



Alzheimer : fatalité ou espoir ?

(voir à l'intérieur la conférence de F. Eustache ; source de la figure en page sommaire)

La
Lettre
de

CHERCHEURS
TOUJOURS

SOMMAIRE

SYNTHÈSE DES CONFÉRENCES-DÉBATS

(octobre 2014 - juin 2015)

TEMPS ET CAUSALITÉ

Le temps et la biologie : Jean-François HOUSSAIS	3
L'influence du futur sur le présent : Philippe GUILLEMANT	7
Synchronicité et temps : Francis MARTIN	9

LE CERVEAU : QUEL TYPE DE MACHINE ?

Jean-Pierre HENRY	12
-------------------------	----

LA SÉRENDIPITÉ AU SERVICE DE L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE

Claude MONNERET	14
-----------------------	----

L'ALLERGIE

L'allergie, un paradoxe ? : Marc DAËRON	15
Les maladies allergiques : Jérôme LAURENT	17

LES RISQUES D'INTERNET

Vincent ARCHER et Patrick LEROUGE	18
--	----

LA MALADIE D'ALZHEIMER : FATALITÉ OU ESPOIR ?

Francis EUSTACHE	20
------------------------	----

PROCHAINES MANIFESTATIONS

PROCHAINE CONFÉRENCE-DÉBAT

8 octobre 2015. Biologie évolutive et adaptative : domestication des pommiers et des champignons avec Tatiana GIRAUD et Antoine BRANCA, Université Paris-Sud, Orsay	22
---	----

PROCHAIN ATELIER

12 novembre 2015. L'éthique de la recherche	23
--	----

Source de l'image de couverture : J. Internat. Med., 23 juin 2015 (http://www.jim.fr/medecin/pratique/recherche/e-docs/deficit_cognitif_leger_des_pistes_pour_enrayer_l'evolution_vers_la_demence_152875/document_actu_med.phtml).

[Article original : Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G (2015) Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment : a systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry 172, 323–334.]

SYNTHÈSE DES CONFÉRENCES-DÉBATS

octobre 2014 - juin 2015

9 octobre 2014, Institut Curie

TEMPS ET CAUSALITÉ

Modérateur : Jean-François HOUSSAIS, Directeur de recherche honoraire au CNRS

JEAN-FRANÇOIS HOUSSAIS

Directeur de recherche honoraire au CNRS

LE TEMPS ET LA BIOLOGIE

INTRODUCTION

Cela fait plus de 2700 ans que l'Homme moderne s'interroge sur le concept du Temps, l'écoulement de ce torrent dans lequel, selon Héraclite (6^{ème} siècle avant notre ère), de nouvelles eaux coulent toujours, qui n'a eu aucun commencement et qui n'aura aucune fin, et dans lequel tous les objets biologiques et êtres vivants n'ont qu'une expression transitoire.

Le concept Temps revêt deux facettes principales : - le Temps mesuré – le Temps perçu et vécu. Ces deux grandes problématiques qui, pour leur expression consciente, s'appuient sur les fonctionnalités du cerveau, Augustin, évêque d'Hippone, les rencontrait dans ses réflexions au 4^{ème} siècle : « Que mesure-t-on dans le Temps ? Nous mesurons en fait les changements de nos impressions mentales ». Il ajoutait « La mémoire est le présent des choses passées ; le présent qui ne se perdrait plus dans le passé ne serait plus le Temps, il serait l'Éternité ».

LE TEMPS MESURÉ

Son approche, au delà de la « mesure » est fondamentale : - quel Temps mesure-t-on ? - en quoi intervient la mesure du Temps dans l'expression du Temps ? - s'agit-il de mettre de simples repères dans l'écoulement du Temps ?

1 - LA MESURE DU TEMPS DANS L'ENVIRONNEMENT PHYSIQUE DE L'HOMME.

Depuis les origines de l'humanité, l'Homme s'est ingénié à intégrer l'organisation de sa vie sociale, religieuse et économique dans l'écoulement du Temps, utilisant d'abord les grands événements cycliques dans le système solaire et dans la nature, puis, dans une démarche technologique plus créative, en s'appuyant sur des phénomènes physiques récurrents qui lui permettent de découper le Temps en intervalles périodiques de même durée, conduisant ainsi à la définition arbitraire d'une unité de Temps, le conduisant

ainsi à ce qu'il considère être la mesure du Temps, pensée d'abord comme absolue, puis relative selon la relativité restreinte et générale (Einstein).

2 - LA MESURE DU TEMPS DANS L'ENVIRONNEMENT BIOLOGIQUE ET LE MONDE DU VIVANT (CHRONOBIOLOGIE)

La Nature n'a pas attendu l'Homme conscient pour mesurer le Temps en établissant les rythmes et les cycles biologiques au sein même de son propre fonctionnement, un processus mis en place il y a plus de 2 milliards d'années dans les cellules primitives, puis complexifié durant les 600-700 millions d'années de l'évolution des espèces. Plusieurs facteurs ont rendu la mesure du temps biologique une nécessité pour chaque organisme vivant : - le déroulement séquentiel donc temporel des événements moléculaires en jeu dans les diverses fonctions biologiques, - l'organisation périodique et cyclique des grandes fonctions métaboliques, - l'adéquation avec les modifications périodiques de l'environnement. C'est ainsi qu'au cours de l'évolution des derniers 200 millions d'années, (avec les poissons, reptiles, oiseaux, mammifères et primates), des centres neuronaux sophistiqués se sont mués en de véritables horloges biologiques. Leur analyse est cependant méthodologiquement difficile, puisqu'il convient de discriminer entre les véritables structures causales d'un compteur cérébral du temps et les structures corrélats étroitement activées lors d'une opération neuronale impliquant la chronologie d'un processus. L'horloge circadienne, qui contrôle la temporalité cyclique du fonctionnement de l'organisme, est la mieux étudiée chez l'Homme, les rongeurs et la mouche drosophile. On connaît bien par exemple le décalage horaire des voyages trans-méridiens, l'organisme continuant à exprimer comme une montre l'heure locale de son point de départ. On sait aussi que l'horloge biologique de l'Homme, placé dans des conditions de privation d'information temporelle, se cale cycliquement sur une durée d'environ 24 h 15 et les différentes rythmicités et périodicités des fonctions physiologiques, l'alternance veille-sommeil, la

température du corps, s'intègrent automatiquement dans cette durée.

Chez les vertébrés, l'horloge principale du contrôle temporel comporte 3 sites distincts :

- les photorécepteurs de la rétine,
- les noyaux supra-chiasmatiques (NSC),
- l'épiphyse ou glande pinéale (Figure 1).

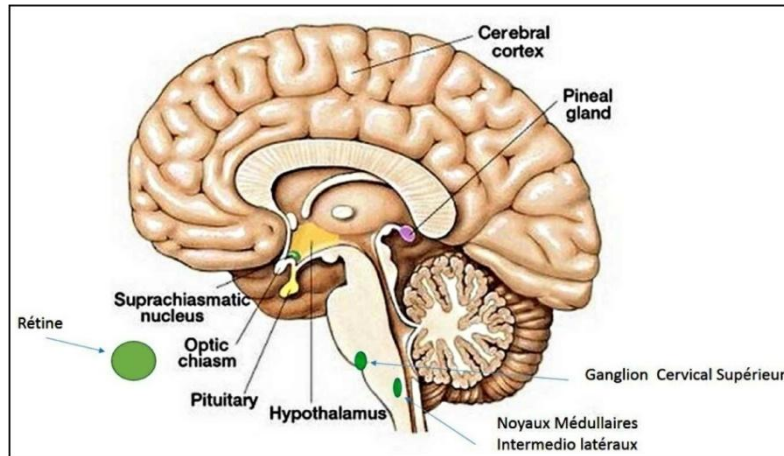


Figure 1.

Ce système a subi des évolutions. Chez les vertébrés inférieurs (jusqu'aux reptiles), des photorécepteurs sont présents au niveau de la glande pinéale. Chez les oiseaux et mammifères, la pinéale a cessé d'être une horloge indépendante et se trouve placé sous le contrôle

des noyaux supra-chiasmatiques qui représentent le dispositif majeur de l'horloge

Les noyaux supra-chiasmatiques sont une petite structure paire située dans l'hypothalamus, au dessus du chiasma optique et de part et d'autre du troisième ventricule (Figure 2).

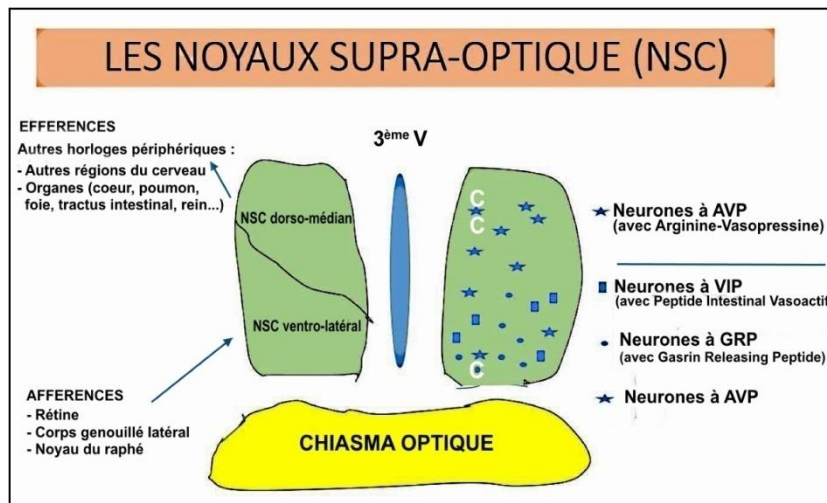


Figure 2. Schéma inspiré de *Le Temps, Instant et Durée* de Pierre Buser et Claude Debru (2011) p. 236.

On différencie deux parties :

- 1) Une partie ventro-latérale qui reçoit les afférences photiques et non photiques. Elle contient 3 catégories de neurones qui synthétisent des peptides spécifiques :
 - arginine-vasopressine (neurones AVP)
 - gastrine releasing peptide (neurones GRP)
 - et peptide vasoactif intestinal (neurones VIP).

- 2) Une partie dorso-médiane qui est à l'origine des efférences et de différentes projections des fibres neuronales, qui est constituée de neurones AVP à arginine vasopressine.

L'organisation structurelle des NSC met en relation les neurones in situ qui constituent et stabilisent un réseau

oscillateur dont il est possible d'enregistrer *in vivo* et *in vitro* les oscillations. Il est même possible d'observer au niveau de cellules neuronales isolées, une rythmicité de type circadien.

On connaît 3 voies majeures afférentes (la rétine, le corps genouillé latéral, qui est un relais thalamique, et un noyau profond à la base du cerveau, le raphé).

Les signaux efférents du NSC peuvent atteindre d'autres horloges périphériques, dans d'autres régions du cerveau, et des organes (coeur, poumons, tractus gastro-intestinal, foie, reins) imprimant un caractère circadien aux grandes fonctions physiologiques.

D'autres systèmes contrôlent dans l'organisme la temporalité des fonctions physiologiques. On citera sans plus amples détails :

- Le système cortico-surrénalien, avec la corticotropine ACTH sécrétée par la partie antérieure de l'hypophyse, elle-même sous le contrôle d'une hormone de la partie profonde du cerveau, la corticoréline (CRH). L'ACTH détermine la sécrétion de l'hormone cortico-surrénalienne importante dans le contrôle circadien de nombreux autres fonctions métaboliques.

- Plusieurs sites cérébraux seraient impliqués dans l'estimation du temps et de ses intervalles ; certains noyaux gris sous-corticaux, en particulier le striatum, et certaines aires corticales frontales inférieures et pariétales droite.

- Enfin, le cervelet serait impliqué dans la chronologie et l'action rythmique dans les temps courts.

Naturellement c'est l'intégration coordonnée de tous ces réseaux qui, organisationnellement, constituerait la véritable horloge biologique de l'organisme

Les mécanismes moléculaires à l'origine de l'oscillation circadienne seraient de nature génétique et le premier gène d'horloge a été découvert chez la drosophile. L'analyse fonctionnelle génétique de l'oscillation circadienne du noyau supra-chiasmatique de la souris montre un système complexe de boucles de rétrocontrôles positifs et négatifs transcriptionnels de systèmes gènes-protéines qui, en interaction, règlent leur propre transcription à l'échelle de 24 heures et engendrent les rythmes au niveau des neurones. Des facteurs post-transcriptionnels (phosphorylation contrôlée des protéines incriminées) interviendraient aussi dans les processus de la temporalisation oscillatoire au sein des neurones.

LE TEMPS PERÇU/VÉCU

1 - LE FLUX DU TEMPS

C'est la formulation séquentielle classique « Passé, Présent, Futur » qui conduit à des questionnements multiples en Philosophie, en Cogniscience et en Physique fondamentale, cette dernière posant la question de la réversibilité du flux temporel.

a - Le **Passé** a-t-il une réalité en tant que tel ? Ne serait-il qu'une vaste zone d'archivage ? Peut-on y impliquer le seul cerveau ? Mais on n'a pas encore trouvé de centre de stockage des données mémorisées, ni de centre spécifique de la perception du passé et les mécanismes de la mémorisation des différentes mémoires demeurent largement incompris. La remémorisation elle-même pourrait être un processus de reconstruction des données mémorisées selon certaines hypothèses avancées en neurosciences. Comme l'a écrit le philosophe Ludwig Wittgenstein « où va le présent quand il devient passé, et où est le passé ? ».

b - Le **Futur** lui-même ne serait-il aussi qu'une vaste zone d'archivage de tout ce qui peut advenir (interaction entre les réseaux de causalités et leur probabilité d'expression dans le présent) ? Mais comment

différencier ce qui est prévisible de ce qui est prédictible, d'autant que le Futur, s'il n'est pas observable, est cependant en partie modifiable.

c - Le **Présent** est la temporalité immédiate et actuelle de la vie. C'est l'intervalle de temps le plus petit qui permet l'expression de la conscience en réflexion sur elle-même ou sur le monde extérieur. Mais cet intervalle de temps de perception de ce qui est appelé « le réel » est fonction des capacités biologiques inhérentes au cerveau et à la vitesse des influx synaptiques. C'est un intervalle de durée et non pas sans durée, dont les valeurs ont été évaluées entre 3 secondes et environ 60 secondes en neurosciences cognitives, sachant que l'intervalle ainsi défini correspond dans cette durée à des événements « vécus comme au présent ». L'analyse de ce plus petit intervalle demeure complexe : - Présence d'informations qui sont encore du Futur et qui sont déjà du Passé – Perception simultanée – Anticipation d'événements à partir du proche Futur ou du Passé.

2 - LE TEMPS PSYCHOLOGIQUE : PERCEPTION ET ESTIMATION DU TEMPS

Il n'y a aucun récepteur sensoriel spécifique et unique du passage du Temps. Les sites cérébraux impliqués sont plurilocalisés, ce qui souligne l'importance de la dynamique des connexions neuronales au sein de l'ensemble du cerveau. Ayant abandonné l'hypothèse de l'instantanéité des actions mentales depuis qu'Helmholtz, vers 1850, a déterminé la vitesse de conduction de l'influx nerveux (environ 1 à 50 m/s selon les réseaux neuronaux), la chronométrie mentale s'est développée analysant la perception des durées, la perception des rythmes et la perception de l'ordre temporel et de la simultanéité.

Trois domaines temporels sont ainsi définis :

- le *domaine des millisecondes et secondes*, très important dans l'évaluation des opérations mentales et motrices chez l'Homme ;
- le *domaine de la minute et de l'heure*, qui implique les événements de la vie active ;
- le *domaine cyclique circadien* aux alentours de 24 heures, réglant les grandes fonctions physiologiques.

Il semble utile de mentionner dans ce cadre les expériences pionnières de Libet (1973-1990) qui sont toujours l'objet de recherches en Neurosciences cognitives. Ces expériences cherchent à établir des corrélations entre les stimuli sensoriels et moteurs et le temps de leur prise de conscience chez le sujet humain. On citera deux catégories d'expériences :

a - La **temporalité de la perception sensorielle**, qui démontre (par stimulation directe au niveau du cerveau) qu'il faut environ 500 ms pour la perception de la sensation consciente mais 25 ms seulement (apparemment) en cas de stimulation périphérique. Ce paradoxe conduit au niveau de l'interprétation à la notion complexe de « référence rétrograde dans le temps » selon laquelle 25 ms serait « une perception antidatée de la conscience qui retournerait la sensation dans le

temps de 475 ms ». La complexité de l'interprétation illustre probablement notre ignorance, le cerveau travaillant aux limites de sa résolution temporelle.

b - La **temporalité de la décision volontaire**. En ce cas, le contexte expérimental de base comprend un chronomètre, un électroencéphalographe, un électromyographe. Le sujet doit prendre la décision de soulever le poignet tout en notant le moment de sa prise de décision. La chronométrie détermine 3 phases : - le début du potentiel évoqué primaire, qui détermine le début de l'activité neuronale, à -550 ms ; - la décision de bouger le poignet, à -200 ms ; - et le début du mouvement, à 0 seconde. Il résulte de nombreux résultats de ce type d'expérience que le temps de la décision volontaire consciente (à -200ms), vient après le temps de la véritable décision neuronale, 350 ms plus tôt. Que devient dès lors le « libre arbitre » ? Convient-il d'envisager une phase de volition non consciente à l'origine de nos décisions ? C'est l'interprétation qui est actuellement le plus souvent retenue en Neuro-cognosciences. Mais on pourrait aussi envisager (à notre sens) la non-mémorisation d'un phénomène conscient ultra rapide et décisionnaire, la décision étant alors celle de la « mise en oeuvre ». Des expériences utilisant par ailleurs des stimulations visuelles très brèves (20 ms) conduisent à envisager « des perceptions très rapides implicites ». Mais il se pourrait aussi que les difficultés d'interprétation temporelle de ces expériences résultent de la limitation d'un cadre conceptuel trop restrictif.

3 - LE MODÈLE CONSCIENCE/TEMPS

Le lien entre Temps et Conscience est un domaine de réflexion depuis près de 3 millénaires. Un Modèle s'appuyant sur le concept Conscience/Temps en Biologie, fondé sur des faits observables pourrait aider à entrevoir des lignes de recherche nouvelles. Les racines du Modèle sont métaphysiques par nécessité intrinsèque, mais le Modèle lui-même, dans ses aspects descriptifs, repose sur la différenciation de la Conscience en 3 niveaux qui, chacun, ont des interactions temporelles propres.

a - La **conscience primaire** (type I) est la conscience basique, biologique. Elle est non réflexive, impersonnelle, sans finalité autre que celle d'exprimer son propre niveau d'être, ce qui n'est pas une finalité. Elle s'appuie sur une mémoire procédurale infinie lui permettant d'élaborer au niveau de la matière des méta-structures douées de fonctionnalités et de les coordonner dans des ensembles fonctionnels intégrés. Le crible à son action multidirectionnelle est l'environnement physique qui élimine ou favorise les ensembles fonctionnels élaborés. Son action ressemble à celle d'une hyper-intelligence naturelle combinant l'emboîtement fonctionnel de ses programmes, laissant à l'environnement le soin d'en faire la sélection, un processus dont elle n'est pas consciente. Elle est à l'origine de l'évolution des espèces. Par la complexification de structures (tel le cerveau) son action conduit à l'expression de niveau de conscience plus évolué. Ce qui se passe principalement dans l'espèce humaine *sapiens* où (outre son action sur l'évolution qui perdure) elle continue d'agir sur le contrôle automatique des grandes fonctions physiologiques et de l'horloge biologique.

b - La **conscience ordinaire** (type II) est la conscience réflexive constitutive de l'être humain qui, de son spectre d'action émotionnel aux états cognitifs supérieurs (analyse, modélisation, abstraction), détermine les comportements les plus adaptés à l'environnement matériel et social. Pratiquement, tout le corpus scientifique est construit à partir de l'expression de cette conscience.

c - La **conscience lucide** (type III) est exprimée lors des « États de Conscience Modifiée » (EMI, OBE, États méditatifs profonds, Rêves lucides, etc.). Souvent de survenue non contrôlée, elle s'exprime sous ces formes dans plus de 10 % de la population humaine.

La temporalité semble différemment vécue à chaque niveau. On semble observer en montant dans les niveaux de conscience un « élargissement de l'écoulement du Temps », notion subjective qui perçue à chaque niveau semble objective et réelle (Figure 3).

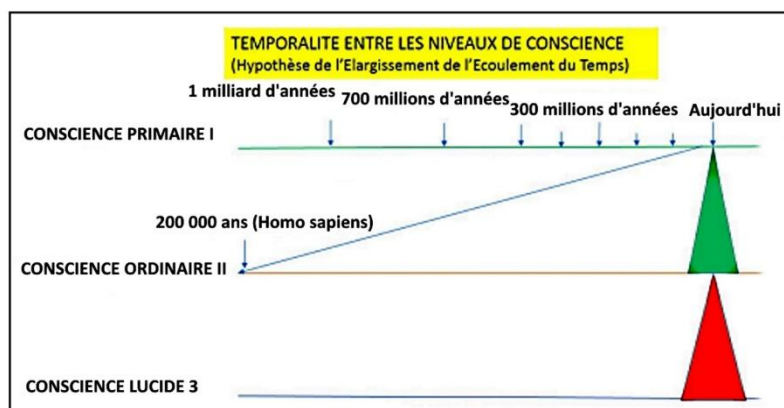


Figure 3

Si on examine l'écoulement du temps biologique (Conscience de type I) de notre point de vue Conscience ordinaire (type II), celui-ci semble long (*i.e.*, très lent

dans sa durée) et le modèle pose qu'il ne s'agit pas d'un simple changement quantitatif d'échelle. Si nous observons de notre Conscience ordinaire, l'écoulement

temporel lors de la Conscience lucide (rêves lucides, OBE, etc.), celui-ci semble s'écouler sans précipitation dans une temporalité élargie lui permettant l'expression « réelle » de très nombreux contenus doués de durée. Le modèle Conscience/Temps suggère une explication plus logique à l'expérience de Libet concernant la prise de décision précédemment citée : la véritable décision pourrait être prise non pas inconsciemment, mais dans l'état de la conscience lucide, non conscient dans la

Conscience ordinaire, l'élargissement relatif de la temporalité permettant d'évaluer lucidement le choix des décisions. Ainsi, c'est le niveau de la Conscience exprimée au niveau de l'interface du Cerveau, qui créerait chaque réalité temporelle.

Ouvrage de référence : *Le Temps, Instant et Durée*, de la Philosophie aux Neurosciences, de Pierre Buser et Claude Debru, 2011 (Ed. Odile Jacob).

PHILIPPE GUILLEMANT

Ingénieur de l'École Centrale, Ingénieur de recherche au CNRS
Laboratoire IUSTI, CNRS UMR 7343 - Polytech' Marseille, UMR 6595 CNRS - Université de Provence

L'INFLUENCE DU FUTUR SUR LE PRÉSENT

Les récents progrès dans différents domaines de la physique convergent vers une vision atemporelle de l'espace-temps. La mécanique quantique (MQ) a tout d'abord étendu sa « non localité » au domaine temporel, en montrant que des événements intriqués c'est-à-dire corrélés « non causalement » peuvent être séparés non seulement par l'espace mais aussi par le temps. La gravité quantique à boucles a montré que l'on pouvait éliminer le temps en physique. Les spécialistes de la relativité générale ont achevé de retirer tout sens physique au présent et affirmé qu'il faut considérer l'espace-temps comme déjà réalisé dans le futur, aidés en cela par une conception déterministe de l'univers-bloc et par la banalisation des produits technologiques de la relativité comme le GPS. Il s'ensuit une remise en question de l'idée que notre réalité pourrait se créer dans le présent, au profit d'une vision atemporelle de cette réalité qui revalorise l'hypothèse de la rétrocausalité, autrefois rejetée comme impensable.

Plusieurs chercheurs anglo-saxons ont ainsi réintroduit le « zigzag » d'Olivier Costa de Beauregard qui a proposé la rétrocausalité comme meilleure explication des corrélations non locales dans la fameuse expérience d'Aspect à photons intriqués (1982), parce qu'elle permet d'éviter le recours au concept assez ésotérique de « non localité ». Ce nouvel engouement pour la rétrocausalité s'est accompagné de nouveaux arguments, parmi lesquels le fait que le caractère discret et/ou indéterministe de la MQ imposerait la rétrocausalité ainsi que le besoin de travailler avec des conditions finales (qualifiées de libre arbitre) lorsqu'on veut conserver un point de vue réaliste de la MQ.

Mais il reste un problème non résolu : si l'univers n'évolue plus dans le présent et si le futur est déjà réalisé, l'univers peut-il encore évoluer ? Ne serions nous pas embarqués dans l'espace-temps comme dans un véhicule dont le décor extérieur, au mouvement aussi illusoire que le temps, produirait toutes nos sensations conscientes ? Imaginons effectivement un automobiliste pressé qui ressent fortement le temps qui rythme la succession trop lente des changements d'environnement d'un trajet bien déterminé d'avance.

Mais s'il pouvait se retrouver d'un seul coup en altitude pour l'embrasser d'un seul coup d'œil, il perdrait à ce moment cette sensation du temps. Mieux encore, il pourrait avoir une vision de son « futur à vivre » et même s'en servir pour mieux s'orienter.

Pourrait-on faire de même dans l'espace-temps dont le futur pourrait alors changer ? *A priori* non, si l'on se range derrière le postulat du déterminisme scientifique. Mais nous avons des arguments qui montrent que le chaos macroscopique est considéré à tort comme déterministe. En effet, lorsqu'on étudie à fond un système aussi simple qu'un billard, on s'aperçoit qu'à partir d'un certain nombre de boules ou d'interactions, la quantité d'information déterministe maximale que l'on peut tirer du calcul devient inférieure à celle qui est nécessaire pour fixer ses conditions initiales, ce qui est aberrant pour un mécanicien. On s'aperçoit aussi que l'évolution d'un billard dépend de réglages d'une précision qui devient très rapidement quantique et que cela se généralise aisément à presque tous les objets de la nature : à cause de leurs nombreuses interactions, leur évolution dépend nécessairement de ce qui se passe à l'échelle quantique, contrairement à une puissante idée reçue.

Dans ces conditions, la seule façon de conserver l'univers bloc est de le considérer non plus comme figé mais comme flexible, c'est à dire pouvant évoluer simultanément dans le futur et dans le présent, voire dans le passé. Cette conception fournit une alternative aux univers parallèles qui nous emprisonnent dans l'un d'entre eux afin de préserver le déterminisme, au prix d'in vraisemblables concessions : nous aurions une infinité de doubles de nous-mêmes conscients, un univers serait créé pour chaque bifurcation quantique, etc. !

La difficulté que l'on peut avoir à envisager la flexibilité de la réalité atemporelle vient de ce que l'on pense qu'elle existe « en dur », telle qu'on la perçoit. Or, si l'on tire les leçons de la relativité (espace courbe) et de la gravité quantique (vibrations de l'espace-temps), on

s'aperçoit que l'espace tel qu'on le conçoit n'existe pas, pas plus que le temps ni la matière.

La flexibilité de l'espace-temps est également une conséquence de ses vibrations ou vagues quantiques, à condition de les concevoir comme atemporelles, c'est-à-dire dans un temps réel distinct de notre temps présent illusoire. Chaque ligne temporelle d'un individu se retrouve ainsi agitée par les vagues d'une mer quantique (Figure 1).

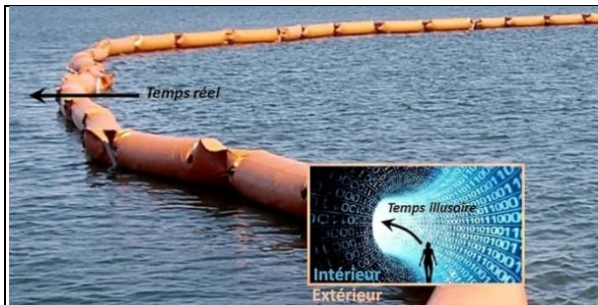


Figure 1. La ligne temporelle d'un individu pourrait être agitée par les vagues du vide quantique

Cette situation impose naturellement la rétrocausalité car aucun changement ne peut avoir lieu dans l'espace-temps sans qu'il ne soit relié causalement avec son passé et avec son futur, ce dernier influant donc nécessairement sur lui. On remarque ainsi que, quel que soit le type de causalité - directe ou inverse - les causes continuent de précéder leurs effets dans un temps réel « atemporel » de l'évolution. La seule vraie question soulevée par la rétrocausalité est finalement la suivante : un changement dans le futur peut-il vraiment avoir lieu sans être la conséquence du seul présent ?

Prenons un exemple : un rendez vous ferme, mais précédé de moyens de s'y rendre totalement aléatoires, génère dans l'espace-temps de nombreux chemins improbables qui convergent tous vers lui pour le rendre très probable. Dans ce cas la rétrocausalité s'applique parce qu'aucun chemin, dont la probabilité peut fluctuer jusqu'à s'annuler sans faire disparaître le rendez-vous, ne peut à lui seul garantir son maintien dans l'espace-temps. Du fait de sa « fluidité » on peut même envisager le cas où un seul chemin subsiste et voit sa probabilité subitement augmenter parce que celle du rendez-vous est restée élevée. Une telle situation permettrait d'expliquer ce qu'on appelle la chance, de même que les phénomènes de synchronicités, dans lesquels l'état d'esprit ou l'intention - ici, celle de ne pas rater un rendez vous - jouent un rôle dans la manifestation pourtant très improbable du chemin. Si cette explication est juste, alors il faut en déduire que l'activité cérébrale correspondant à l'intention est responsable du maintien ou de la création dans l'espace-temps des rendez-vous avec notre futur, comme si le cerveau était « câblé » à l'information qui structure dynamiquement ce dernier, ce qui n'est après tout rien d'autre que l'hypothèse du libre arbitre.

Il est d'ailleurs bien plus pratique pour la mécanique de l'espace-temps de ne pas avoir à générer tous les scénarios possibles d'évolution en ne sélectionnant que ceux qui correspondent à une intention doublement à l'œuvre dans le cerveau et dans le futur, plutôt que d'avoir à multiplier à l'infini les possibilités du multivers d'Everett, en infraction avec le principe du rasoir d'Occam.

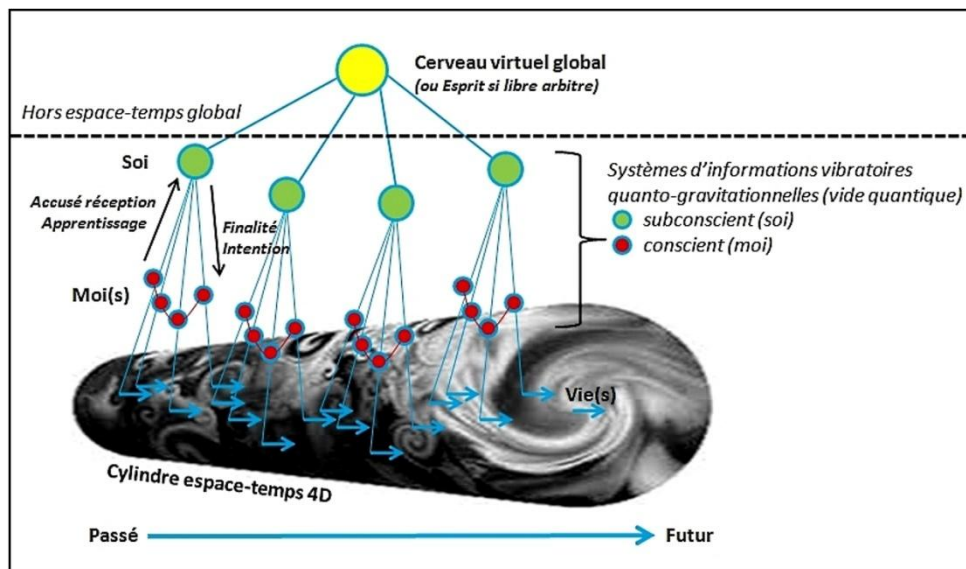


Figure 2. Le vide quantique pourrait jouer le rôle d'un cerveau virtuel qui façonne l'espace-temps

Selon notre thèse, le principe évolutif dans l'univers ne serait donc pas exclusivement mécanique mais dépendrait aussi du libre arbitre, qu'il soit réel dans le cas d'un futur malléable ou illusoire dans le cas d'un futur déjà déterminé. La mécanique ne ferait que réaliser un champ des possibles dans le vide quantique, lequel serait densifié voire excité localement par la conscience.

Cette thèse rejoint l'hypothèse de Roger Penrose qui attribue à la conscience des propriétés quanta-gravitationnelles. Toutefois nous ne proposons pas comme lui que la conscience soit directement responsable de la réduction des états quantiques dans le cerveau, mais plutôt qu'elle les densifie dans le futur en orientant ainsi le « choix d'univers » que la

décohérence va ensuite manifester dans le cerveau. La conscience aurait donc la capacité de sélectionner dans le futur les potentiels encore malléables qui sont susceptibles d'entrer ultérieurement dans la réalité. Il reste bien entendu à identifier le mécanisme qui permettrait de relier le cerveau au vide quantique (Figure 2).

En conclusion, nous proposons une conception cybernétique de l'évolution de l'espace-temps, lequel serait un univers-bloc d'informations constamment en train de mettre à jour ses données via un traitement atemporel massif consistant à commuter des lignes temporelles orientables depuis l'extérieur de l'espace-temps (ou vide quantique) par le libre arbitre et via la conscience. De ce point de vue, une description algorithmique de type neuronal pourrait être plus adaptée qu'une description de l'évolution en termes d'équations. Remarquons, à l'appui de cette idée, qu'il est possible de concrétiser n'importe quelle équation en algorithmes mais pas l'inverse. L'emprise de la simulation numérique dans la recherche en physique pose déjà un problème ontologique aux physiciens attachés aux équations. Il faut le voir positivement, car la gestion simultanée de conditions initiales et finales, que les mathématiques a du mal à appréhender, peut certainement être résolue par simulation numérique, en particulier les paradoxes temporels soulevés en apparence par la rétrocausalité et dont la physique des équations ne sait pas encore se débarrasser.

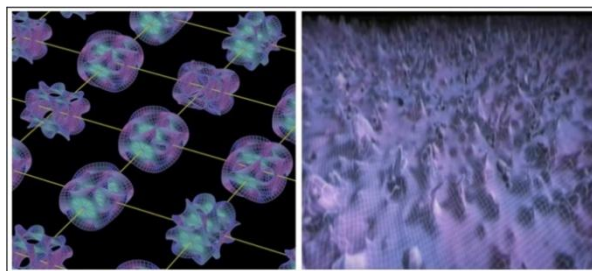


Figure 3. Deux propositions théoriques actuelles. À gauche, Théorie des cordes : vibrations quantiques dans des dimensions supplémentaires de l'espace. À droite, Gravité quantique : fluctuations (hasard) ou vibrations quantiques de la texture de l'espace-temps.

Pour en savoir plus, publications de l'auteur en rapport avec le sujet :

- P. Guillemant, J. Morisson, *La physique de la conscience*, ouvrage paru aux éditions Guy Trédaniel, juin 2015.
- P. Guillemant, *Théorie de la double causalité*, Vol 2, pages 13-27, TEMPS, éditions du Temps, juin 2014.
- P. Guillemant, C. Abid, M. Medale, *Characterizing the transition from classical to quantum as an irreversible loss of physical information*, Arxiv 1311 :5349 [Quantum Physics], 2013.
- P. Guillemant, *A flexible cylinder to model physical functions of consciousness*, Cosmopolis, Vol 7, juin 2013.
- P. Guillemant, *La Route du Temps*, ouvrage paru aux éditions Le Temps Présent, 2010 & 2014.

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

SYNCHRONICITÉ ET TEMPS

Physique quantique

L'acte de naissance de la physique quantique date de la fin de l'année 1900, période durant laquelle Max Planck publia son explication du rayonnement du corps noir, c'est-à-dire du rayonnement émis par un corps que l'on chauffe. L'explication de Max Planck consista à supposer que les échanges d'énergie entre le rayonnement et la matière ne peuvent se faire que par paquets discontinus, les quanta. Ce fut le point de départ d'une grande révolution de la pensée en physique : la physique quantique.

Une des caractéristiques de la physique quantique est son impossibilité à être formulée en termes « classiques ». La mécanique dite « classique » peut l'être dans des termes ayant trait à la perception que nous avons de la réalité du monde extérieur qui nous entoure. Ainsi, en physique classique, une onde peut être comparée à des vagues apparaissant à la surface d'un étang ou d'un océan. De même, un corpuscule peut

être comparé à une bille se mouvant dans l'espace. Remarquons qu'en physique classique, ces deux notions sont incompatibles. Une onde ne peut pas être un corpuscule et réciproquement. Il n'en va pas de même en physique quantique. En physique quantique, un système ne peut pas être décrit classiquement comme une onde ou un corpuscule. Il est en fait « les deux ensemble » dans le sens où, dans la réalité expérimentale, certaines expériences le font apparaître comme une onde tandis que d'autres le font apparaître comme un corpuscule. Seuls des objets mathématiques, comme les fonctions d'onde ou les champs quantiques, peuvent décrire ce double aspect « contradictoire » des systèmes quantiques.

Principe de superposition

Une des propriétés des ondes est qu'elles sont capables de se superposer. Un des principes fondamentaux de la physique quantique est le principe de superposition. Celui-ci énonce que les fonctions d'onde s'additionnent comme des vecteurs, une raison pour laquelle on les

nomme aussi vecteurs d'état¹. La somme de deux fonctions d'onde (ou de deux vecteurs d'état) d'un système quantique est aussi une fonction d'onde (ou un vecteur d'état) de ce système. Ainsi, si, à un instant donné, une première fonction d'onde « localise » une particule en un point *A* de l'espace et si, au même instant, une deuxième fonction d'onde « localise » cette même particule en un autre point *B* de l'espace, la somme des deux fonctions d'onde « localisera » la particule aux deux points *A* et *B*. La particule sera donc « localisée » en deux endroits en même temps.

C'est ici qu'entre en jeu le processus de mesure qui permet d'observer la particule dans le monde « classique » qui nous entoure. Il est clair que nous observons la particule en un seul endroit et non en plusieurs endroits simultanément (effondrement, réduction de la fonction d'onde ?).

Intrication quantique

L'intrication quantique (en anglais, quantum entanglement) est un phénomène fondamental de la physique quantique. C'est une propriété spécifique de la physique quantique qui n'existe pas en mécanique classique. Elle se manifeste, en général, par le fait que lorsque plusieurs particules ont été préparées ensemble, ou ont interagi pendant un certain intervalle de temps, qui peut être très court, elles restent fortement corrélées même si elles sont séparées par une très grande distance. Cela signifie que si nous mesurons une certaine propriété physique d'une des particules, les autres particules vont *instantanément* « hériter » de la propriété physique correspondante (la propriété corrélée), même si elles se trouvent à l'autre bout de l'univers.

Insistons sur le fait que dans ce phénomène il n'y a pas d'interaction entre les particules, ni de transfert d'information entre elles via un canal spatio-temporel ! Le phénomène ne dépend pas de la distance entre les particules. C'est ce que l'on appelle la *non-localité*.

Remarquons que la spécificité quantique indique qu'avant une mesure les propriétés physiques de chaque particule individuelle ne sont pas déterminées (*non-réalisme*).

Le sens de l'intrication quantique est profondément enraciné dans le fait qu'un système de particules quantiquement intriquées est un système *global, non-séparable*. En termes techniques cela signifie que la fonction d'onde du système des particules ne se factorise pas en produit des fonctions d'onde de chacune des particules.

Considérons, comme exemple, un système de deux photons dont les polarisations (les directions du champ électrique) sont quantiquement intriquées (Figure 1). Nous remarquons que les directions du champ électrique de chaque photon ne sont pas définies au préalable, c'est-à-dire avant toute mesure. Par contre, le

système *non-séparable* constitué des deux photons montre que ces directions seront fortement corrélées lors de la mesure : si nous mesurons la direction du champ électrique suivant une direction arbitraire (que nous choisissons) la direction du champ électrique de l'autre photon sera *instantanément* fixée, quelle que soit la distance entre les deux photons. Dans cet exemple, la forte corrélation apparaît dans le fait que la direction du champ électrique du deuxième photon sera la même que celle mesurée pour le premier photon. Remarquons que la mesure de la direction du champ électrique d'un des deux photons détruit *instantanément* le système *non-séparable*, chaque photon reprenant son individualité.

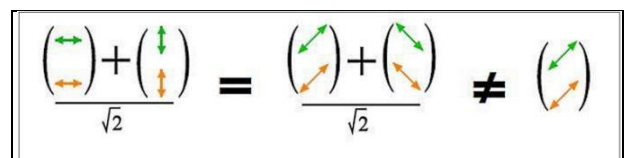


Figure 1. Système *non-séparable* de deux photons *maximalement intriqués*²

Cet exemple montre bien que la physique quantique est une théorie *non-locale* et *non-réaliste*. Le fait que la corrélation se joue de l'espace et du temps montre que la physique quantique est une théorie *non-locale*. L'intrication quantique transcende notre notion d'espace-temps.

Intrication quantique et temps

Dans une expérience de photons intriqués (Alain Aspect et al., Nicolas Gisin et al.) les mesures sur chacun des deux photons sont séparées par un intervalle de genre espace (aucune des deux n'est dans le cône du futur de l'autre ; si une information est échangée entre les deux photons elle doit voyager plus rapidement que la lumière ce qui est impossible).

Soit *A* la mesure sur le premier photon et soit *B* la mesure sur le deuxième. *A* et *B* sont donc séparées par un intervalle de genre espace. Par conséquent il existe un repère dans lequel *A* et *B* sont simultanées, un repère dans lequel *A* est antérieure à *B* et un repère dans lequel *B* est antérieure à *A* ! Le temps n'a plus de sens. Il est impossible de conclure à une causalité spatio-temporelle entre les deux mesures. Aucune des deux n'est la cause de l'autre au sens de la causalité spatio-temporelle. Il s'agit d'une **causalité sans temps** !

Cette causalité peut être exprimée par un argument contrefactuel : « Si *A* ne mesure pas une polarisation verticale pour le premier photon, *B* ne mesure pas de polarisation verticale pour le deuxième photon. »

La physique quantique montre qu'un système intriqué isolé est statique. Il ne varie pas avec le temps. Des expériences l'ont vérifié, par exemple l'expérience de Ekaterina Moreva et al. (Figure 2).

¹ L'ensemble des vecteurs d'état d'un système

² Cette figure est extraite de Bennet, 2006.

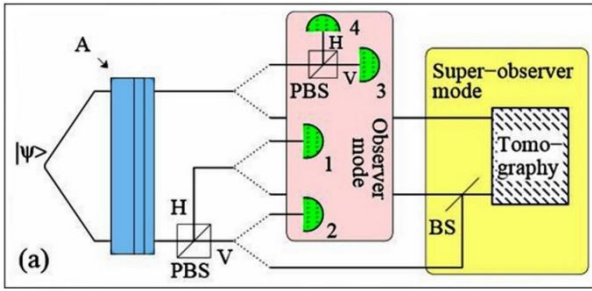


Figure 2 : Observateur et Super-Observateur d'un système de deux photons intriqués³

Sur la figure 2, la boîte bleue A représente différentes épaisseurs de lames biréfringentes qui font tourner les polarisations des photons. Le passage du système des deux photons intriqués à travers ces lames biréfringentes ne modifie en rien ce système. Le système est bien statique (mode Super-Observateur, boîte jaune). Par contre, si nous pénétrons à l'intérieur du système et utilisons un des deux photons comme horloge la dépendance au temps apparaît (mode Observateur, boîte rose).

La quantification (canonique) de la relativité générale conduit à l'équation de Wheeler-De Witt qui prédit un univers quantique statique, c'est-à-dire un univers dans lequel il n'y a pas de temps, ce qui est contraire à notre observation. Cependant, il s'agit d'une vision à partir d'un observateur (hypothétique) extérieur à l'univers (mode Super-Observateur). Le fait que nous soyons à l'intérieur de l'univers, c'est-à-dire intriqué avec l'univers, comme dans le cas du système des deux photons intriqués ci-dessus, engendre le temps (mode Observateur, Page et Wootters). Remarquons de plus que l'univers quantique statique de Wheeler-De Witt n'est pas l'univers classique que nous observons car il contient toutes les configurations possibles. Il est la potentialité d'actualisation de notre univers visible.

Phénomènes de Synchronicité

Un phénomène de synchronicité est caractérisé par une coïncidence significative qui apparaît entre un état mental (subjectif) et un événement qui se produit dans le monde extérieur (« objectif »). La notion de synchronicité a été introduite par le psychanalyste suisse Carl Gustav Jung et étudiée ensuite conjointement avec le physicien Wolfgang Pauli, un des pères de la physique quantique.

Un des phénomènes de synchronicité les plus troublants est lorsque, par exemple, vous allumez votre poste de télévision, ou que vous regardez un film, et que ce que vous découvrez sur l'écran est en coïncidence parfaite avec votre subjectivité et ce que vous vivez dans le moment présent. Ce qui apparaît sur l'écran ayant pu être enregistré des mois auparavant, cet exemple montre que la synchronicité se joue du temps et de la causalité spatio-temporelle.

La synchronicité est un phénomène essentiellement personnel et subjectif, qui peut cependant être partagé par plusieurs personnes. Pour quelqu'un qui vit constamment dans la synchronicité il ne peut être question de mauvaise évaluation des probabilités, ni de biais de sélection des informations. Le sens transporté par un phénomène de synchronicité est tellement imposant et lié à l'instant présent de la personne qui le vit qu'il ne peut s'agir d'un « biais de sélection ».

Jung rattache ce phénomène à un "parallélisme acausal" dans lequel les deux événements sont liés par un "principe de correspondance acausal". Dans un phénomène synchronistique il n'y a aucun lien causal (au sens de la causalité spatio-temporelle) entre les deux événements qui sont corrélés et localisés dans l'espace-temps. Les phénomènes de synchronicité sont des phénomènes globaux dans l'espace et le temps. Ils ne peuvent pas être expliqués par la mécanique classique. Cependant, dans le cas d'une coïncidence significative apparaissant entre les psychismes de deux individus, nous pouvons y voir une analogie avec l'intrication quantique (Atmanspacher, 2002 ; Baaquie et Martin, 2005).

Si les phénomènes de synchronicité apparaissent comme acausals, c'est au sens de la causalité spatio-temporelle. Un acte, un choix, **ou même simplement une pensée**, peuvent déclencher un phénomène de synchronicité, lequel sera en rapport avec cet acte, ce choix, ou cette pensée. Il y aura bien causalité dans le sens où l'acte, le choix, ou la pensée, seront la cause, tandis que le phénomène de synchronicité constituera l'effet. Cependant le processus qui fait passer de la cause à l'effet ne s'inscrit pas dans une continuité spatio-temporelle. Comme certains phénomènes de physique quantique, ce « processus » peut très bien se situer dans un contexte a-spatial et a-temporel. Les phénomènes de synchronicité pourraient ainsi s'expliquer de façon causale, mais dans le cadre d'une **causalité sans temps**.

Références

- Atmanspacher, H., Römer, H. et Walach, H., 2002. *Weak quantum theory. Complementarity and entanglement in physics and beyond*, Foundations of Physics, 32, pp. 379-406.
- Baaquie, B.E. et Martin, F., 2005. *Quantum Psyche - Quantum Field Theory of the Human Psyche*, NeuroQuantology, 3, No. 1, pp. 7-42 ; traduction française : http://www.cunimb.com/francois/Psyche_french.pdf.
- Bennet, C.H., 2006. *Information is Quantum*, <http://www.research.ibm.com/people/b/bennetc/QInfWeb.pdf>.
- Moreva, E., 2014. *Time from quantum entanglement : an experimental illustration*, Phys. Rev. A 89, 052122.
- et « pour en savoir plus » :**
- Diederer, J., 2013. *Synchronicity*, Film DVD disponible sur le site : <http://www.synchronicitydoc.com/>.
- Martin, F., 2009. *Mécanique quantique et psychisme*, Conférence au Département de Psychiatrie des

³ Cette figure est extraite de Moreva, 2014.

Hôpitaux de Genève : <http://www.cunimb.com/francois/ConferenceHUG.pdf>.

Martin, F., 2011. *Psyché Quantique et Synchronicité*, Conférence au Festival « Spiritualité en Pyrénées »,

Revue TEMPS, Numéro 1, p. 27, Editions du Temps, Séville, 2014.

Connes, A., Chéreau, D., Dixmier, J., 2013. *Le Théâtre Quantique*, Ed. Odile Jacob, Paris.

Rovelli, C., 2012. *Et si le temps n'existait pas ? Un peu de science subversive*, Ed. Dunod, Paris.

25 novembre 2014, Institut Pasteur

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

LE CERVEAU : QUEL TYPE DE MACHINE ?

Modératrice : Rodica Ravier, Directrice de recherche honoraire au CNRS

JEAN-PIERRE HENRY

Directeur de Recherche émérite au CNRS, Institut Curie, Paris

Laboratoire Matière et Systèmes Complexes, UMR 7057 CNRS – Université Paris 7 Diderot

Henri Bergson a écrit : « Le cerveau ne doit pas être autre chose, à notre avis, qu'une espèce de bureau téléphonique central : son rôle est de donner la communication ou de faire attendre. Il n'ajoute rien à ce qu'il reçoit ». Les recherches actuelles s'efforcent de démontrer le contraire et de comprendre comment le cerveau peut traiter les informations qu'il reçoit pour en extraire un contenu qui sera la base de nos réflexions, de nos décisions et de nos actions.

L'origine de ce mystère réside d'abord dans les propriétés des cellules constitutives du cerveau, les neurones. Leur forme est assez caractéristique : sur le corps cellulaire, qui contient les éléments communs à toutes les cellules, se greffent des prolongements parfois très longs : d'un côté les dendrites, très ramifiées, et de l'autre l'axone, ramifié seulement à son extrémité. On estime le nombre des neurones à 100 milliards et chacun contacte en moyenne 1000 voisins, l'ensemble formant un réseau très touffu. Sa résolution requiert des techniques originales (Figure1).

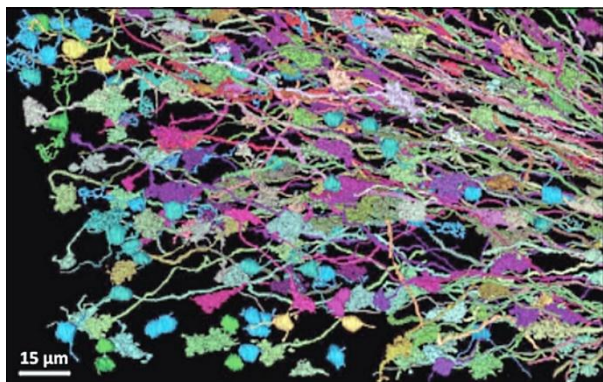


Figure 1. Imagerie du cerveau par la technique Brainbow (Livet et al., 2007, *Nature*, 450-456)

Dans ce réseau, l'information circule sous forme de vagues de potentiel électrique, traversant les neurones depuis les dendrites jusqu'à l'extrémité de l'axone. Ces vagues, appelées potentiel d'action, représentent l'événement unitaire, les « bits » d'information. Leur

forme est stéréotypée et elle limite leur cadence à 200/seconde, alors qu'un microprocesseur est des millions de fois plus rapide. Le passage du potentiel d'action de l'extrémité d'un axone aux dendrites du suivant est assuré chimiquement, par la libération de molécules de neurotransmetteur par l'axone. Celles-ci facilitent (synapses excitatrices) ou bloquent (synapses inhibitrices) la naissance d'un potentiel d'action dans le neurone cible. Ce dernier intégrera algébriquement les informations qu'il reçoit selon des règles communes aux réseaux électriques (Figure 2).

Ainsi, le câblage des neurones permet d'expliquer certaines réponses complexes. La plasticité synaptique est une deuxième source de complexité : la transmission de l'information au niveau d'une synapse peut être modulée, une synapse peut être affaiblie ou renforcée. Parfois, on observe des changements morphologiques avec apport de nouvelles synapses stables dans le temps, offrant une explication possible à la mémoire. Un phénomène rapide, le potentiel d'action, peut « réveiller » le programme génétique et modifier le câblage, une différence majeure avec le fonctionnement des ordinateurs !

Comment le cerveau utilise-t-il les propriétés des réseaux de neurones ? Obtenir des réponses à cette question pose des problèmes méthodologiques difficiles. Chez l'animal, l'implantation d'électrodes permet des mesures de l'activité électrique locale ainsi que la stimulation de réseaux. Des mesures optiques sont aussi possibles, permettant l'observation de cerveaux entiers de larves de poisson ou la stimulation locale de neurones modifiés génétiquement. Chez l'homme, les mesures électriques ne sont possibles que dans des cas de situations médicales rares. En revanche, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) offre des possibilités de développement importantes : elle permet la visualisation de l'activation de réseaux de neurones par le biais de leur consommation énergétique. Un réseau activé consomme de l'énergie et montre une IRM différente.

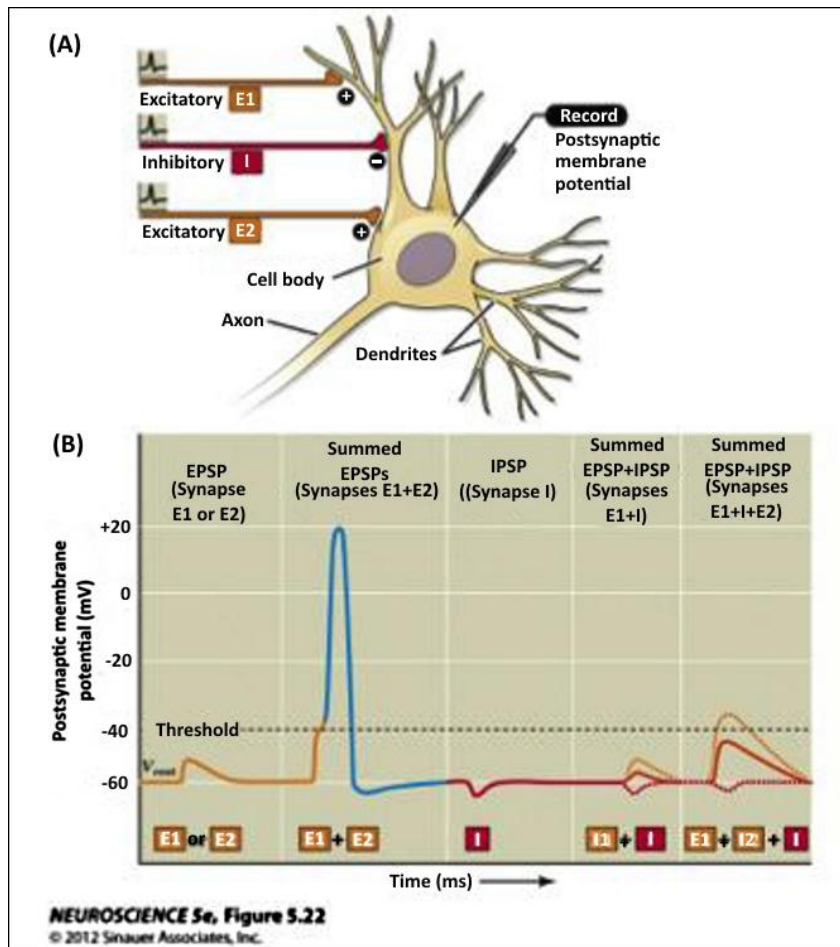


Figure 2. Les potentiels locaux se somment algébriquement dans le neurone cible ; quand la valeur algébrique atteint un seuil, un potentiel d'action est engendré.

Plusieurs lignes générales se dégagent de l'ensemble des travaux. Tout d'abord, le cerveau travaille en unités fonctionnelles regroupées dans des aires bien définies. Les visages, les objets, les paysages sont reconnus par des neurones réunis dans des aires différentes que

l'IRM fonctionnelle permet de localiser. La connaissance de ces aires a permis de développer des interfaces cerveau-machine, dans lesquelles les courants d'activation sont récupérés pour diriger des prothèses (bras robotique, prothèses visuelles).

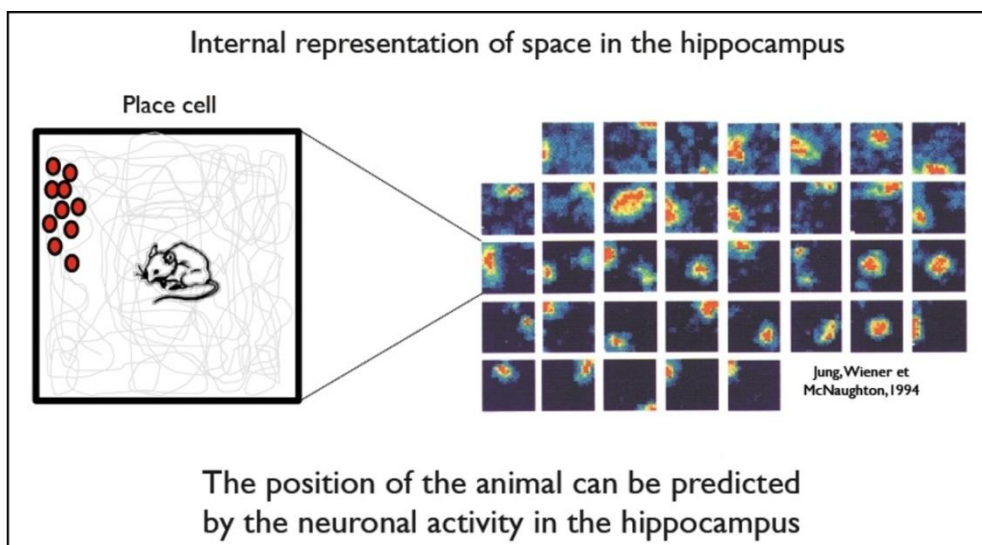


Figure 3. Neurones de lieu. A droite : enregistrements électriques de différents neurones de l'hippocampe en fonction de l'emplacement où se situe l'animal ; à gauche : on voit que chaque neurone s'active pour un lieu différent. Le neurone de l'inset s'active pour les positions marquées en rouge.

Le renforcement synaptique est une seconde ligne majeure de fonctionnement du cerveau. Elle est clairement impliquée dans les phénomènes de mémoire et d'apprentissage. Les mécanismes de la peur, étudiés par Joseph LeDoux, à New-York, et ceux de la mémoire spatiale, qui ont valu le Prix Nobel de Médecine 2014 à John O'Keefe, May-Britt et Edvard Moser, sont les plus convaincants (Figure3). Ces études, qui allient l'observation à l'expérimentation, se placent à un niveau cellulaire et même moléculaire.

La richesse des connexions forme la troisième ligne mise en évidence et la compréhension des mécanismes de la vision en offre un exemple frappant. L'information recueillie par la rétine est d'abord analysée en composants géométriques stockés à l'arrière du cerveau, puis les aires de reconnaissance spécialisées, située en avant, vont piocher dans cette banque de

données. Lorsque la pioche est bonne, c'est-à-dire correspondant à des images stockées dans de gros dictionnaires, l'information sera transmise aux aires frontales où se fera la prise de conscience. L'aspect remarquable de ce fonctionnement réside dans l'analyse massivement parallèle des données qui permet d'obtenir des résultats rapides malgré la lenteur de la circulation de l'information.

Il est remarquable que les recherches les plus récentes sur le développement de robots possédant un « sens de la vision » s'efforcent de suivre le fonctionnement de notre cerveau. « Beaucoup de chercheurs croient que le *neuromorphic computing* est sur le point de doter les robots de performances sensorielles qu'ils n'ont jamais eues auparavant, leur donnant un niveau d'autonomie inégalé » (Robert Service, Science, 10 octobre 2014).

3 février 2015, INSERM Paris, rue Wilhem

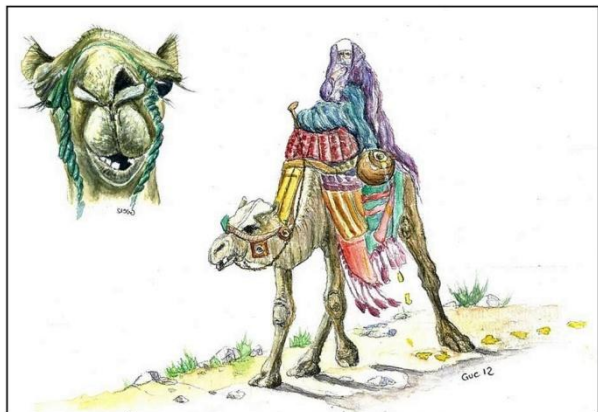
LA SÉRENDIPITÉ au service de l'innovation thérapeutique

Modératrice : Rose-Agnès JACQUESY, Directrice de recherche honoraire au CNRS

CLAUDE MONNERET

Membre de l'Académie nationale de Pharmacie
Directeur de Recherche émérite au CNRS, Institut Curie, Paris

Cette présentation a pour but de montrer, comment le hasard, sous différents aspects, a contribué et contribue toujours à l'innovation thérapeutique. Dans certains cas bien précis, ce hasard porte également le nom de sérendipité. Celle-ci, qui est l'art de rencontrer quelque chose que l'on ne cherchait pas, est une source pour la créativité et l'innovation. Les exemples foisonnent dans des domaines aussi variés que la biologie, la physique et, ce qui nous intéresse ici, dans celui de la thérapeutique.



Histoire des trois princes de SERENDIP et du chameau perdu, conte persan à l'origine du mot Serendipity* (Dessin de Jean-Christophe Gueguen).

Premier exemple de choix, celui de la *chimiothérapie des cancers* qui doit son origine aux gaz toxiques, comme l'ypérite, utilisée lors de la première guerre mondiale. Liée à un accident, lors de la seconde guerre mondiale, l'hypérite donnera naissance au chlorhydrate de chlorméthine (ou Cariolysine® ou Mustargen®) en 1949, le premier médicament anticancéreux approuvé par la FDA.

Il est des découvertes totalement liées à la sérendipité, comme celle du cis-platine en cancérologie, ou encore celle de l'antiépileptique, l'acide valproïque, lorsque les chercheurs s'apercevront que c'est le solvant, et non le contenu, qui constitue le principe actif.

Il est d'autre part des hypothèses fausses qui vont se révéler judicieuses. C'est toute l'histoire des poisons du fuseau comme la vincristine (ou Oncovin® de Pierre Fabre) et la vinblastine (ou Velbé®), lesquelles conduiront à la Navelbine® et plus récemment, à la vinflunine (le Javlor®) destinée au traitement du cancer de la vessie.

Des événements extérieurs peuvent s'avérer propices. Ainsi le Taxotère®, blockbuster de Sanofi préconisé dans le traitement des cancers du sein doit, en partie, sa naissance au tracé d'une route dans le parc du CNRS, dans Gif-sur-Yvette, près de Paris.

Et que dire des médicaments psychiatriques qui pour la plupart sont redevables à la sérendipité !

Nous terminerons cet exposé par deux exemples récents : celui du propranolol, un bêtabloquant revisité comme traitement de choix des hémangiomes infantiles graves, et celui de l'Erivedge®, destiné à la prise en charge du carcinome basocellulaire dont la découverte est liée à la naissance de brebis cyclopes.

À l'heure où l'on s'interroge, tous azimuts, sur l'innovation thérapeutique, comment la stimuler, comment la favoriser, il est curieux de constater que l'on fait tout pour freiner la sérendipité. La volonté de tout

planifier, que ce soit dans le monde industriel ou dans le monde universitaire met en péril cet aspect pourtant riche en exemples fructueux. Selon la philosophe Avita Ronell, la folie de l'évaluation permanente est susceptible de « brider l'action, étouffer la créativité au profit d'un formatage et de ne susciter, *in fine*, plus rien que routine et désengagement ». Et que dire, aussi, du principe de précaution qui peut devenir un frein à l'innovation.

**Horace Walpole, 1754 : "The princes were always making discoveries, by accidents and sagacity, of things which they were not in quest of".*

10 mars 2015, Institut Curie

L'ALLERGIE

Modérateur : Guy-André VOISIN

Directeur de recherche émérite, Association Claude Bernard

MARC DAËRON

Institut Pasteur, Paris, Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, Marseille,
Institut d'histoire et de philosophie des sciences et des techniques, Paris

L'ALLERGIE, UN PARADOXE ?

On désigne par le nom d'allergies un ensemble de manifestations pathologiques polymorphes, survenant chez certains individus mais pas chez d'autres, quelques minutes après un second contact avec une substance de l'environnement sans toxicité propre. Le plus souvent bénignes, les manifestations allergiques peuvent être sévères, voire invalidantes. Elles peuvent même engager le pronostic vital en quelques minutes.

Parce qu'elles sont la conséquence d'une réaction immunitaire dont on ne connaît que l'effet pathogène et parce que cette réaction est dirigée contre des substances de l'environnement aussi inoffensives que du pollen, des poils d'animaux ou même des aliments, les allergies sont une énigme immunologique. Elles apparaissent comme des réponses aberrantes d'un système immunitaire qui rend malade au lieu de protéger. Et parce qu'on n'en comprend pas la cause, on ne dispose que de traitements empiriques ou symptomatiques. Or, l'augmentation exponentielle de leur fréquence et de leur gravité dans les pays développés au cours des 50 dernières années a fait des allergies un problème de santé publique majeur reconnu par l'OMS. Voilà les immunologistes mis au défi d'élucider une énigme scientifique pour résoudre un problème sanitaire. Une énigme qui les oblige à s'interroger sur leur objet d'étude.

Une "autre réaction"

L'allergie n'est pas nouvelle. Son existence est attestée depuis l'antiquité. Mais c'est avec le XXe siècle, après que Louis Pasteur eut montré qu'on pouvait délibérément induire une immunité, jusqu'alors aléatoire et naturelle, que l'étude des réactions immunitaires, et donc de l'allergie, a commencé. L'allergie est alors apparue comme une autre réaction (ἄλλος ἔργον), à la fois propre à certains individus et différente des autres réponses immunitaires.

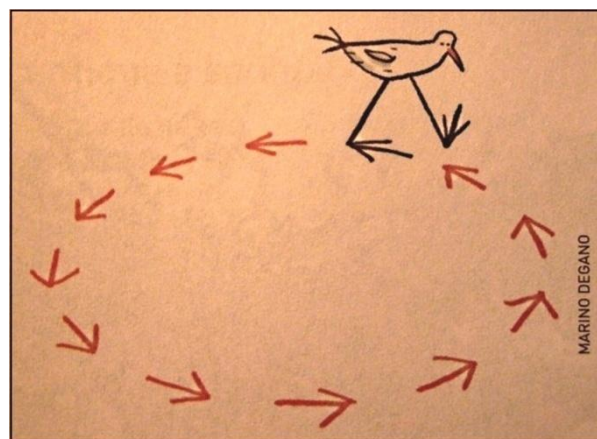


Image d'un paradoxe... (dessin de Marino Degano)

L'événement fondateur est la description de l'anaphylaxie en 1902. Richet et Portier observent en effet qu'au lieu de les protéger contre une toxine, une immunisation peut rendre des chiens hypersensibles et les tuer lorsqu'on leur administre une dose infinitésimale, non toxique, de la toxine. Sept ans après les funérailles nationales de Pasteur, ils ont le courage scientifique de proclamer qu'immunité n'est pas toujours synonyme de protection. Ils appellent anaphylaxie - le contraire de la prophylaxie - le phénomène qu'ils ont découvert, dont on comprend vite qu'il est une réaction allergique générale hyper aiguë. Leurs successeurs rechercheront alors et trouveront des processus singuliers pour expliquer un phénomène hors du commun. Étrangement, les symptômes de l'anaphylaxie peuvent être reproduits par l'administration d'une substance extraite de l'ergot de seigle, l'histamine. Elle implique des anticorps très peu abondants dont le nom, IgE (E pour érythème), dit qu'on leur assigne d'emblée une signification pathologique. Ces anticorps se fixent avec une affinité exceptionnellement élevée à des récepteurs d'anticorps uniques, les RFc ϵ 1, exprimés par des cellules minoritaires dans le sang et les tissus, les basophiles et mastocytes. Et l'on découvre que ces cellules contiennent et libèrent de l'histamine. Les mécanismes d'une réaction pathogène ne pouvaient être ceux d'une réponse immunitaire protectrice.

Les travaux sur l'allergie se multipliant, les mécanismes capables de rendre compte des symptômes de l'allergie sont de mieux en mieux connus. Lors d'un premier contact avec un allergène, celui-ci est capté par des cellules spécialisées, les cellules dendritiques. Ces cellules peuvent alors "présenter" des fragments d'allergène à des lymphocytes T naïfs dont elles orientent la différenciation vers un type particulier. Les cellules Th2 ainsi produites secrètent un cocktail de cytokines qui favorisent la différenciation des mastocytes et des basophiles et qui orientent la réponse immunitaire vers la production d'IgE spécifiques de l'allergène. Ces anticorps diffusent dans tout l'organisme et se fixent sur les RFc ϵ 1 des basophiles et des mastocytes où ils restent pendant des jours, voire des semaines. Cette fixation est sans conséquence immédiate.

Lorsque réapparaît l'allergène (lors du second contact), il est reconnu par les IgE fixées sur leurs récepteurs à la surface des cellules. S'il est plurivalent, c'est à dire s'il peut être reconnu par plusieurs anticorps en même temps, l'allergène agrège les RFc ϵ 1 sur lesquels sont fixés ces anticorps. L'agrégation des RFc ϵ 1 sur la membrane cellulaire engendre des signaux d'activation intracellulaires qui s'organisent en signalosomes. Dans ces structures transitoires sont activées des voies métaboliques qui se propagent jusqu'au noyau où elles induisent la transcription de gènes non exprimés par la cellule au repos et déclenchent les réponses biologiques de la cellule activée. Celle-ci libère alors des médiateurs vasoactifs comme l'histamine, et des enzymes comme les protéases, dont les granules sont pleins ; elle synthétise des médiateurs pro-inflammatoires dérivés des lipides comme les prostaglandines et les

leucotriènes ; elle sécrète des cytokines, des chimiokines et des facteurs de croissance. Ces médiateurs attirent au lieu de la réaction et activent de nombreuses cellules (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, monocytes, lymphocytes) qui produisent à leur tour et libèrent des médiateurs. Ils augmentent la perméabilité vasculaire, favorisant ainsi leur diffusion, ils stimulent la contraction des muscles lisses, ils induisent la sécrétion de mucus. En quelques minutes se constitue une réaction inflammatoire aiguë dont l'expression clinique dépend du lieu où elle se produit et de son extension : elle peut rester locale comme dans la rhinite ou la conjonctivite, affecter un appareil entier comme dans l'asthme ou se généraliser comme dans le choc anaphylactique.

Normalement, cette réaction est résolutive en quelques heures. Si elle est trop intense ou si les mécanismes qui la contrôlent sont insuffisants, elle se prolonge. D'aiguë, elle devient chronique. Elle induit des processus de réparation tissulaire, souvent au prix de déficits fonctionnels. Elle finit par engendrer des lésions irréversibles.

La forêt que cachait l'arbre

Si l'on commence à bien comprendre les mécanismes responsables des symptômes de l'allergie, les causes de la maladie restent un mystère. Tout un chacun possède en effet tout ce qu'il faut pour être allergique et est exposé aux allergènes de l'environnement comme les allergiques. Pourtant, la majorité d'entre nous ne sommes pas allergiques. Et l'on ignore ce qui distingue un allergique d'un individu normal. Des gènes ont été identifiés dont des polymorphismes sont associés à l'allergie, mais aucun n'exerce un effet dominant qui suffirait à expliquer que l'allergie est en effet une maladie familiale. L'allergie est sans doute une maladie génétique, mais multigénique.

Parce qu'ils possèdent un ensemble de gènes prédisposants, les allergiques réagissent-ils aux allergènes de l'environnement plus que les non allergiques ou différemment ? Produisent-ils davantage d'IgE ou leurs mastocytes sont-ils plus réactifs aux IgE ? Contrôlent-ils moins bien des réactions qui sont parfaitement contrôlées chez des individus normaux et restent en deçà d'un seuil qui en détermine l'expression clinique ? Autant de questions qui, en absence de réponses, ne permettent pas la mise en œuvre d'un traitement étiologique.

Des travaux de plus en plus nombreux montrent cependant que les mécanismes mis en jeu dans les réactions allergiques ne leurs sont pas propres. Petit à petit, l'allergie réintègre la réponse immunitaire. Les cellules Th2 sont impliquées dans d'autres réactions que l'allergie et la réaction allergique implique d'autres cellules que les cellules Th2 : des cellules Th1 comme dans les réponses protectrices, des cellules T régulatrices qui contrôlent l'activité des cellules Th1 et Th2, et bien d'autres cellules qui participent aux autres réponses immunitaires. D'autres anticorps que les IgE

sont produits contre les allergènes, dont des IgG, et en quantité bien plus importante, qui possèdent leurs propres récepteurs, exprimés par bien d'autres cellules que les mastocytes et les basophiles. Ainsi, nous avons démontré que des IgG peuvent être responsables du choc anaphylactique en se fixant à d'autres récepteurs que les RFc ϵ 1 et en activant les neutrophiles, bien plus que les basophiles et les mastocytes. Finalement, ce sont des anticorps un million de fois plus abondants que les IgE qui rendent compte de l'anaphylaxie en activant des cellules 100 fois plus nombreuses que les basophiles. Peut-être l'arbre cachait-il la forêt. Il reste à déterminer les contributions respectives de ces anticorps, de leurs récepteurs et des cellules qui les expriment dans les allergies rencontrées en pratique courante. Et si l'allergie et l'immunité relèvent des mêmes mécanismes, il reste aussi à comprendre ce qui fait que l'une est pathogène quand l'autre est protectrice. La réponse est peut-être dans les raisons qui expliquent l'augmentation de la fréquence et de la gravité des allergies à laquelle nous assistons.

Une épidémie moderne

C'est en effet une véritable épidémie d'allergies qui est apparue dans la seconde moitié du XXe siècle et qui n'est pas éteinte. La fréquence des allergies a doublé au cours des 20 dernières années. Elles touchent aujourd'hui entre un quart et un tiers de la population des pays développés. La répartition de la fréquence des allergies en Europe, qui augmente du sud au nord et de l'est à l'ouest, et son évolution dans des pays où, comme en Allemagne, des bouleversements politiques ont profondément modifié la société en quelques années, ont montré que les allergies sont associées au mode de vie occidental. Plusieurs facteurs ont été soupçonnés et plusieurs hypothèses proposées pour expliquer cette corrélation. La rapidité des processus - quelques décennies - exclut des modifications génétiques. Des modifications de l'exposition aux allergènes ou des facteurs environnementaux, comme la pollution atmosphérique, jouent sans doute un rôle mais ne semblent pas déterminantes. Des facteurs sociaux, des comportements liés à la sédentarité et à un mode de vie urbain, comme le type d'alimentation, contribuent probablement davantage. Mais c'est l'exposition aux microorganismes qui semble déterminante. L'état

sanitaire des aliments est plus étroitement contrôlé, la consommation de lait cru se fait rare. Le développement de l'hygiène, la généralisation des vaccinations et un usage généreux des antibiotiques ont fait disparaître ou diminué la fréquence des maladies infectieuses qui écourtait l'espérance de vie au XIXe siècle. La fréquence des allergies, mais également celle de maladies autoimmunes, comme le diabète insulino-dépendant ou la maladie de Crohn, et de maladies dites de société comme l'obésité et les maladies cardiovasculaires, ont augmenté dans le même temps. Sur ces observations repose l'hypothèse de l'hygiène selon laquelle une moindre exposition aux microorganismes pathogènes serait responsable. Une épidémie ? oui, mais par défaut de microbes !

Nous avons longtemps cru que les microorganismes avec lesquels nous sommes en contact étaient contrôlés par le système immunitaire. Nous comprenons maintenant que le système immunitaire est également contrôlé par les microorganismes. Son développement chez le nouveau-né dépend de l'acquisition d'un microbiote dont les premiers éléments sontensemencés au cours de l'accouchement. La présentation de l'antigène par les cellules dendritiques, au tout début de la réponse immunitaire, nécessite des produits bactériens (les adjuvants). Certaines bactéries amplifient les réponses des cellules effectrices de la réaction immunitaire, d'autres les diminuent. Plus qu'un conflit, c'est un dialogue qui s'établit entre le système immunitaire et les microbes. Nous comprenons que nous sommes un écosystème, les microorganismes et nous, que nous avons co-évolué sous l'effet de pressions sélectives mutuelles. Nous hébergeons 10 à 50 fois plus de bactéries que nous n'avons de cellules : nous sommes des symbiotes. On comprend alors que des changements de mode de vie qui modifient les commensaux avec lesquels nous commerçons puissent modifier notre système immunitaire et la façon dont il réagit aux stimulations de l'environnement. Au point d'induire des maladies ? L'épidémie d'allergies et d'autres maladies immunitaires pourrait alors être le prix payé pour nous affranchir des maladies infectieuses. Et le système immunitaire autre chose que ce nous croyions.

JÉRÔME LAURENT

Service d'Immunologie Clinique de l'Hôpital européen Georges Pompidou

LES MALADIES ALLERGIQUES

L'allergie c'est réagir de manière pathologique et différemment des autres individus à un stimulus issu de l'environnement. Ces maladies ont un cadre très variable mais touchent 30 % de la population générale. Ce sont des affections potentiellement sévères, mettant en jeu le pronostic vital lors du choc

anaphylactique, de l'œdème laryngé ou de l'état de mal asthmatique.

Sur le plan clinique, nous suivons surtout des maladies respiratoires dont la composante allergique est très variable d'un malade à l'autre : coryza spasmodique et asthme qui requièrent un traitement et un suivi

conventionnels. Une conjonctivite bilatérale accompagne les pollinoses, qu'il s'agisse de celles des arbres, des graminées ou des herbacées. Ailleurs, la peau peut être atteinte : ce sont les eczémas de contact ou plus souvent atopique touchant dans la petite enfance de manière symétrique les parties convexes du visage puis très rapidement les plis. Les manifestations alimentaires ont souvent une expression cutanée ou respiratoire. Une nouvelle entité, l'oesophagite à éosinophiles, est parfois liée spécifiquement à un aliment particulier. Enfin, l'allergie médicamenteuse peut revêtir des tableaux cliniques divers dont l'Echoc anaphylactique et les toxidermies sont le plus à redouter.

Le rôle du clinicien est d'abord le traitement en urgence de ces manifestations sévères : adrénaline, bronchodilatateurs, corticothérapie, remplissage vasculaire et oxygénothérapie avant tout. En dehors de ce contexte, la prévention des récurrences est essentielle par la mise en évidence des circonstances de survenue

et du contact avec « l'allergène », source d'apparition ou d'aggravation des signes cliniques. Les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques peuvent être un bon appoint pour affirmer la sensibilisation de l'individu à son environnement. Le pronostic doit également prendre en compte le risque à plus long terme d'une dégradation de la fonction ventilatoire par l'évolution sur des décennies d'un asthme non repéré ou non traité par les moyens conventionnels. Dans notre pratique, nous sommes confrontés à des tableaux très divers et des traitements variables entre lesquels il faut évoluer pour essayer d'améliorer le sort des allergiques. La collaboration avec les unités de recherche est essentielle si l'on veut essayer de comprendre pourquoi les signes de l'allergie ne touchent qu'une partie de la population générale, pourquoi le même contact allergénique conduit des tableaux divers et enfin pourquoi les manifestations sont limitées chez les uns et dramatiques chez les autres ?

Il n'y a pas de règle générale en allergologie !!!

7 avril 2015, Institut Curie

LES RISQUES D'INTERNET

Modératrice : Rodica RAVIER
Directrice de recherche honoraire au CNRS

VINCENT ARCHER

Responsable de la Sécurité et des Systèmes d'Information de l'INSERM

et

PATRICK LEROUGE

Responsable des Réseaux nationaux et de la Sécurité opérationnelle au DSI* de l'INSERM
(*Département du Système d'Information)

NDLR : Les auteurs ont résumé leur intervention sous forme de tableaux et non pas de texte. Ce sont ces tableaux qui figurent ici et qui offrent en effet une bonne synthèse de leurs conclusions.

	L'utilisateur averti
Apprendra et appliquera les 10 commandements	
Pas de droits administrateurs, pas de session laissée ouverte	
Mots de passe solides	
Sauvegardes régulières externalisées	
Mises à jours de tous les logiciels	
Analyse antivirus et antimalwares, pare-feu	
Pas de confiance envers autres utilisateurs et ordinateurs	
Pas de partage hors d'un cercle de confiance	
Pas de gadgets gratuits et toolbars	
Tracking et clics sur publicités (bloquer)	
Navigation privée, navigateurs durcis	

Crédits

- Botnet : Wikipedia, by Tom-b (Own work) Creative common
- Bonnes pratiques et 10 commandements :
 - <http://www.ssi.gov.fr/particulier/bonnes-pratiques/>
 - http://assiste.com/10_commandements.html (pratiquement)
- Désactiver exécution automatiques clés USB, Disques externes :
 - <http://forums.cnetfrance.fr/topic/69669-desactiver-lexecution-automatique-seven-vista-xp/>
 - <http://windows.microsoft.com/fr-fr/windows/change-autoplay-settings#1TC=windows-7>
 - http://assiste.com/Comment_activer_desactiver_execution_automatique.html

Pour vos téléchargements, utilisez autant que possible le site de l'éditeur lui-même

Alternatives à Google



DuckDuckGo

<https://duckduckgo.com/>

Google avec mandataire :



<https://startpage.com/fra/?>

Alternatives à Microsoft Office :

PC et MAC : LibreOffice : <https://fr.libreoffice.org/download/libreoffice-fresh/>

Mac : suite Mac (keynote, pages, numbers) payant sur Apple Store

Alternatives aux logiciels de messagerie et navigateurs Internet :

Fondation Mozilla propose des logiciels indépendants multi-plateforme

Thunderbird : <https://www.mozilla.org/fr/thunderbird>

Firefox : <https://www.mozilla.org/fr/firefox/>

Site d'analyse antivirus de fichiers :



Analyse par plusieurs AV de fichiers en ligne <https://www.virustotal.com/>

Antivirus et antimalware :

Liste et doc des AV :

https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_de_logiciels_antivirus

Mac : <http://www.osxfacile.com/virus.html>

Antivirus GPL Mac : <https://www.clamxav.com/>

PC

Antivirus GPL Windows : <http://fr.clamwin.com/>

Extensions de sécurité pour navigateur (Firefox) :

Origine du site : <https://addons.mozilla.org/fr/firefox/addon/flagfox/>

Netcraft : <http://www.netcraft.com/>

Mac Afee Advisor : <https://www.siteadvisor.com/>

Doc et test en ligne : http://assiste.com/McAfee_SiteAdvisor.html

10 commandements et guide de bonne conduite :

http://www.ssi.gouv.fr/particulier/bonnes-pratiques/http://assiste.com/10_commandements.html (pratiquement)

Désactiver exécution automatiques clés USB, Disques externes :

<http://forums.cnetfrance.fr/topic/69669-desactiver-lexecution-automatique-seven-vista-xp/>

<http://windows.microsoft.com/fr-fr/windows/change-autoplay-settings#1TC=windows-7>

http://assiste.com/Comment_activer_desactiver_execution_automatique.html

Test de mots de passe :

Dans Mozilla, Thunderbird et Firefox, la mise en place d'un mot de passe principal inclut un test de solidité avec bargraph.

Des sites web proposent des tests de solidité ; cependant, n'y tapez jamais votre mot de passe, il pourrait s'agir d'ingénierie sociale. Assite.com propose un test, lisez la page jusqu'au bout, documentez vous.

http://assiste.com/Mots_de_passe_Test_de_solidite.html

Essayez des mots de passe si cela vous chante, mais pas le (les) votre(s).

2 juin 2014, Institut Curie

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

LA MALADIE D'ALZHEIMER : fatalité ou espoir ?

Modératrice : Marie-Françoise Merck, Chercheur honoraire à l'INSERM

FRANCIS EUSTACHE

Neuropsychologue de la Mémoire

Directeur de l'Unité INSERM-EPHE-UCBN U1077, Caen

Note de la modératrice. C'est à la suite de la publication du petit livre sur la maladie d'Alzheimer rédigé par Francis Eustache et son groupe (cf. référence ci-dessous) que nous avons souhaité organiser cette conférence avec l'auteur, tout en gardant le même titre que le livre et la même volonté d'établir un état des lieux clair et actuel sur cette maladie.

Peu ou pas connue du grand public pendant longtemps, la maladie d'Alzheimer est aujourd'hui vécue comme une « épidémie ». Au niveau mondial, environ 35 millions de personnes seraient touchées et l'on compterait en France 850 000 malades. Ce chiffre explique que nous ayons tous dans notre entourage une personne concernée par la maladie. De fait, la maladie d'Alzheimer représente la forme de démence (définie par des troubles de la mémoire associés à d'autres troubles cognitifs ayant des répercussions dans la vie quotidienne) la plus répandue dans la population (environ 70 % des cas de démence). L'Organisation mondiale de la santé estime que, d'ici 2050, ce sont près de 115 millions d'individus qui seront atteints dans le monde dont 1,8 million en France. Pourtant, il ne faudrait pas tirer de conclusions trop alarmistes de ces chiffres, d'autant qu'ils pourraient être revus à la baisse. De plus, depuis une trentaine d'années, la maladie est de mieux en mieux connue et les disciplines qui composent « l'Alzheimerologie » (physiopathologie, neuropsychologie, neuroimagerie, épidémiologie...) ont connu une progression impressionnante des connaissances.

Sans adopter une vision angélique de la maladie, ce qui serait ne pas reconnaître la souffrance des malades et de leurs proches, l'évolution actuelle incite à une vision moins pessimiste qu'il y a encore quelques années. Les progrès, qui ont connu une accélération récente, ont permis de renouveler la prise en charge des malades, mais les représentations restent à changer. Partant de ce constat, ce livre est conçu comme un outil pour découvrir, ou redécouvrir, la maladie d'Alzheimer, pour aller vers un mieux-être des malades et de leur entourage.

Quels sont les symptômes de la maladie ? Comment la déceler, puis la suivre ? Quand le diagnostic est-il possible et souhaitable ? Quels sont les traitements disponibles ? Peut-on prévenir la survenue de la maladie et ralentir son évolution ? Quelles sont les grandes pistes pour la recherche ? Autant de questions qui trouveront des réponses dans ce livre destiné à un large public, aux proches des patients et notamment aux aidants familiaux. Ce livre a une volonté d'éducation

thérapeutique car, en intégrant les progrès réalisés ces dernières années, il permet de mieux comprendre les malades, bien différents les uns des autres, et les situations multiples, propres à chaque stade d'évolution de la maladie. Même si les avancées thérapeutiques sont encore modestes, le progrès scientifique peut se traduire par un mieux-être pour les patients et leur entourage, s'il est bien compris.

Les sciences contre la maladie d'Alzheimer

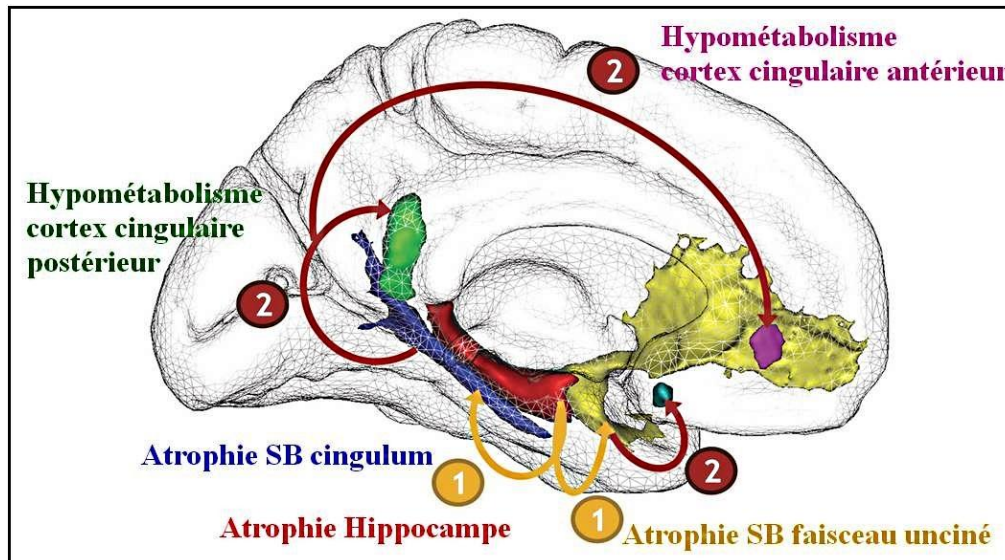
Ces avancées scientifiques sont synonymes d'attentes et d'espoirs, parfois déçus, surtout dans le domaine des traitements. Les premiers traitements médicamenteux, agissant sur un système défaillant de neurotransmission (l'acétylcholine), ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le milieu des années 1990. Leurs effets thérapeutiques étaient modestes, mais ils ont suscité un immense espoir et ont constitué un véritable tournant. Ils ont en effet changé le statut de la maladie d'Alzheimer qui est devenue une « vraie » maladie avec des symptômes, une histoire naturelle, des mécanismes qui permettent d'expliquer sa survenue, sa progression, etc.

Les avancées importantes effectuées dans la connaissance des mécanismes en œuvre dans la maladie d'Alzheimer se sont appuyées sur la convergence de plusieurs disciplines médicales. L'épidémiologie a d'abord permis d'évaluer le nombre de personnes concernées, à l'échelle d'une région ou d'un pays, avec des conséquences concrètes du point de vue des politiques publiques et de la prise en charge des malades. Cette discipline permet également d'améliorer nettement la connaissance de la maladie puisqu'elle met en évidence des variations selon certains paramètres comme la localisation, le régime alimentaire ou les modes de vie. Que l'on ait repéré de telles variables est un vrai progrès car cela implique que la maladie n'est pas tout à fait inéluctable et que chacun peut agir, au moins partiellement, sur sa survenue et sa progression.

La neuropsychologie (étude des rapports entre les facultés intellectuelles, comportementales et émotionnelles et le fonctionnement du cerveau), quant à

elle, a un statut spécifique puisqu'elle est au plus proche du malade et de sa famille. Elle permet d'identifier les premiers symptômes de la maladie et de suivre leur évolution et leur conséquence dans la vie quotidienne. Le neuropsychologue établit un diagnostic en s'appuyant avant tout sur l'examen du malade, complété par l'imagerie cérébrale et par d'autres examens. Le neuropsychologue est également présent pour

accompagner le malade au quotidien, conseiller l'entourage, y compris aux stades les plus sévères de la maladie. Il utilise pour cela des outils spécifiques, les tests neuropsychologiques. L'imagerie cérébrale, quant à elle, dispose de nombreux atouts puisqu'elle peut participer au diagnostic, notamment aux stades les plus précoces, et contribue à une meilleure compréhension de la genèse de la maladie (cf. figure).



Le développement rapide de la puissance des outils au service du diagnostic contraste avec les progrès thérapeutiques modestes. Lorsqu'une personne pense constater des troubles, les dispositifs médicaux doivent être en mesure d'effectuer un diagnostic dans les meilleures conditions et avec la plus grande fiabilité possible. Le *diagnostic*, qui permet des prises en charge appropriées, doit être bien distingué du *dépistage systématique* qui n'est absolument pas préconisé aujourd'hui puisqu'aucune thérapeutique n'est actuellement en mesure d'enrayer les processus physiologiques qui conduisent à la maladie. Nous sommes donc à un moment particulier de l'histoire des connaissances sur la maladie d'Alzheimer : les moyens diagnostiques ont été décuplés dans la dernière décennie et nous espérons des résultats thérapeutiques vraiment nouveaux, mais sans maîtriser les échéances. Les progrès de la biologie sont eux aussi considérables mais le chemin est long entre les expérimentations en laboratoire sur la mise au point d'une molécule et son utilisation chez l'homme sous la forme d'un médicament.

Les progrès des connaissances ont conduit à orienter la réflexion vers de nouveaux concepts et de nouvelles thématiques, comme celle de *prévention* d'une part et de *prise en charge non médicamenteuse* d'autre part. Cette orientation n'est pas due uniquement à l'efficacité modeste des thérapeutiques et a des perspectives qui s'inscrivent manifestement dans le long terme. Elle est liée à des arguments plus positifs, en premier lieu la constatation de la grande hétérogénéité des effets de l'âge et des maladies neurodégénératives sur les fonctions cognitives.

Depuis une quinzaine d'années, des travaux scientifiques variés mais convergents ont permis d'identifier des facteurs qui modulent ces effets du vieillissement et des maladies neurodégénératives sur les fonctions cognitives. En mettant en évidence l'absence de lien direct entre l'importance de l'atteinte du cerveau et celle des fonctions cognitives dans la maladie d'Alzheimer, l'imagerie cérébrale a contribué à l'émergence du concept de réserve cognitive qui se décline en différents mécanismes, non parfaitement identifiés ou compris. Toutefois, ils sont suffisamment importants et cohérents pour donner lieu à de nouvelles recherches dans de nombreux laboratoires, notamment en neuro-épidémiologie, en neuropsychologie, en imagerie cérébrale, et en neurobiologie.

Même si les mécanismes sous-jacents peuvent être différents, le concept de réserve cognitive s'applique à la fois aux effets du vieillissement normal (la réserve retarde les effets délétères de l'âge sur les fonctions cognitives) et aux effets des maladies neurodégénératives, notamment de la maladie d'Alzheimer (la réserve retarde la survenue des premiers symptômes de la maladie avec une importance majeure pour une maladie qui se développe chez des personnes âgées ou très âgées). Il reste toutefois de nombreux points à clarifier comme les facteurs qui contribuent à cette réserve (en incluant la diversité individuelle et culturelle) et les possibilités de les quantifier.

Référence

Francis Eustache, Gaël Chételat, Béatrice Desgranges, Vincent de La Sayette : *Alzheimer : fatalité ou espoir ?* Ed. Le Muscadier, 2014.

PROCHAINES MANIFESTATIONS

PROCHAINE CONFÉRENCE-DÉBAT

CHERCHEURS  TOUJOURS
ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS
soutenue par le CNRS et l'INSERM
Siège : INSERM, 29 rue Wilhem, Paris 16^{ème} ; http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr
Contact : CNRS, bâtiment H, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; chercheurs.toujours@inserm.fr

organise une CONFÉRENCE-DÉBAT sur

BIOLOGIE ÉVOLUTIVE ET ADAPTATIVE : domestication des pommiers et des champignons

avec

Tatiana GIRAUD

Directrice de recherche au CNRS
Département de Génétique et Écologie évolutive*
et

Antoine BRANCA

Maître de Conférence
Laboratoire d'Écologie systématique et Évolution*
(*Université Paris-Sud, Orsay)

Modératrice : Rodica RAVIER

Directrice de recherche honoraire au CNRS (rodica.ravier@orange.fr)

Jeudi 8 octobre 2015 à 14 h 30
Institut Curie, amphithéâtre Marie Curie
11-13 rue Pierre et Marie Curie, Paris 5^{ème}

PROCHAIN ATELIER

CHERCHEURS  **TOUJOURS**
ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

soutenue par le CNRS et l'INSERM

Siège : INSERM, 29 rue Wilhem, Paris 16^{ème} ; http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr
Contact : CNRS, bâtiment H, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; chercheurs.toujours@inserm.fr

L'association vous invite à participer à son nouvel

ATELIER

discussion libre entre adhérents autour du thème

L'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE

Jeudi 12 novembre 2015 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

Siège : INSERM, 29 rue Wilhem, Paris ; http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr

Correspondance : CNRS, Bâtiment H, 7 rue Guy Môquet, 94800 Villejuif ; chercheurs.toujours@inserm.fr