

sciences



La science a aussi ses populistes

LA CHRONIQUE
de Pierre-Marie Lledo



La succession des crises énergétiques, environnementales et sanitaires des dernières années et les débats qui s'ensuivront interpellent aujourd'hui la place de la parole scientifique dans l'espace public. Les débats contemporains mettent à rude épreuve la coopération naturelle entre citoyens, pouvoirs politiques et scientifiques. Peut-être préfigurent-ils de prochaines crises à venir, car la nature complexe de ces crises nécessite de trouver de nouvelles solutions. Nul doute que la coopération et la confiance doivent en être les nouveaux piliers. La coopération. La science s'est donnée à voir de manière accrue dans l'espace public, mettant en relief les controverses et tâtonnements qui lui sont propres, mais aussi certaines dérives. Avec des prises de parole essentiellement individuelles sur les réseaux sociaux, ou les plateaux télévisés, cette parole non filtrée par les pairs heurte les normes de la production scientifique qui, rappelons-le, reste avant tout une démarche collective et non personnelle. Doutons du scientifique qui s'exprime à la première personne du singulier pour lui préférer celui dont la parole inclusive et rare se conjugue naturellement à la première personne du pluriel. La confiance. Une récente enquête du Cevipof montre qu'entre mars et décembre 2020, la confiance des Français envers les sciences s'effondre de 90 % à 70 %, alors que la confiance envers le gouvernement reste stable. Pour comprendre ce constat, rappelons que le débat français a mis en scène quelques figures médiatiques. Les conséquences de cette parole portée par un sujet, et non un collectif d'experts, est à l'origine de l'ipséxisme, d'une grande défiance institutionnelle, et finalement de l'avènement d'une forme croissante de populisme scientifique où les « faits alternatifs » sont opposés, sans vergogne, à la vérité scientifique. Nous retiendrons de ces crises successives combien il est important que la parole scientifique soit partagée, discutée, voire interrogée. Alors que la France est minée par une méfiance générale, les crises successives que nous connaissons offrent une occasion de repenser collectivement nos forces et faiblesses. Profitons-en !

Pierre-Marie Lledo est chercheur en neurosciences à l'Institut Pasteur et au CNRS.



LA PUBLICATION

Dépression : le secret de la kétamine enfin percé ?

À cœur de la dépression se trouvent les croyances négatives que les sujets déprimés développent sur eux-mêmes, le monde et l'avenir. Dangereuses, car elles pavent la voie aux idées suicidaires, ces croyances négatives sont également tenaces : elles demeurent intactes même après que le patient a reçu une information positive qui tendrait normalement, chez un sujet sain, à les contrebalancer. Malheureusement, les antidépresseurs conventionnels laissent sur le bas-côté un tiers des dépressifs. C'est pour ces laissés-pour-compte que des centaines d'essais cliniques ont été consacrés, depuis le début des années 2000, à la kétamine, un anesthésique dont on a découvert par hasard, il y a une vingtaine d'années, les effets positifs sur l'humeur. Une étude clinique, publiée dans « Jama Psychiatry », met pour la première fois en évidence un mécanisme cognitif expliquant potentiellement l'effet antidépresseur de cette molécule et sa rapidité d'action (il ne lui faut que quelques heures pour agir, contre trois semaines en moyenne pour les antidépresseurs conventionnels). L'étude montre que la kétamine accroît la capacité des patients déprimés à mettre à jour leurs croyances négatives initiales après avoir reçu une information positive. Et que la restauration de cette capacité est ce qui rend possible, ensuite, la diminution des symptômes dépressifs. « Plus la capacité de mise à jour des croyances des patients était augmentée, plus l'amélioration des symptômes était importante », ont constaté les auteurs. — Y. V.

RECHERCHE MÉDICALE // Une étude franco-suisse, publiée dans « Science », fait état des résultats positifs d'un essai pilote ayant consisté à injecter à des hommes porteurs de trisomie 21 de la GnRH, hormone régulant notre système reproducteur.

Un traitement améliore les capacités cognitives des porteurs de trisomie 21

Yann Verdo
@verdoyann

Un bébé sur huit cents, en moyenne, naît avec non pas deux mais trois chromosomes sur la 21^e paire – la plus petite des 23 paires de chromosomes humains –, ce chromosome surnuméraire étant plus ou moins complet. Cette anomalie chromosomique, la trisomie 21, est la plus fréquente de toutes celles observées en cours de grossesse. Également appelée syndrome de Down, d'après le nom de l'aliéniste britannique John Langdon-Down qui en a fourni la première description clinique en 1866, elle se traduit par un éventail de manifestations cliniques, parmi lesquelles un déclin des capacités cognitives conduisant, après la puberté, à un retard mental très variable d'un individu à l'autre.

Jusqu'ici, aucun espoir de traitement n'existait contre cette altération des fonctions cognitives. Mais les découvertes récentes d'une équipe de l'Inserm emmenée par le chercheur Vincent Prévot au sein du laboratoire Lille Neuroscience & Cognition viennent peut-être de changer la donne.

Perte du sens olfactif

Publiée début septembre dans « Science », cette étude se focalise sur une hormone au nom barbare, la gonadolibérine, encore appelée hormone de libération des gonadotrophines ou, par raccourci, GnRH. « C'est le chef d'orchestre de la reproduction », explique Vincent Prévot (lire ci-dessous). Pour les non-spécialistes, le lien avec la trisomie 21 et le retard mental n'est pas évident, et c'est justement tout le mérite de l'équipe de Vincent Prévot de l'avoir mis en lumière. Plusieurs indices l'ont mise sur la voie.

D'abord, une technique de « transparence » des tissus organiques, pratiquée sur des souris, a montré que les neurones à GnRH, concentrés dans l'hypothalamus, envoient, de là, des projections (sous forme d'axones) vers d'autres sous-structures du cerveau qui n'ont rien à voir avec la reproduction mais tout avec la cognition : le cortex et l'hippocampe.

En inhibant artificiellement l'activité de la GnRH dans le cortex et l'hippocampe de leurs souris cobayes, les chercheurs lillois ont d'ailleurs constaté qu'ils induisaient chez elles une double perte : non seulement au niveau des capacités cognitives (preuve que la GnRH a bien un rôle à jouer dans la cognition), mais aussi des capacités olfactives. Or, on sait que les enfants trisomiques, à mesure qu'ils s'approchent de la puberté (et que donc monte en puissance leur système reproducteur), perdent eux aussi leur sens de l'olfaction. Et que c'est à partir de cette même puberté que leur déclin cognitif s'accélère, leurs courbes d'apprentissage se mettant alors à diverger nettement de celles des non-trisomiques...

Quatre gènes codants

Autre indice fort en faveur d'un lien GnRH-trisomie 21 : le fait que ce chromosome 21 porte en lui quatre gènes codant pour des microARN justement impliqués dans le contrôle de l'expression de la GnRH. « Nous avons émis l'hypothèse que le fait que ces quatre gènes se trouvent, chez les sujets trisomiques, présents à trois exemplaires au lieu de deux est à l'origine d'une perturbation du système GnRH », explique Vincent Prévot.

Les manipulations et dosages effectués par l'équipe lilloise sur des souris trisomiques ont permis de valider ce scénario en deux points : primo, le chromosome 21 surnuméraire entraîne un dysfonctionnement des neurones sécrétant la GnRH ; secundo, cette sécrétion de GnRH dysfonctionnelle est étroitement liée aux déficiences cognitives et olfactives distinguant ces rongeurs de leurs congénères non porteurs de l'anomalie chromosomique. Des résultats jugés suffisamment probants pour convaincre le



La trisomie 21 se traduit par diverses manifestations cliniques, parmi lesquelles un déclin des capacités cognitives conduisant, après la puberté, à un retard mental très variable d'un individu à l'autre. Photo iStock

Repères

La trisomie 21 est la première cause de déficience intellectuelle dans le monde. Il existe trois grandes formes de trisomie 21 :
- La trisomie 21 libre et homogène (95 % des cas) : la personne est porteuse de cellules comportant toutes 47 chromosomes.
- La trisomie en mosaïque : la personne est à la fois porteuse de cellules « normales » et de cellules comportant 47 chromosomes.
- La trisomie par translocation : le troisième chromosome 21 n'est pas libre, mais attaché à un autre chromosome (en général le 14 ou le 22).
L'espérance de vie d'une personne porteuse de trisomie 21 est estimée à 60 ans en 2019.

comité d'éthique d'autoriser un essai pilote sur l'homme.

Pour le mener à bien, les chercheurs du laboratoire Lille Neuroscience & Cognition se sont tournés vers la professeure de médecine Nelly Pitteloud, qui dirige à Lausanne une équipe spécialisée dans le traitement d'une maladie rare, la déficience congénitale de GnRH, se manifestant par une absence de puberté spontanée.

Développée en sous-cutanée et de façon pulsatile (afin de reproduire le rythme naturel de cette hormone dans l'organisme) par une pompe ressemblant à un pansement adhésif posé sur le bras, la GnRH permet aux patients souffrant de cette maladie de franchir malgré tout le cap de la puberté. Les années d'expérience accumulées à Lausanne ont permis de montrer que ce traitement est sans danger ni effet secondaire.

Meilleur câblage neuronal

C'est un dispositif médical similaire qu'ont reçu sept hommes âgés de 20 à 50 ans et tous porteurs de trisomie 21, à qui a été délivrée six mois durant une dose de GnRH toutes les deux heures. Un test cognitif (le Montreal Cognitive Assessment, ou MoCA) réalisé avant et après le traitement a permis de mesurer son effet sur le retard mental : les performances cognitives ont bel et bien augmenté, de 20 à 30 %, chez six des sept patients.

L'expérience n'a pas permis de conclure à une amélioration de l'olfaction, au contraire de ce qui avait été constaté sur les souris trisomiques, mais Vincent Prévot relativise ce point : « Peut-être est-ce dû aux difficultés langagières des patients, qui les empêchent de verbaliser de façon assez précise leurs sensations olfactives », glisse-t-il.

Simple effet placebo ? Cet essai pilote n'étant pas un essai randomisé en double aveugle avec groupe contrôle, les auteurs de l'étude ne peuvent pas encore, à ce stade, exclure de façon catégorique cette hypothèse. Mais ils n'y croient guère, et pour une raison toute simple : c'est qu'à l'amélioration des performances cognitives révélée par les résultats aux tests MoCA s'ajoutent les données de l'imagerie cérébrale. Les IRM pratiquées sur les participants à l'étude ont en effet montré que la connectivité fonctionnelle a été démultipliée par le traitement à la GnRH. En clair, les cerveaux des participants ont présenté un bien meilleur câblage neuronal après qu'avant, en particulier entre les aires sensorimotrices et visuelles du cortex.

Les IRM pratiquées sur les participants à l'étude ont montré que la connectivité fonctionnelle a été démultipliée par le traitement à la GnRH.

Le comité d'éthique ayant été convaincu par cet essai pilote et la « preuve de concept » qu'il a apportée, les équipes de Lille et de Lausanne ont obtenu le feu vert pour mener un véritable essai clinique, qui respectera cette fois toutes les conditions requises pour écarter l'hypothèse placebo (randomisé, en double aveugle, avec groupe contrôle) et inclura des femmes (plus difficiles à recruter pour des raisons hormonales, il ne faut notamment pas qu'elles prennent la pilule). Il commence dès cet automne. Nul doute que ses résultats seront très attendus. ■

La GnRH, chef d'orchestre de la reproduction

Secrétée par une petite population de neurones situés dans l'hypothalamus, la GnRH (hormone de libération des gonadotrophines) est, de là, transportée au sein du cerveau jusqu'à l'hypophyse où elle provoque la libération de deux autres hormones destinées, elles, à passer dans la circulation sanguine générale : l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH) ; à leur tour, ces deux dernières hormones, présentes aussi bien chez l'homme que chez la femme et

regroupées sous le nom de gonadotrophines, vont agir sur les gonades (testicules chez l'homme, ovaires chez la femme) pour induire la sécrétion des hormones sexuelles : testostérone dans le premier cas, œstrogène et progestérone dans le second. Une boucle de rétrocontrôle existe puisque les hormones sexuelles, une fois libérées en quantité suffisante, envoient au cerveau un message lui enjoignant d'arrêter de sécréter de la GnRH. Jusqu'à ce que le cycle recommence...