

des souris Doogie sur leur apprentissage.

Les animaux préalablement conditionnés dans la chambre à sol électrique étaient ensuite replacés à plusieurs reprises dans le même espace sans choc électrique : cinq transferts successifs, en moyenne, permettent à la plupart des animaux d'oublier l'association entre la chambre et la décharge électrique. Les souris Doogie apprennent à ne plus avoir peur en deux répétitions seulement. Elles ont également appris à ne plus avoir peur du son plus vite que les souris normales.

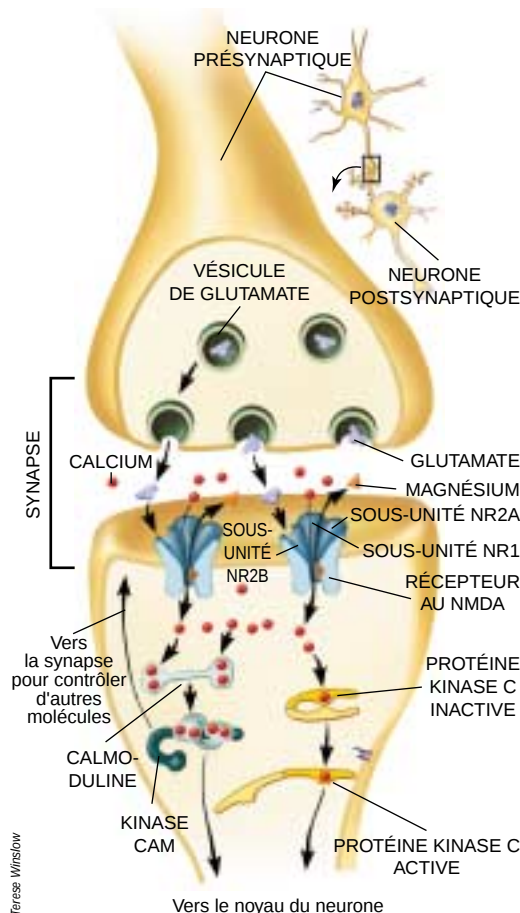
Enfin, dans le labyrinthe aquatique de Morris, les souris utilisent des indices visuels situés sur le mur du laboratoire pour localiser une plate-forme immergée dans une piscine d'eau trouble. Cette tâche, plus complexe, sollicite de nombreuses aptitudes cognitives tels l'analyse, l'élaboration d'une stratégie, l'apprentissage et la mémoire. Les souris modifiées génétiquement ont, à nouveau, battu les animaux normaux.

Nos résultats confirment la théorie de Hebb et montrent également que les récepteurs au NMDA sont des interrupteurs moléculaires de nombreuses formes d'apprentissage et de mémoire ; ce ne sont probablement pas les seuls.

De l'intelligence en satchet ?

Depuis la publication de nos résultats, le public s'interroge : pourra-t-on former des enfants plus intelligents ou des pilules qui amélioreront le fonctionnement du cerveau ?

Sans doute pas. Selon de nombreux biologistes, l'intelligence est une capacité à résoudre des problèmes qui, outre l'apprentissage et la mémoire, requiert des facultés telles que le raisonnement, l'analyse et la généralisation des informations acquises. La plupart des animaux apprennent, se souviennent, généralisent et résolvent différents types de problèmes, tels se repérer, anticiper les relations entre une cause et son effet, échapper aux dangers. Les humains ont également plusieurs formes d'intelligence, par exemple celles d'un bon mathématicien, d'un chef d'entreprise efficace ou d'un footballeur exceptionnel (voir *Les formes*



4. LES SYNAPSES sont les zones par lesquelles les neurones communiquent. Selon l'hypothèse la plus répandue, la mémoire dépend des récepteurs au NMDA, qui laissent passer les ions calcium vers l'intérieur du neurone postsynaptique. Ces récepteurs ne fonctionnent que lorsqu'ils détectent deux signaux simultanés : la libération de glutamate par le neurone présynaptique et un signal électrique qui entraîne la sortie d'ions magnésium par le canal du récepteur. L'entrée des ions calcium active une cascade de réactions enzymatiques qui renforcent la synapse.

d'intelligence, par Howard Gardner, *Pour la Science*, décembre 1998).

Comme l'apprentissage et la mémoire interviennent dans la résolution de problèmes, leur augmentation accroît probablement l'intelligence, mais dans des proportions qui dépendent des tâches à accomplir. Par exemple, des animaux qui reconnaissent mieux les objets et s'orientent mieux dans des labyrinthes trouveront sans doute plus facilement de la nourriture dans un

environnement naturel ou échapperont plus aisément à un prédateur, mais le génie génétique n'en fera pas des pianistes virtuoses.

L'observation d'une différence d'apprentissage et de mémorisation après une manipulation génétique mineure indique que la sous-unité NR2B est une piste possible pour de nouveaux médicaments contre des troubles de la mémoire. Par exemple, des composés augmentant l'activité ou la quantité des sous-unités NR2B amélioreraient la mémoire des personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'autres troubles cérébraux.

Bien que l'augmentation de l'activité des sous-unités NR2B chez les souris Doogie n'ait entraîné ni toxicité, ni épilepsie, ni accident vasculaire cérébral, les pharmacologues devront évaluer les effets secondaires de ces drogues chez les êtres humains.

D'autre part, la découverte du rôle des récepteurs au NMDA pose des questions biologiques fondamentales : pourquoi la quantité de sous-unités NR2B diminue-t-elle avec l'âge ? Selon certains biologistes, le remplacement de la sous-unité NR2B par la sous-unité NR2A empêche la surcharge mnésique. Pour d'autres, la diminution des capacités mnésiques résulte d'une évolution adaptative : elle réduirait la probabilité que les individus âgés – qui, probablement, se sont déjà reproduits – rivalisent avec les jeunes dans la compétition pour des ressources telles que la nourriture ou pour des partenaires sexuels.

Ceux dont un proche souffre de la maladie d'Alzheimer peuvent en témoigner, la mémoire définit un individu bien plus que les caractéristiques faciales ou physiques. Ainsi, comprendre les mécanismes moléculaires de l'apprentissage et de la mémoire, c'est approcher notre identité et, au-delà, notre culture et notre civilisation.

Joe TSIEH est neurobiologiste à l'Université Princeton.

Donald O. HEBB, *The Organization of Behavior : A Neuropsychological Theory*, John Wiley, 1949.

Larry R. SQUIRE, *Memory and Brain*, Oxford University Press, 1987.

Robert C. MALENKA et Roger A. NICOLL, *Long-Term Potentiation – A Decade of Progress ?*, in *Science*, vol. 285, n° 5435, pp. 1870-1874, 17 septembre 1999.

Joe Z. TSIEH, *Enhancing the Link between Hebb's Coincidence Detection and Memory Formation*, in *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 10, n° 2, avril 2000.

Les essais cliniques

JUSTIN ZIVIN

Peu de principes actifs franchissent toutes les étapes qui séparent le laboratoire, où ils sont synthétisés, de la pharmacie, où ils figurent dans des médicaments commercialisés. On cherche à réduire la durée et le coût des essais cliniques, sans réduire la rigueur de l'évaluation des nouveaux produits.

L'angiostatine et l'endostatine ont été récemment qualifiées – de façon très prématurée – de remèdes miracles du cancer. Administrées à des souris, ces substances ont fait considérablement régresser la taille des tumeurs qui avaient été initialement provoquées, de sorte que toutes la presse en a parlé au printemps 1998, puis elles ont été «oubliées».

Pourtant les biologistes ont poursuivi leur étude lente et méthodique de ces substances. En septembre 1999, des médecins étaient enfin prêts à tester l'endostatine sur l'homme. La phase I des essais cliniques est en cours dans plusieurs hôpitaux ; sauf imprévu, ces essais devraient se poursuivre pendant toute l'année 2000. Toutefois, même si tout se passe bien et si l'endostatine se révèle être une molécule sûre et efficace, elle ne sera pas administrée aux malades avant plusieurs années.

Souvent, la thérapie génique fait également les grands titres des journaux. Pourtant, après 50 ans de biologie moléculaire, un seul traitement efficace de ce type contre une maladie immunitaire rare semble disponible (voir *Thérapie génique : premier succès*, page 23). Des essais de thérapie génique sont en cours – et font l'objet d'examens minutieux : dans ce cas, la question n'est pas la lenteur de la recherche, mais celle des dangers potentiels. En septembre 1999, aux États-Unis, un jeune homme est mort alors qu'il participait à la phase I d'un essai de thérapie génique contre une maladie métabolique rare, une déficience en ornithine transcarbamylase. Dans les mois qui ont suivi, d'autres décès sont survenus aux États-Unis au cours d'autres essais cliniques

de thérapie génique. Comment ces essais avaient-ils été menés ? Des erreurs avaient-elles été commises ?

Les essais cliniques se déroulent en trois phases qui doivent démontrer l'efficacité et l'innocuité des traitements potentiels. Les tests nécessaires durent parfois plus de dix ans et ils coûtent des centaines de millions de francs. Les essais qui déçoivent les espoirs sont notablement plus nombreux que ceux qui démontrent l'efficacité des traitements testés, mais ils sont tout aussi onéreux. Les laboratoires pharmaceutiques ne communiquent pas facilement des informations sur leurs échecs, de sorte qu'une évaluation précise du nombre de médicaments et de dispositifs médicaux testés est impossible (au cours des dix dernières années, les échecs se sont vraisemblablement comptés par milliers).

L'organisation des essais est souvent contestée. Ainsi, certains des essais thérapeutiques les plus récents ont servi à des individus à obtenir des médicaments qui n'en étaient qu'au stade expérimental, mais qui, selon eux, étaient le seul espoir de guérison. D'autre part, certains essais cliniques ont été contestés. Les laboratoires pharmaceutiques, qui doivent payer ces essais longs et coûteux, sélectionnent-ils les résultats les plus favorables ? Pour que les personnes participant aux essais donnent leur «consentement éclairé», elles doivent avoir connaissance de tous les risques ; comment les en informer quand l'objet du test est précisément de déterminer ces risques ? Comment tester correctement un médicament potentiel et mettre rapidement à la disposition des malades des traitements efficaces ? Pressés par le public, par les gouvernements et par les industriels

qui financent la recherche médicale, les cliniciens cherchent sans cesse à réduire les coûts et la longueur des essais cliniques sans, pour autant, réduire la fiabilité de ces tests destinés à protéger les malades et à garantir l'innocuité et l'efficacité des nouveaux traitements.

Depuis plus de 20 ans, nous cherchons à améliorer les essais cliniques classiques et à trouver d'autres moyens d'évaluation. Certaines de ces techniques amélioreront les méthodes actuelles, mais je reste convaincu que les essais cliniques en trois étapes, strictement contrôlés, où ni les malades ni les médecins ne connaissent la nature des molécules testées, restent le test le plus fiable des nouveaux médicaments et des dispositifs médicaux.

La protection des personnes

Un des principaux griefs que l'on fait aux études actuelles est celui de l'expérimentation en double aveugle : ni les malades ni les médecins ne connaissent la nature des substances administrées ; ils ignorent lesquelles sont des placebos, lesquelles sont des médicaments de référence connus pour leur efficacité ou la substance en cours d'évaluation. Les personnes traitées ignorent notamment si elles appartiennent au groupe testé ou au groupe témoin, et se plaignent souvent de n'être que des cobayes aux mains de puissants laboratoires pharmaceutiques. Elles voudraient recevoir le traitement le plus récent – parfois leur dernière chance.

Néanmoins, si les organisateurs d'un essai savaient que le composé étudié est plus efficace que les médicaments disponibles, l'essai serait