

# Un Français spécialiste d'Alzheimer soupçonné de fraude aux États-Unis

Auteur d'un article de référence en 2006, Sylvain Lesné aurait manipulé de nombreuses figures dans ses travaux.

STÉPHANY GARDIER @S\_Gardier

**RECHERCHE** Un médicament prometteur porté par un jeune laboratoire pharmaceutique ; un scientifique qui se met à enquêter sur des données suspectes ; et au final, une possible fraude de grande ampleur mise au jour sur la maladie d'Alzheimer : tels sont les ingrédients de l'histoire hors norme révélée cette semaine par la revue *Science*. Avec dans le rôle de l'enquêteur, Matthew Schrag, professeur assistant à l'université Vanderbilt (Tennessee, États-Unis) et dans celui du faussaire présumé, Sylvain Lesné, biologiste français parti s'exiler aux États-Unis après son doctorat et désormais à la tête de son propre laboratoire, The Lesné Laboratory, à l'université du Minnesota. Les découvertes de Matthew Schrag menaceraient « une des études sur la maladie d'Alzheimer les plus citées de ce siècle et de nombreuses expériences connexes », avance le magazine *Science*. En cause, un article produit par Sylvain Lesné en 2006 et publié dans *Nature*.

L'affaire est complexe et démarre en 2021, quand Matthew Schrag est contacté pour fournir une expertise sur un médicament, le simufilam, que le laboratoire américain Cassava veut tester sur des patients dans un essai clinique de phase 3. Les avocats qui contactent Schrag veulent empêcher cet essai. « Matthew Schrag est un très bon chercheur, mais on peut penser que s'il est contacté, c'est aussi parce qu'il s'est fait connaître quelques mois plus tôt en s'opposant à la mise sur le marché d'un autre médicament contre la maladie d'Alzheimer, l'aducanumab, produit par le laboratoire Biogen », relève Philippe Amouyel, professeur de santé publique au CHU de Lille et directeur général de la Fondation Alzheimer.

Le chercheur va alors épucher toutes les publications scientifiques ayant un lien avec le simufilam. Il débusque ainsi des dizaines d'articles dont les résultats posent problème. Parmi eux, plusieurs signés par Sylvain Lesné et dans lesquels des figures paraissent douteuses. Il s'agit



TEK IMAGE/SCIENCE PHOTO LIBRARY/SCIENCE PHOTO LIBRARY/VIA AFP

systématiquement d'images de « western blot », une technique de séparation des protéines très utilisée en recherche biomédicale. Les protéines apparaissent sous forme de bandes alignées les unes au-dessus des autres.

#### Falsification

Matthew Schrag alerte alors les autorités compétentes, mais face à leur manque de réactivité, il décide de dévoiler ses découvertes à la revue *Science*, qui mène alors sa propre enquête. Donna Wilcock, spécialiste de la maladie d'Alzheimer à l'université du Kentucky, évoque ainsi au sujet de certaines des images analysées des exemples « flagrants et choquants » de falsification. « Les auteurs semblent avoir composé des figures en assemblant des parties de photos venant de différentes expériences », avance dans *Science* Elisabeth Bile, microbiologiste et désormais spécialiste de l'analyse d'images dans les publications scientifiques. « Ces données ont pu être modifiées pour mieux correspondre à une hypothèse. »

Une recherche clinique en laboratoire visant à mettre au point un éventuel remède contre la maladie d'Alzheimer et les démences.

Si l'affaire inquiète tant, c'est que les travaux de Lesné, menés dans le groupe de Karen Ashe, une spécialiste reconnue de la maladie d'Alzheimer, viennent alors appuyer l'hypothèse montante de la « cascade amyloïde ». Cette protéine est en ef-

fet présente en excès dans le cerveau des patients d'Alzheimer et certains chercheurs pensent que c'est elle qui déclenche, par une succession d'étapes complexes, les dégâts neurologiques de la maladie. Les travaux de Lesné démontrent alors que c'est

sous une forme particulière, appelée oligomère, que l'amyloïde déclenche ces effets néfastes.

En l'espèce, les travaux de Lesné, très cités, ont inspiré, entre autres, l'élaboration du simufilam du laboratoire de Cassava qui serait théoriquement capable de bloquer cette cascade de réactions cellulaires déclenchée par les oligomères d'amyloïde. Mais toute la recherche menée sur Alzheimer depuis quinze ans se réfère pourtant à une hypothèse menacée, comme l'avance *Science* ? Ce serait aller un peu vite en besogne. « Cette hypothèse de cascade amyloïde en elle-même n'est qu'une de celles qui existent dans notre domaine de recherche, et elle était déjà controversée avant », rappelle Giovanni Frisoni, directeur du Centre de la mémoire aux hôpitaux universitaires de Genève. Et la théorie des oligomères n'est qu'une sous-branche de cette hypothèse « dont les résultats n'avaient jamais pu être reproduits, ce qui la fragilisait déjà beaucoup », souligne Philippe Amouyel. En d'autres termes, si l'article était finalement rétracté, l'impact devrait rester circonscrit.

Et pour le moment, ce n'est pas encore le cas. La revue *Nature* attend des informations complémentaires avant de statuer sur le devenir de cette publication. « Ils se rangeront à l'avis émis à l'issue de l'enquête que doit mener en ce moment l'université du Minnesota », explique Hervé Maisonneuve, médecin en santé publique, spécialiste de l'intégrité scientifique. C'est surtout Sylvain Lesné qui pourra risquer gros financièrement notamment. « Aux États-Unis, on a déjà vu des procès pour exiger le remboursement de fonds publics alloués à des chercheurs convaincus de fraude », souligne le médecin. Quant au reste de la communauté, elle ne peut qu'attendre et espérer que le souffle de la déflagration n'aura pas de conséquences pour leurs propres financements. « On peut toujours craindre que cela ait un impact sur les autres groupes de recherche, selon la réaction émotionnelle des décideurs et des financeurs face à cette histoire », pointe Giovanni Frisoni. ■

## La France fera prononcer un serment d'intégrité scientifique à ses doctorants à partir de 2023

Tous les étudiants inscrits en doctorat de sciences dans une université française auront, dès 2023, l'obligation de prêter serment lors de leur soutenance de thèse. Ce « serment d'intégrité scientifique » a été ajouté, sur demande du Sénat, dans la loi de programmation de la recherche (dite LPR) votée en décembre 2020. La France est le premier pays au monde

à inscrire dans la loi un tel serment. Il se veut à la fois un outil de valorisation du doctorat scientifique mais aussi « un rappel de l'engagement des docteurs en faveur de l'intégrité de la démarche de recherche pour les futurs employeurs, quel que soit le domaine d'exercice », précise la Pr Stéphanie Ruphy, directrice de l'Office français de l'intégrité scientifique (Ofis). Un arrêté, attendu dans ce serment, pour limiter les manquements à la rigueur scientifique. S. G.

dévoilera le texte retenu. Celui-ci a été élaboré par l'Ofis en partenariat avec l'Académie des sciences « et après concertation avec différentes parties prenantes, notamment des associations de jeunes chercheurs et de doctorants », détaille Stéphanie Ruphy, qui voit dans ce serment « une pièce du puzzle pour limiter les manquements à la rigueur scientifique ». ■

## À l'instar des abeilles, un crustacé « pollinise » des algues

L'idolette transporte les gamètes mâles de la gracilaire sur son corps, favorisant sa reproduction. Un partenariat inédit en milieu marin.

VINCENT BORDENAVE  
@bordenavev

**BIOLOGIE** L'idolette ne butine pas de fleur en fleur. Elle ne vole même pas puisqu'il s'agit d'un crustacé. Elle se déplace quelques millimètres, se déplace dans l'eau et se nourrit d'algues. Mais, à l'instar des polliniseurs terrestres, elle serait impliquée dans la reproduction d'une autre espèce, en l'occurrence une algue rouge appelée gracilaire. Cette découverte est le fruit du travail du laboratoire franco-chilien « Biologie évolutive et d'écologie des algues » de la station biologique de Roscoff (Morbihan). Elle est présentée ce vendredi dans la revue *Science*.

Si le parallèle peut paraître évident, la reproduction des plantes et des algues est pourtant bien différente. À l'inverse des plantes, les algues n'ont généralement pas recours à l'intervention d'une autre espèce. C'est du moins ce qu'on pensait jusqu'à maintenant. Les mâles dispensent leurs gamètes dans les eaux. Au gré du mouvement des mers et des océans, elles rejoignent les algues porteuses de gamètes femelles, qui, elles, restent fixes. Depuis longtemps, les scientifiques s'interrogeaient, et cherchaient à comprendre comment les algues arrivaient à maximiser leur reproduction avec un

processus qui semblait si aléatoire. Différentes hypothèses existaient, mais aucune n'imaginait un système comparable à celui des plantes terrestres. « Il existe des plantes sous-marines à fleurs qui ont recours à un processus qui s'apparente à la pollinisation, mais il s'agit d'anciennes plantes terrestres qui ont migré dans l'eau, ce ne sont pas des algues », précise Myriam Valero, chercheuse CNRS au laboratoire international, et première auteure de ces travaux. « Ce que l'on a découvert avec la gracilaire était totalement inconnu jusqu'à-là. »

Sur le papier, le processus est pourtant simple. L'idolette passe

beaucoup de temps sur ces algues, car elle se nourrit de petits organismes poussant à la surface des thalles (sorte de feuille, en forme de spaghetti, des algues). Et, en cas de forts courants, elle s'y accroche. « On savait qu'il y avait une relation bénéfique entre l'animal et l'algue rouge, explique Myriam Valero. L'algue protège les idolettes des prédateurs, car tous deux sont de la même couleur. Sur l'algue, les petits crustacés deviennent en quelque sorte invisibles. » C'est d'ailleurs en étant très surpris par le nombre d'idolettes hébergées sur une seule algue que les scientifiques se sont

posé des questions sur leur rôle. « Une fois sorties de leur milieu naturel, les idolettes paniquent et se mettent à nager dans tous les sens », raconte la scientifique. Quand on transporte un gracilaire en laboratoire, elles deviennent en visibles par centaines. On ne s'attendait pas à en trouver autant sur une seule algue ! »

#### Symbiose

Les scientifiques savaient déjà que la relation n'était pas à sens unique : en se nourrissant sur les algues, les idolettes nettoient la surface et permettent à la lumière de mieux pénétrer dans l'organisme, favorisant la photosynthèse.

Mais la symbiose ne s'arrête donc pas là. En observant au microscope électronique, les scientifiques ont découvert que, en se promenant ainsi sur les algues, les idolettes accumulent, sur tout leur corps, leurs pattes en particulier, les gamètes mâles. La surface des algues est en fait parsemée de structures reproductives produisant des spermatozoides entourés de muilage, une substance collante. Les idolettes voyagent ensuite d'algue en algue et permettent la rencontre des gamètes en bougeant tout simplement sur les thalles femelles. « Les algues vivent dans des cuvettes toujours remplies d'eau à marée basse, explique Myriam Valero. La plupart des fécon-

dations ont lieu à ce moment, quand il y a peu de mouvement d'eau. On pense donc que cela est lié au rôle des idolettes. » L'absence de mouvement d'eau pourrait favoriser le transfert des crustacés d'une algue à l'autre.

Tout l'envé de cette découverte et de savoir si d'autres espèces peuvent être impliquées dans ce mode reproductive. « Il y a d'autres invertébrés marins qui vivent sur ces algues rouges, détaille la chercheuse. Mais les idolettes sont de très loin les plus nombreuses. Peut-être que d'autres animaux jouent le même rôle, mais, de ce qu'on a pu observer, ce serait une quantité bien moins importante. L'autre question est de savoir si d'autres algues utilisent des animaux pour se reproduire. »

Cette découverte pourrait totalement modifier notre vision du schéma évolutif des plantes à fleurs. Les interactions de pollinisation entre animaux végétaux seraient bien plus anciennes que nous le pensons. Jusqu'à présent, il était admis que ce processus avait émergé chez les plantes terrestres il y a 140 millions d'années. Le rôle des idolettes dans la reproduction des algues rouges, vieilles de plus de 800 millions d'années, suggère que l'apparition de la fécondation par les animaux aurait pu survenir dans le milieu marin bien avant. ■



W. THOMAS/STATION BIOLOGIQUE DE ROSCOFF, CNRS, SUROS/C. FRANCE