de la xanthopsie, nous n'avons pas trouvé de protéine cible, mais de petits fragments chimiques communs à 12 médicaments qui favorisent ce défaut visuel», expliquent les auteurs.

Second exemple: des mouvements corporels anormaux sont fréquemment associés à six anti-psychotiques. «Les médicaments qui

comportent un noyau pipérazine et qui interagissent avec les récepteurs à la sérotonine 5-HT<sub>2A</sub> et/ou les récepteurs à la dopamine DRD<sub>2</sub> sont plus à risque de causer cette complication», note l'équipe espagnole.

«L'approche est intéressante car elle ne part d'aucun a priori sur les mécanismes en cause. Elle peut ainsi faire émerger de nouvelles hypothèses qu'ils s'agira de tester», estime le professeur Philippe Beaune, chef du pôle biologie à l'hôpital européen Georges-Pompidou, à Paris. Mais cette étude ignore une dimension importante: la variabilité interindividuelle de la réponse aux médicaments.»

Pour Bernard Bégaud, «on sait depuis longtemps que sur un grand nombre d'individus traités, seuls quelques-uns présenteront un effet indésirable grave. Cette modulation dépend parfois des modes de vie, par exemple la présence d'une carence alimentaire. Mais elle provient souvent de variations génétiques («polymorphismes») qui modulent l'action d'un médicament sur ses cibles, son absorption digestive, son métabolisme hépatique ou son élimination rénale.»

Comment identifier les sujets plus à risque de subir tel effet grave avec tel médicament? C'est tout le champ de la pharmacogénomique. Pour Philippe Beaune, expert à l'Inserm, l'étude espagnole pourrait aider à répondre en identifiant de nouvelles protéines-cibles. «On pourra alors rechercher s'il existe une variabilité

dans les gènes codant ces protéines», anticipe-t-il.

La pharmacogénomique a explosé, dans les années 1970, avec l'identification des polymorphismes d'enzymes, comme les cytochromes P450, intervenant dans le métabolisme de très nombreux médicaments. «La moitié de la réponse variable aux anticoagulants de type anti-vitamine K (AVK) s'explique par le polymorphisme de seulement deux gènes, dont celui d'un cytochrome P450», précise Philippe Beaune, auteur de cette découverte. Le génotypage des patients permettrait de réduire le nombre d'accidents hémorragiques ou thrombotiques liés à des doses inadaptées.»

En 2012, l'Agence nationale de sécurité du médicament estimait à 5 000 le nombre de décès annuels liés aux AVK. Trois nouveaux anticoagulants oraux, censés être plus sûrs, sont disponibles depuis quelques années, mais des effets secondaires graves émergent.

L'Académie nationale de médecine recommande, depuis 2006, «de rechercher les mutations connues des gènes concernés avant la prescription d'un médicament à haut risque, comme les chimiothérapies anticancéreuses et les AVK», rappelle son secrétaire perpétuel, le professeur Raymond Ardaillou. Nous préconisons aussi de constituer des banques d'ADN des sujets recevant un nouveau médicament lors d'essais thérapeutiques. ■



**La dominante jaune des tableaux de Vincent Van Gogh (ici, «Le Café de nuit») s'expliquerait par un abus d'absorption de digitaline par le peintre son épilepsie.**

ANDRÉ HELP/AGG/YALE UNIVERSITY ART GALLERY

TÉLESCOPE

**Médecine**  
**Succès d'une greffe de trachée chez un bébé**



Une équipe internationale de chirurgiens a réussi une première mondiale en greffant une trachée fabriquée en laboratoire à un enfant de 2 ans (photo), née sans cet organe. Cette fillette sud-coréenne qui ne pouvait ni respirer ni s'alimenter sans assistance avait toujours vécu en milieu hospitalier. Elle n'avait aucune chance de survivre, selon les médecins. Le néo-organe a été obtenu en faisant pousser des cellules souches provenant de sa moelle osseuse sur une structure synthétique, sur mesure. L'équipe de Paolo Macchiarini, à l'origine de cette intervention, l'avait préalablement réalisée chez deux adultes atteints de cancer des voies respiratoires, mais jamais dans le cadre d'une absence congénitale de trachée.

(PHOTO: JIM CARLSON/CHILDREN'S HOSPITAL OF ILLINOIS/AFP)

**Des gènes communs à plusieurs cancers**

Différents cancers partagent des mutations génétiques similaires, c'est ce que confirment deux études. L'une, parue dans le *New England Journal of Medicine* du 2 mai, porte sur 200 malades atteints de leucémie myéloïde aiguë et a identifié au moins 260 mutations génétiques, dont celles qui se retrouvaient systématiquement dans les formes les plus graves.

Une autre étude, portant sur la forme la plus agressive de cancer utérin et publiée dans la revue *Nature*, a analysé 373 tumeurs et a montré qu'une mutation du gène PI3K était plus fréquente dans les tumeurs utérines que dans n'importe quels autres cancers. Ces recherches s'inscrivent dans le cadre d'un vaste projet des Instituts américains de la santé (NIH), qui vise à décoder l'empreinte génétique de 10 000 tumeurs d'une vingtaine de cancers différents. Ce qui ouvre la voie à des traitements ciblés plus efficaces.

> Ley et al., «*The New England Journal of Medicine*», 2 mai.

> Levine et al., «*Nature*», 1<sup>er</sup> mai.

**28%**

C'est l'augmentation du taux de suicide chez les Américains de 35 à 64 ans entre 1999 et 2010, selon un rapport du Centre de contrôle des maladies (CDC). Il n'y a pas eu de variation majeure dans les autres classes d'âge, constate le CDC. Au total, 38 350 suicides ont été enregistrés aux Etats-Unis en 2010, dont plus de la moitié (57%) chez des 35-64 ans. C'est parmi les Indiens que l'inflation des cas de suicides a été la plus importante (+65%). Les armes à feu sont la principale méthode utilisée, elles sont impliquées dans 48% des morts par suicide.

**Matériaux**  
**Des fractures au service de la police scientifique**

Quand un projectile pénètre une vitre ou tout autre matériau, il crée un motif en forme d'étoiles à plusieurs branches. Une équipe française a trouvé une loi physique qui permet de déduire des informations sur le choc comme sur la vitesse d'impact et les propriétés du matériau à partir des caractéristiques de l'impact (comme le nombre de branches, par exemple). Des indications qui peuvent être utiles notamment pour la police scientifique. Les résultats ont été obtenus au laboratoire de l'Institut de recherche sur les phénomènes hors équilibre (IRPHE) de l'université d'Aix-Marseille en tirant des balles d'acier contre des plaques en verre ou en plastique.

> N. Vandenbergh et al., «*Physical Review Letters*», le 26 avril.

> <http://physics.aps.org/articles/v6/48>

## Rencontre avec une machine de « troisième type »

L'installation Alto devrait faire la lumière sur les milliers de noyaux atomiques fabriqués par les étoiles

VAHÉ TER MINASSIAN

**A**l'Institut de physique nucléaire d'Orsay (IPN), Alto tourne à plein régime. Installés dans la grande salle de veille, des techniciens contrôlent, jour et nuit, l'étrange production de la machine de « troisième type ». En l'espèce, des noyaux atomiques, riches en neutrons, incapables de survivre sur Terre au-delà d'un court laps de temps mais apparaissant au cours de processus en œuvre dans les étoiles. «Zinc 82» et «Etain 132» figurent en tête de liste des isotopes qui seront fabriqués ici même, dans les tout prochains mois.

Bien que faisant appel à un procédé peu employé, l'installa-

tion Alto, qui fonctionne depuis plusieurs mois mais sera formellement inaugurée le 13 mai à Orsay (Essonne), marque une étape dans la branche de la science consacrée aux noyaux exotiques, ces assemblages de protons et de neutrons trop instables (ou radioactifs, disent les physiciens) pour figurer parmi les 329 isotopes présents naturellement sur Terre.

«Au-delà de la recherche qu'on pourra y faire, cet équipement va nous permettre de former des équipes aux nouvelles techniques qui seront mises en œuvre sur les futurs instruments comme *Spiral2*», précise Saïd Essaba, responsable de la division Accélérateur de l'IPN d'Orsay.

Actuellement en construction sur le site du laboratoire Ganil

(Grand Accélérateur national d'ions lourds) du CEA et du CNRS, près de Caen, cet important équipement à vocation européenne, d'un coût de plusieurs centaines

**Ce projet marque une étape dans la science des noyaux exotiques**

de millions d'euros, pourra, en dirigeant un flux intense de neutrons sur une cible en uranium, produire beaucoup plus de

noyaux exotiques et synthétiser des éléments lourds. Ce qui devrait placer la France dans les tout premiers rangs de la physique dite des basses énergies lorsqu'il commencera à fonctionner, à partir de 2014 ou de 2015.

Jusqu'à présent, en effet, les recherches sur les noyaux exotiques se heurtaient à la faible quantité qu'il était possible de fabriquer. Or les machines de la prochaine génération, comme Alto, changeront la donne en ouvrant de nouvelles perspectives en matière de découvertes sur les 6 000 à 8 000 noyaux fabriqués par les étoiles et les supernovae et dont 2 000 à peine sont connus aujourd'hui.

Cet instrument financé à hauteur de 1 million d'euros par la région Ile-de-France, le départe-

ment de l'Essonne, le ministère de la recherche et le CNRS est, en effet, capable de générer ces corpuscules, sous la forme d'un faisceau d'ions radioactifs, en précipitant des flux d'électrons sur des pastilles d'uranium 238 chauffées à 2 000°C.

«A l'aide de deux lignes d'instruments d'analyse, il devient alors possible d'étudier certaines de leurs propriétés telles leur structure, leur durée de vie ou l'une de leurs caractéristiques appelée «probabilité d'émission neutron retardée», explique David Verney, le responsable scientifique d'Alto. Et même d'en mettre au jour de nouveaux!

Quelques dizaines de ces noyaux exotiques seront ainsi étudiés pour la toute première fois à Orsay. ■



SANDRINE CABUT

Il a d'abord fréquenté les bibliothèques en tant que chercheur, puis il est passé « de l'autre côté du miroir ». Docteur en histoire, Philippe Galanopoulos est conservateur à la Bibliothèque interuniversitaire de santé (BIUS) de Paris, l'un des plus beaux fonds documentaires au monde dans ce domaine. Issue de la fusion de la bibliothèque interuniversitaire de médecine avec celle de pharmacie, en 2011, la BIUS a gardé ses deux sites, à Odéon et à la faculté de pharmacie. C'est dans cette dernière, à deux pas du jardin du Luxembourg, qu'il officie, depuis près de trois ans, ce jeune conservateur, diplômé de l'École des chartes.

Son métier, comme tous ceux qui touchent au milieu de l'édition, est en pleine mue. Avec le vaste mouvement de numérisation des livres et revues scientifiques et l'explosion des périodiques électroniques, les conservateurs de bibliothèque sont désormais plus dans la gestion de flux et de bases de données que dans celle des magasins. « Nous sommes de moins en moins nombreux à travailler avec du papier », s'amuse M. Galanopoulos qui, à 36 ans, se voit comme un dinosaure.

Responsable des fonds patrimoniaux du pôle pharmacie-biologie-cosmétologie de la BIUS ([www.biusante.parisdescartes.fr](http://www.biusante.parisdescartes.fr)), il veille sur 350 000 volumes, périodiques et monographies. Soit 9 kilomètres linéaires, répartis dans plusieurs magasins. « Mes missions, c'est conserver, reconditionner, restaurer, enrichir, valoriser », énumère le conservateur, guide enthousiaste d'un labyrinthe qu'il connaît comme sa poche. D'un magasin à l'autre, on passe de la collection intégrale des numéros de la revue *Chemical Abstract* depuis 1907 (revue de référence en chimie, qui occupe, ici, 300 mètres linéaires mais est désormais entièrement accessible en base de données électronique) à des livres anciens consacrés à la botanique, à la chimie ou encore à l'histoire des poissons.

Plus de 6 000 ouvrages, parfois exemplaires uniques, sont antérieurs à 1811, parmi lesquels quelques incunables. Comme ce parchemin en parfait état, avec une couverture en peau de truie et d'élégants fermoirs métalliques. Philippe Galanopoulos exhibe même des manuscrits : livres de remèdes, ordonnances de pharmacie, traités d'alchimie... « Il m'a fallu un an et demi pour avoir une idée précise des collections, que j'ai découvertes aussi grâce aux chercheurs qui nous sollicitent », précise-t-il.

Au quotidien, la gestion et l'entretien de ce patrimoine titanesque relèvent du travail de

**« Les gens croient qu'un livre est un document reproduit des milliers de fois, mais chaque exemplaire est unique »**

fourni. Dans la course incessante aux mètres carrés, il faut régulièrement trier, soit en langage de bibliothécaire, « désherber » (confier les ouvrages les moins pertinents à d'autres bibliothèques) et « pilonner » (détruire).

Comme ses collègues, Philippe Galanopoulos doit par ailleurs s'acquitter de missions de service public : accueillir les usagers de la bibliothèque, conseiller les étudiants pour leurs recherches bibliographiques... Un exercice que cet universitaire titulaire de deux thèses vit sou-



ALDO SPERBER/PICTURETANK POUR « LE MONDE »

## Philippe Galanopoulos, veilleur de livres

Portrait | Historien, ce conservateur de bibliothèque universitaire navigue entre incunables et archives électroniques

vent comme un choc des cultures. « Pour cette génération qui a grandi avec l'Internet, le premier réflexe, c'est Google, pas la recherche dans un catalogue, note-t-il. S'ils trouvent beaucoup de réponses par le moteur de recherche, ils les exploitent, pas toujours avec pertinence. Et s'ils n'en trouvent pas, ils pensent qu'il n'y a rien. »

Ce qui l'intéresse le plus, « c'est valoriser les collections, à travers la collaboration avec des chercheurs pour leurs travaux : écriture de livres, conception d'expositions... » Lui-même a conservé des activités de recherche et publie des articles, notamment dans des revues d'histoire de la médecine.

Plutôt atypique, le parcours de ce conservateur à double casquette est, à l'entendre, une succession de hasards. Il s'est d'abord lancé dans un cursus d'histoire de l'art et de lettres modernes avant de plonger dans l'histoire des maladies mentales, après une rencontre fortuite avec un spécialiste de l'histoire des livres, Jean-Yves Mollier, professeur à l'université de Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines.

C'est finalement en rentrant à l'École des chartes que Philippe Galanopoulos va trouver sa voie. C'est là, dit-il, qu'il a appris à travailler sur la notion d'exemplaire, l'importance de savoir qui l'a acheté, qui l'a annoté. Pour cet

amoureux des livres, le contenu d'un ouvrage n'est pas forcément l'essentiel. Il peut être séduit juste par une typographie originale, une belle couverture, une dédicace. A titre personnel, il n'achète d'ailleurs que des livres d'occasion, adorant y dénicher carte postale, carte de visite ou même fleur séchée. Autant d'indices des liens entre un ouvrage et ceux qui l'ont acheté ou lu. « Les gens croient qu'un livre est un document reproduit des milliers de fois, mais chaque exemplaire est unique du fait de son histoire et irremplaçable », insiste-t-il.

« Son rapport aux livres est très affectif, mais c'est aussi un garçon convivial, qui s'intéresse beaucoup aux gens », confirme Claire Nguyen, responsable des périodiques et des éditions électroniques à la BIUS. Philippe Galanopoulos avoue aussi une petite manie : ramasser dans la rue objets et morceaux de papier abandonnés. Un côté romantique qui ne l'empêche pas d'être un homme moderne, pragmatique... et qui assume ses contradictions. « Je suis contre tout ce qui va vite, mais je numérise », dit-il en souriant. Il y prendrait même un certain plaisir. Ses collègues se souviennent encore de son excitation de gamin quand il leur a présenté le scanner qu'il avait bricolé pour s'adapter à tous les formats des livres de la bibliothèque. ■

## Le pipi de chat : une odeur vitale à la survie des souris

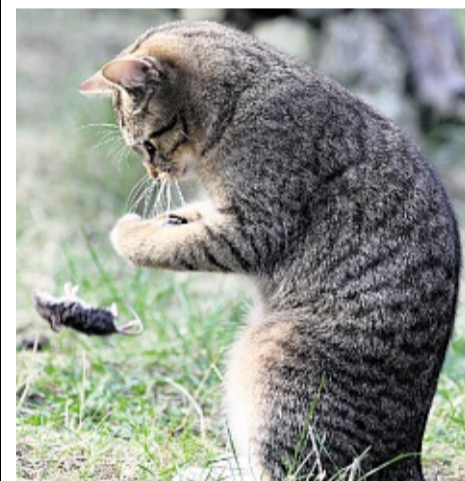
ZOOLOGIE

FLORENCE ROSIER

Une souris craignait un chat/Qui dès longtemps la guettait au passage... Racontée par Jean de La Fontaine, cette peur viscérale de *Mus musculus* à l'encontre de son prédateur félin vient d'être élucidée par des chercheurs américains qui ont identifié l'origine moléculaire dans le nez du rongeur (*Nature* du 28 avril).

Les chercheurs savent depuis longtemps que les urines des carnivores déclenchent chez les rongeurs une vive frayeur, qui se traduit par une brève immobilisation, suivie d'une fuite rapide. « Quand on dépose une goutte d'urine de renard dans la cage de rats ou de souris qui n'ont jamais vu ni senti de renard, ces rongeurs expriment ces comportements de peur innés », raconte Rémi Gervais, professeur à l'université Claude-Bernard (Lyon), directeur d'une équipe Inserm-CNRS sur l'olfaction.

Les composés odorants responsables de cette peur ont été identifiés depuis plus de vingt ans. Ce sont des amines :  $\beta$ -phényléthylamine (PEA) chez le chat, triméthylthiazoline (TMT) chez le renard... Mais comment ces amines agissent-elles ? Si la vision des couleurs fait



Le système olfactif de la souris comporte plus de 1 000 récepteurs, contre 380 chez l'homme.

WOLFGANG KUMM GERMANY OUT/AFP

appel à trois types seulement de récepteurs rétinien, l'odorat est un sens bien plus complexe. Le système olfactif de l'homme comporte 380 récepteurs, celui de la souris, plus de 1 000 !

« Selon un consensus, si l'on inactive le gène d'un seul récepteur olfactif, les conséquences sur l'odorat seront mineures, voire insensibles », indique Thomas Bozza, de l'université Northwestern (Illinois). Mais son étude révèle le contraire ! Les auteurs ont inactivé chez la souris les gènes d'un sous-groupe de récepteurs olfactifs sensibles aux amines, les TAAR (Trace Amine Associated Receptors). Les souris en possèdent 15 et l'un d'eux est situé dans le cerveau, où il répond aux neurotransmetteurs à base d'amines. Les 14 autres sont des récepteurs olfactifs situés dans la muqueuse nasale de la souris. Quand les scientifiques ont inactivé les gènes de ces 14 TAAR, les souris n'ont plus manifesté d'aversion pour les amines. Quand ils ont inactivé un seul de ces gènes, le TAAR4, qui répond sélectivement à la PEA de l'urine de chat, les souris n'ont plus exprimé de peur vis-à-vis de ce produit, tout en continuant de « craindre » les autres amines.

« Le fait que ces récepteurs TAAR soient conservés chez tous les mammifères indique qu'ils sont essentiels à la survie », relève Thomas Bozza. Pour éviter de finir sous le choc de Raminagrobis, la gent trotte-menu a tout intérêt à fuir sans délai ! « Il est logique que, au cours de l'évolution, le cerveau des rongeurs ait mis au point un système d'alarme très performant, qui conditionne la survie de l'espèce. Le récepteur TAAR4 s'est spécialisé pour détecter les odeurs de prédateurs », observe Rémi Gervais.

Nous autres humains ne sentons pas la pisserie de chat comme nos cousins rongeurs : l'enjeu n'est pas, ici, vital ! Mais les amines présentes dans la chair en décomposition, dont la consommation serait délétère, déclenchent chez l'homme une profonde répulsion. « A l'IRM, le cerveau de sujets à qui l'on fait respirer de telles amines est activé dans une région très impliquée dans la peur, l'amygdale. Existe-t-il aussi chez l'homme des circuits très spécialisés dédiés à la détection de ces odeurs ? », s'interroge Rémi Gervais. ■

### AFFAIRE DE LOGIQUE

#### Une seule carte à l'arrivée !

N° 820

Alice dispose sur la table des cartes où sont inscrits les nombres entiers allant de 1 jusqu'à un certain nombre secret, strictement inférieur à 61 (il y a une carte par entier). Bob choisit alors deux des cartes, calcule leur somme, et inscrit sur une carte vierge le plus petit diviseur (autre que 1) de cette somme. Il jette les deux cartes choisies et les remplace par la carte qu'il vient de remplir. Il recommence un grand nombre de fois le procédé, jusqu'à ce qu'il ne reste plus sur la table qu'une seule carte. Elle est marquée 61. Quelles sont toutes les valeurs possibles du nombre secret d'Alice qui permettent cet épilogue ?

#### SOLUTION DU N° 819

Les nombres de 3 chiffres qui permettent la coïncidence sont les palindromes (nombres qui se lisent indifféremment dans les deux sens) 101, 111, 121, 202 et 212, ainsi que les nombres 102, 103, 112, 113, 122 et leurs « renversés » 201, 301, 211, 311 et 212. Les nombres de trois chiffres ont des carrés de 5 ou de 6 chiffres. Il s'agit de rechercher ceux dont le carré du « renversé » est le « renversé » du carré. On élimine d'abord les nombres abc dont les carrés ont 6 chiffres.

Eux et leurs renversés sont compris entre 317 et 999. Le premier chiffre du carré de ab doit être le dernier chiffre du carré de a. Aucun essai n'est concluant.

• Si les nombres abc et cha ont des carrés de 5 chiffres, ils commencent et se terminent par 1, 2 ou 3. On peut ramener l'étude aux deux cas suivants : (1)  $a = c$  (abc est un palindrome). Le chiffre de tête du carré devant être le carré de a, cela limite les essais et conduit à cinq palindromes de carré palindrome : 101, 111, 121, 202 et 212.

(2)  $a < c$ . Les nombres s'écrivent alors 1b2, 1b3 ou 2b3 et leurs carrés commencent par le carré du premier chiffre, ce qui donne les cinq solutions 102, 103, 112, 113 et 122.

À 4 chiffres, les palindromes qui permettent la coïncidence sont 1001, 1111 et 2002. Le chiffre de tête du carré de abba est celui du carré de abb, mais aussi celui des unités du carré de a : 1, 4, 5, 6 ou 9. Cela conduit à ne devoir faire que quelques essais pour ne retenir que 1001, 1111 et 2002.