



Les succès des gènes médicaments

LA
CHRONIQUE
d'Alexandre Mignon



Le « New England Journal of Medicine » rapporte des résultats saisissants des thérapies géniques contre trois maladies fréquentes : l'hémophilie, la thalassémie et la drépanocytose. L'hémophilie A est due à des mutations du gène du facteur VIII de la coagulation. En amenant en une seule injection intraveineuse le gène du facteur VIII, intégré dans un vecteur viral, à 134 patients surveillés pendant au moins un an, des chercheurs ont mis en évidence la production, par le foie, et à un taux significatif, du fameux facteur, permettant ainsi d'éviter de manière prolongée et spectaculaire les hémorragies et le recours à la perfusion de facteur VIII. Quant à la thalassémie et à la drépanocytose, elles sont dues à des mutations des gènes de l'hémoglobine qui transportent l'oxygène dans nos globules rouges. Ces hémoglobines anormales sont responsables d'une destruction de ces cellules, entraînant anémie, recours à la transfusion et surcharge en fer. La drépanocytose provoque de plus des infarctus par occlusion des petits vaisseaux dans tous les organes, avec une réduction marquée de l'espérance de vie. En prélevant des cellules souches hématopoïétiques chez 25 et 35 patients respectivement, et en les mettant en contact ex vivo avec des vecteurs viraux portant le gène d'une hémoglobine « normale », des équipes ont mis en évidence l'intégration du gène médicament dans le génome des cellules souches qui, une fois réinjectées au patient, ont recolonisé la moelle osseuse et corrigé de manière spectaculaire l'anémie, l'hémolyse, et les crises vaso-occlusives, et ce au-delà d'un an de suivi. Ces résultats spectaculaires posent maintenant le problème du financement de ces protocoles thérapeutiques qui pourraient constituer un traitement quasi-définitif de ces affections après une seule cure : 1,8 million d'euros par patient s'agissant des deux derniers. Un prix considérable à mettre en rapport avec le bénéfice en termes de survie, de qualité de vie et de moindres coûts liés à la prise en charge de la maladie, chez des patients le plus souvent défavorisés. Un vrai débat médico-économique et éthique à suivre.

Alexandre Mignon est professeur de médecine, spécialiste en réanimation à l'hôpital Bichat.



LA PUBLICATION

Rêvasser, le propre de l'homme ?

Ce n'est pas parce que l'on n'est pas en train de se triturer les méninges que notre cerveau est à l'arrêt ! Au contraire, dès que nous ne sommes pas engagés dans une tâche cognitive particulière, s'active l'un des réseaux cérébraux les plus énigmatiques qui soient, le « réseau du mode par défaut » qui fait communiquer entre elles différentes aires cérébrales et est associé à l'introspection, à la pensée sur soi et à la planification du futur. Dans la mesure où ce sont là des facultés éminemment humaines, des chercheurs du CNRS sont demandés ce qu'il en était du côté des singes. Non pas ceux que l'on appelle les « grands singes », tels que les gorilles ou les chimpanzés, dont on suppose qu'ils possèdent un réseau du mode par défaut assez similaire au nôtre, mais les plus petits, qui ont divergé d'avec la lignée humaine il y a beaucoup plus longtemps. Ce qui est une façon de savoir quand ce réseau complexe est apparu au cours de l'évolution. Les IRM fonctionnelles auxquelles les auteurs de l'étude parue dans « Cell Reports » ont soumis des macaques, des ouistitis et des microcèbes murins (le plus petit primate au monde) montrent que le mode du réseau par défaut n'existe pas chez ces trois espèces. Il est donc bien l'un des éléments qui distinguent les hominoïdes des primates plus archaïques. Rêvasser... serait-ce là le propre de l'homme ? — Y. V.

SCIENCES COGNITIVES // Dans les murs de cette même Salpêtrière où Charcot officiait à la fin du XIX^e siècle, une expérience étonnante s'est récemment déroulée. Elle met en lumière les surprenants pouvoirs de l'hypnose en même temps qu'elle éclaire le substrat de la conscience.

Quand les neurosciences explorent l'hypnose

Yann Verdo
@verdojann

En 1882, le grand Jean-Martin Charcot fondait à l'hôpital de la Salpêtrière l'école éponyme, grâce à laquelle l'hypnose allait être réhabilitée comme sujet d'étude scientifique et connaître son premier âge d'or. Tout juste cent quarante ans plus tard, dans ces mêmes murs de la Salpêtrière, un autre neurologue de renom, Lionel Naccache, s'est prêté avec son étudiant en thèse Esteban Munoz-Musat et l'hypnotérapeute Jean-Marc Benhaiem, à une très étrange et très fascinante expérience. Mais avec en plus, par rapport à l'époque de Charcot, le concours de tout ce que l'imagerie cérébrale offre aux neuroscientifiques du XXI^e siècle de plus pointu, à commencer par cet électroencéphalographe à haute densité couvrant le scalp du patient de pas moins de 256 électrodes. En somme, du « Charcot 2.0 », plaisante Lionel Naccache.

L'affaire est pourtant très sérieuse et, comme au temps du fondateur de l'École de la Salpêtrière qui prêtait une attention toute particulière aux crises d'hystérie de ses contemporaines, c'est une femme qui, là encore, y a joué le premier rôle. Une femme tout ce qu'il y a de plus normale et en bonne santé, si ce n'est que les expérimentateurs la savaient assez réceptive à l'hypnose. Il le fallait car, une demi-heure durant, Jean-Marc Benhaiem s'est efforcé d'induire en elle, grâce à la suggestion hypnotique, rien de moins... qu'une surdité ! Surdité volontaire et transitoire, parfaitement réversible, certes. Mais surdité tout de même.

Au bout d'une demi-heure passée à essayer de se convaincre, sous l'influence de son hypnotiseur, qu'elle n'entendait plus les sons, cette patiente a effectivement cessé de les entendre. Ou, du moins, a-t-elle cessé d'avoir conscience de ces bips réguliers que les expérimentateurs lui envoyaient, par salves de cinq, dans les oreilles. Comment le sait-on, vous demanderez-vous peut-être ? Eh bien, grâce à l'électroencéphalographie (EEG), justement. Et c'est là que l'étude publiée mi-mars dans « Frontiers in Neuroscience » devient passionnante... et riche d'enseignements divers.

Deux étapes

Le protocole ayant conduit les auteurs à envoyer des bips par groupes de cinq ne tombait pas du ciel. Il était directement issu d'un test mis au point quelques années plus tôt par le même Lionel Naccache, consistant à sonder le niveau de conscience d'un malade non-communicant à partir de l'analyse de son activité cérébrale (enregistrée par EEG) en réponse à une série de stimuli auditifs. Ce test, appelé « local-global », a permis de découvrir que le traitement, par notre cerveau, d'un son se fait toujours en deux étapes. Dans un premier temps, un traitement cortical inconscient, restant confiné aux régions auditives situées dans le sillon temporal supérieur. Puis, au bout d'environ 300 millisecondes, un traitement conscient, qui ne débute que lorsque la représentation mentale (en l'occurrence, de nature auditive) accède à un beaucoup plus vaste réseau neuronal, englobant notamment les zones fronto-pariétales. Ce réseau s'étendant d'un bout à l'autre du cerveau, le trio de neuroscientifiques Jean-Pierre Changeux, Stanislas Dehaene et Lionel Naccache l'ont appelé « espace de travail neuronal global conscient » et en ont fait le socle de leur théorie de la conscience, sans doute l'une des plus solidement étayées à ce jour.

Le passage de l'étape inconsciente à l'étape consciente est marquée par l'émission d'une onde cérébrale particulière (qui en est la signature), baptisée « P300 » ou « P3 » (P pour positivité et 300 en référence aux 300 millisecondes qui se sont alors écoulées depuis l'émission du son). Mais, dès avant l'entrée en scène de cette onde P3, une ou deux autres ondes sont émises par notre cerveau. « La première, dite "P1" (c'est la première onde de positivité), "signe" le traite-



« Une leçon clinique à la Salpêtrière » (1887) nous montre Jean-Martin Charcot mettant en scène une patiente sous hypnose pour présenter les symptômes de l'hystérie. Photo Mary Evans/Sipa

Deux dates

● En 1882, dans son livre « Sur les divers états nerveux déterminés par l'hypnotisation chez les hystériques », Jean-Martin Charcot présente l'« hypnotisme » comme un fait somatique pathologique propre à l'hystérie. C'est le début de l'âge d'or de l'hypnose en France.

● En 1957, un psychiatre américain visionnaire, Milton Erickson, donne sa forme moderne à l'hypnose thérapeutique en créant l'American Society of Clinical Hypnosis. L'« hypnose ericksonienne » connaît aujourd'hui de multiples variantes.

ment (inconscient) du son par les régions auditives primaires. La seconde, l'onde MMN, marque quant à elle la détection (toujours inconsciente !) d'une nouveauté, d'une "non-répétition du même". Par exemple, si les cinq bips sont identiques, on n'observera pas d'onde MMN sur l'électroencéphalographe. Mais, si le cinquième diffère des quatre premiers, oui », explique Lionel Naccache.

Tout cela a été retrouvé sur la patiente de l'expérience avant qu'elle ne devienne temporairement sourde. Mais ensuite, lorsqu'elle ne percevait plus les bips ? Les expérimentateurs ont bien continué d'enregistrer une onde P1 ainsi que, lorsqu'ils envoyaient un cinquième bip différent des quatre précédents, une onde MMN, preuve que le traitement inconscient du son avait toujours bien lieu – si la patiente était sourde, son inconscient (du moins son inconscient cognitif, assez différent de l'inconscient freudien postulé dans la psychanalyse), lui, ne l'était pas. Mais, arrivé au seuil fatidique des 300 millisecondes, plus aucune trace de l'onde P3.

Ce résultat est déjà en soi appréciable puisqu'il apporte une nouvelle pierre à la théorie de la conscience de Changeux, Dehaene et Naccache. Mais ce n'est pas tout. Car, un peu avant que le compteur indique 300 millisecondes, un autre signal a été perçu et ce, uniquement pendant la période de surdité effective de la patiente. Ce signal partait du cortex cingulaire antérieur, une structure cérébrale dont les neuroscientifiques savent qu'elle joue un rôle clé dans les différents processus cognitifs d'inhibition. Ce qui, à son tour, éclaire puissamment l'hypnose, qui est aujourd'hui de plus en plus couramment utilisée en clinique pour inhiber la douleur (et,

par exemple, supprimer ou réduire la quantité d'analgésiques ou se passer d'anesthésie avant une opération). Tout se passe comme si la patiente, aidée par la suggestion hypnotique, avait réussi à faire en sorte que son cortex cingulaire antérieur, en envoyant un signal d'inhibition, bloque l'accès de la représentation mentale d'intérêt à son espace de travail neuronal global conscient.

L'expérience conforte la théorie de la conscience de Changeux, Dehaene et Naccache.

Ici, il s'agissait de bloquer l'accès à la conscience d'une représentation mentale associée à un son mais on pourrait tout aussi bien imaginer bloquer de la même manière une associée à une image – et les auteurs de l'étude ne vont d'ailleurs pas manquer de le faire en tâchant d'induire sur d'autres patients une cécité transitoire dans une prochaine étape de leur travail. Mais les pistes ouvertes par cette étonnante première expérience sont aussi nombreuses que variées, puisque le cortex cingulaire antérieur n'inhibe pas que les stimuli venus de nos cinq sens : c'est aussi lui qui inhibe la douleur (ou, du moins, la perception consciente de la douleur, ce qui, de fait, revient au même), cette fois en court-circuitant les connexions entre les zones fronto-pariétales et l'insula. On comprend enfin pourquoi l'hypnose analgésique a désormais, près d'un siècle et demi après Charcot, toute sa place à l'hôpital. ■

Une piste pour guérir les troubles neurologiques fonctionnels ?

Dans les services de neurologie, jusqu'à 30 % des patients seraient atteints de ce que les spécialistes appellent des « troubles neurologiques fonctionnels » (ou TNF). Ces TNF peuvent présenter une grande variété de visages – mouvements anormaux, crises convulsives, paralysies ou amnésies partielles... – mais leur point commun est qu'aucune lésion anatomique (cérébrale en particulier) n'est associée à ces divers symptômes, le bilan étiologique revient toujours négatif. Ces gens sont bel et bien malades, mais leur maladie n'est pas objectivable. Or, Lionel Naccache et son équipe pensent que ce que leur expérience a permis de découvrir au sujet de l'hypnose

et des processus d'inhibition pourrait éclairer d'un jour nouveau ces mystérieux TNF. Leur hypothèse est que, si tel patient ne parvient plus à bouger l'un de ses bras, ou à se souvenir de ce qu'il a fait à une époque donnée de sa vie, c'est parce qu'il a en quelque sorte, peut-être à la suite d'un traumatisme, enjoint à son cortex cingulaire antérieur d'inhiber le mouvement de ce bras ou le rappel de ces souvenirs. « Ce serait par un mécanisme d'autosuggestion analogue à celui décrit dans l'étude que ces patients auraient créé leur trouble, sans pouvoir ensuite en reprendre le contrôle », avance en effet Lionel Naccache. Une piste de plus à explorer.