

BLOTS ON A FIELD ? *

UN DOMAINE ENTACHÉ DE SUSPICION ?

Un enquêteur spécialisé dans les images générées dans des études en neurosciences trouve des signes de falsification dans des dizaines d'articles sur la maladie d'Alzheimer, menaçant une théorie dominante des causes de la maladie

CHARLES PILLER, POUR SCIENCE, 21 JUILLET 2022

En août 2021, Matthew Schrag, neuroscientifique et médecin à l'Université Vanderbilt, a reçu un appel qui le plongera dans un tourbillon d'éventuelles inconduites scientifiques. Un collègue a voulu le mettre en contact avec un avocat enquêtant sur un médicament expérimental pour la maladie d'Alzheimer appelé Simufilam. Le développeur du médicament, Cassava Sciences, a affirmé qu'il améliorerait la cognition, en partie en réparant une protéine qui peut bloquer les agrégats cérébraux de la protéine bêta-amyloïde (A β), une caractéristique de la maladie d'Alzheimer. Les clients de l'avocat - deux éminents neuroscientifiques qui sont également des vendeurs à découvert qui profitent de la chute des actions de la société - pensaient que certaines recherches liées au Simufilam étaient peut-être "frauduleuses", selon une pétition déposée plus tard en leur nom auprès de la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA).

Schrag, 37 ans, un professeur junior à la voix douce et nonchalante, avait déjà acquis une certaine notoriété en critiquant publiquement l'approbation controversée par la FDA du médicament anti-A β Aduhelm. Ses propres recherches ont également contredit certaines des affirmations de Cassava. Il craignait que les volontaires des essais en cours sur le Simufilam ne soient confrontés à des risques d'effets secondaires sans aucune chance d'en tirer profit.

Il a donc appliqué ses connaissances techniques et médicales pour analyser les images publiées sur le médicament et sa science sous-jacente, pour lesquelles l'avocat lui a payé 18 000 \$. Il a identifié des images apparemment modifiées ou dupliquées dans des dizaines d'articles de revues. L'avocat a rapporté de nombreuses découvertes dans la pétition de la FDA, et Schrag les a toutes envoyées aux National Institutes of Health (NIH), qui avaient investi des dizaines de millions de dollars dans ce travail (Cassava rejette toute faute de leur part).

Mais les recherches de Schrag l'ont entraîné dans une série différente d'inconduites possibles, conduisant à des découvertes qui jettent le doute sur l'une des études sur la maladie d'Alzheimer les plus citées de ce siècle et de nombreuses expériences connexes.

Le premier auteur de cette étude influente, publiée dans Nature en 2006, était un neuroscientifique montant : Sylvain Lesné de l'Université du Minnesota (UMN), Twin Cities. Son travail sous-tend un élément clé de l'hypothèse amyloïde dominante mais controversée de la maladie d'Alzheimer, selon laquelle les amas d'A β , connus sous le nom de plaques, dans le tissu cérébral sont une cause principale de la maladie dévastatrice, qui afflige des dizaines de millions de personnes dans le monde. Dans ce qui ressemblait à une preuve irréfutable de la théorie et à une piste de thérapies possibles, Lesné et ses collègues ont découvert un sous-type A β et semblaient prouver qu'il provoquait la démence chez le rat. Si les doutes de Schrag sont corrects, les découvertes de Lesné étaient un mirage élaboré.

Schrag, qui n'avait pas révélé publiquement son rôle de lanceur d'alerte jusqu'à cet article, évite le mot «fraude» dans ses critiques du travail de Lesné et les études de Cassava et ne prétend pas avoir prouvé une faute. Cela nécessiterait l'accès à des images originales, complètes et inédites et, dans certains cas, à des données numériques brutes. "Je me concentre sur ce que nous pouvons voir dans les images publiées et je les décris comme des signes d'alerte, pas comme des conclusions finales", dit-il. "Les données devraient parler d'elles-mêmes."

Une enquête de 6 mois menée par Science a fortement étayé les soupçons de Schrag et soulevé des questions sur les recherches de Lesné. Un analyste d'image indépendant de premier plan et plusieurs chercheurs de premier plan sur la maladie d'Alzheimer, dont George Perry de l'Université du Texas à San Antonio et John Forsayeth de l'Université de Californie à San Francisco (UCSF), ont examiné la plupart des découvertes de Schrag à la demande de Science. Ils étaient d'accord avec ses conclusions générales, qui jetaient le doute sur des centaines d'images, dont plus de 70 dans les papiers de Lesné. Certains ressemblent à des exemples "choquants et flagrants" de falsification d'images, déclare Donna Wilcock, experte de la maladie d'Alzheimer à l'Université du Kentucky.

Les auteurs "semblaient avoir composé des figures en assemblant des parties de photos de différentes expériences", explique Elisabeth Bik, biologiste moléculaire et consultante en imagerie médico-légale bien connue (celle-là même qui a démontré les falsifications d'articles signés par Didier Raoult - note personnelle). "Les résultats expérimentaux obtenus n'auraient peut-être pas été les résultats souhaités, et ces données auraient pu être modifiées pour... mieux correspondre à une hypothèse. »

« Les dommages immédiats et évidents sont le gaspillage du financement des NIH et le gaspillage de la réflexion sur le terrain, car les gens utilisent ces résultats comme point de départ pour leurs propres expériences. »

THOMAS SÜDHOF, UNIVERSITÉ DE STANFORD

Au début de cette année, Schrag a fait part de ses doutes au NIH et à des revues telles que Nature ; deux, dont Nature la semaine dernière, ont publié l'expressions de leurs inquiétudes au sujet des articles de Lesné. Le travail de Schrag, effectué indépendamment de Vanderbilt et de son centre médical, implique que des millions de dollars fédéraux ont peut-être été mal dépensés pour la recherche, et bien plus encore pour les efforts connexes. Certains experts de la maladie d'Alzheimer soupçonnent maintenant que les études de Lesné ont mal orienté la recherche sur la maladie d'Alzheimer depuis 16 ans.

"Les dommages immédiats et évidents sont le gaspillage du financement des NIH et le gaspillage de la réflexion sur le terrain, car les gens utilisent ces résultats comme point de départ pour leurs propres expériences", déclare Thomas Südhof, neuroscientifique à l'Université de Stanford, lauréat du prix Nobel et expert de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées.

Lesné n'a pas répondu aux demandes de commentaires. Un porte-parole de l'UMN a déclaré que l'université examinait les plaintes concernant son travail.

Pour Schrag, les deux controverses concernant les recherches sur A β soulèvent des questions de grande envergure sur l'intégrité scientifique dans la lutte pour comprendre et guérir la maladie d'Alzheimer. Certains partisans de l'hypothèse amyloïde sont trop peu critiques des travaux qui semblent la soutenir, dit-il. "Même si l'inconduite est rare, de fausses idées insérées dans des nœuds clés de notre corpus de connaissances scientifiques peuvent fausser notre compréhension."

DANS SON BUREAU MODESTE, à quelques pas d'un réfrigérateur bourdonnant, Schrag expose un microscope antique - un hommage aux prédécesseurs qui ont appliqué une science de laboratoire minutieuse aux énigmes sans fin de la médecine. Une petite pancarte sur son bureau indique : « Tout est compréhensible ».

Jusqu'à présent, la maladie d'Alzheimer a été une exception. Mais les antécédents de Schrag l'ont laissé à l'aise avec les contradictions du domaine. Son père est issu d'une famille de mennonites, connus pour leur philosophie de rétablissement de la paix, mais a rejoint l'armée. La famille a déménagé de l'Arizona en Allemagne puis en Angleterre avant de s'installer à Davenport, une petite ville de vaches dans l'est de Washington. Après avoir quitté l'Air Force, le père de Schrag est devenu infirmier et a travaillé dans une maison de retraite. En tant que jeune adolescent, Schrag s'est porté volontaire pour rendre visite à des patients atteints de démence. "Je me souviens avoir été mystifié par de nombreux comportements étranges", dit-il. Ce fut une expérience formatrice "de voir des gens aux prises avec des symptômes aussi injustes ».

Recevant une instruction à domicile de sa mère, Schrag est entré au collège communautaire à 16 ans, comme beaucoup d'enfants studieux de la ville, y compris sa petite amie adolescente et future épouse, Sarah. Ils vivent maintenant dans un petit ranch à l'extérieur de Nashville avec leurs deux jeunes enfants et trois chevaux vieillissants avec lesquels Sarah a grandi.

Alors qu'il se préparait pour l'école de médecine à l'Université du Dakota du Nord, Schrag a passé de longues heures dans un laboratoire de neuropharmacologie à absorber patiemment, à son rythme les éléments de la science. Il a répété des expériences encore et encore, affinant ses compétences. Celles-ci comprenaient une méthode d'identification des protéines connue sous le nom de Western blot. Elle utilise l'électricité pour faire passer des échantillons de tissus riches en protéines à travers un gel qui agit comme un tamis pour séparer les molécules par taille. Des protéines distinctes, marquées et illuminées par des anticorps fluorescents, apparaissent sous forme de bandes successives.

En 2006, la première publication de Schrag a examiné comment l'administration d'un régime riche en cholestérol à des lapins semblait augmenter les plaques A β et les dépôts de fer dans une partie de leur cerveau. Peu de temps après, alors qu'il était étudiant M.D.-Ph.D. (étudiant en médecine et doctorat en Science - note personnelle) à l'Université de Loma Linda, un autre groupe de recherche a trouvé un soutien pour un lien entre la maladie d'Alzheimer et le métabolisme du fer. Encouragé, Schrag a consacré son énergie à essayer de confirmer la connexion de cette observation chez les humains – mais il a échoué. Cette expérience lui a fait découvrir un élément inquiétant de la recherche sur la maladie d'Alzheimer. Avec cette maladie énigmatique et complexe, même des expériences minutieuses faites de bonne foi peuvent ne pas se reproduire, conduisant à des impasses et à des revers inattendus.

L'un de ses plus grands mystères est également sa caractéristique la plus distinctive : les plaques et autres dépôts de protéines que le pathologiste allemand Alois Alzheimer a vus pour la première fois en 1906 dans le cerveau d'un patient atteint de démence décédé. En 1984, A β a été identifié comme le composant principal des plaques. Et en 1991, des chercheurs ont retracé la maladie d'Alzheimer chez une même famille à des mutations d'un gène d'une protéine précurseur dont dérive l'amyloïde. Pour de nombreux scientifiques, il semblait clair que l'accumulation d'A β déclenche une cascade de dommages et de dysfonctionnements dans les neurones, provoquant la démence. L'arrêt des dépôts amyloïdes est devenu la stratégie thérapeutique la plus plausible.

Des centaines d'essais cliniques de thérapies ciblant l'amyloïde n'ont cependant donné que peu de lueurs d'espoir ; seul le décevant Aduhelm a obtenu l'approbation de la FDA. Pourtant, A β domine toujours la recherche et le développement de médicaments. Le NIH a dépensé environ 1,6 milliard de dollars pour des projets mentionnant les amyloïdes au cours de cet exercice, soit environ la moitié de son financement global pour la maladie d'Alzheimer. Les scientifiques qui avancent d'autres causes potentielles d'Alzheimer, telles que le dysfonctionnement immunitaire ou l'inflammation, se plaignent d'avoir été mis à l'écart par la « mafia amyloïde ». Forsayeth dit que l'hypothèse amyloïde est devenue "l'équivalent scientifique du modèle ptolémaïque du système solaire", dans lequel le Soleil et les planètes tournent autour de la Terre.

En 2006, date du centenaire de la découverte épique d'Alois Alzheimer, un nombre croissant de sceptiques se sont demandés à voix haute si le domaine avait besoin d'une réinitialisation. Puis, un papier époustouflant dans Nature est entré dans la brèche.

Il est issu du laboratoire de Karen Ashe, médecin et neuroscientifique de l'UMN, qui avait déjà fait une remarquable série de découvertes. En tant que médecin résidente à l'UCSF, elle a participé aux travaux pionniers du lauréat du prix Nobel Stanley Prusiner sur les prions, des protéines infectieuses qui causent des troubles neurologiques rares. Au milieu des années 1990, elle a créé une souris transgénique qui produit de l'A β humain, qui forme des plaques dans le cerveau de l'animal. La souris présente également des symptômes de type démence. Il est devenu un modèle privilégié d'Alzheimer.

Au début des années 2000, les « oligomères toxiques », des sous-types d'A β qui se dissolvent dans certains fluides corporels, étaient devenus le principal coupable probable de la maladie d'Alzheimer, potentiellement plus pathogènes que les plaques insolubles. Les oligomères amyloïdes ont été liés à une communication altérée entre les neurones in vitro et chez les

animaux, et les autopsies ont montré des niveaux plus élevés d'oligomères chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer que chez les personnes cognitivement saines. Mais personne n'avait prouvé que l'un quelconque des nombreux oligomères connus causait directement le déclin cognitif.

Dans le cerveau des souris transgéniques d'Ashe, l'équipe de l'UMN a découvert une espèce d'oligomère jusqu'alors inconnue, surnommée A β *56 (prononcé "amyloid beta star 56") en raison de son poids moléculaire relativement élevé par rapport aux autres oligomères. Le groupe a isolé A β *56 et l'a injecté à de jeunes rats. La capacité des rats à se souvenir d'informations simples et précédemment apprises, telles que l'emplacement d'une plate-forme cachée dans un labyrinthe, a chuté. Le premier auteur de l'article de 2006, parfois considéré comme le découvreur d'A β *56, était Lesné, un jeune scientifique qu'Ashe avait engagé tout juste sorti d'un doctorat à l'Université de Caen, ville de Normandie en France.

Ashe a vanté l'A β *56 sur son site Web comme "la première substance jamais identifiée dans le tissu cérébral dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer dont il a été démontré qu'elle provoquait des troubles de la mémoire". Un éditorial d'accompagnement dans Nature a appelé A β *56 "un suspect vedette" dans la maladie d'Alzheimer. Alzforum, un hub en ligne largement lu dans le domaine, a intitulé sa couverture, "A β Star is Born? ». Moins de 2 semaines après la publication de l'article, Ashe a remporté le prestigieux prix Potamkin pour les neurosciences, en partie pour des travaux menant à A β *56.

L'article de Nature a été cité dans environ 2300 articles scientifiques, soit plus que tous les rapports de recherche fondamentale sur la maladie d'Alzheimer, sauf quatre, publiés depuis 2006, selon la base de données Web of Science. Depuis lors, le soutien annuel du NIH aux études étiquetées "amyloïde, oligomère et Alzheimer" est passé de près de zéro à 287 millions de dollars en 2021. Lesné et Ashe ont contribué à déclencher cette explosion, selon les experts.

L'article a donné un "coup de pouce important" aux hypothèses sur l'amyloïde et l'oligomère toxique lorsqu'elles ont fait face à des doutes croissants, a déclaré Südhof. "Les promoteurs ont adoré, car cela semblait être une validation indépendante de ce qu'ils proposaient depuis longtemps."

"C'était une très grande découverte qui a en quelque sorte bouleversé le terrain", en partie à cause de l'imprimatur impeccable d'Ashe, dit Wilcock. "Cela a poussé de nombreux autres chercheurs à ... rechercher ces espèces d'oligomères [plus lourds]. »

Alors que l'étoile d'Ashe brillait plus fort, celle de Lesné s'élevait. Il a rejoint l'UMN avec son propre laboratoire financé par les NIH en 2009. A β *56 est resté un objectif de recherche principal. Megan Larson, qui a travaillé comme jeune scientifique pour Lesné et est maintenant chef de produit chez Bio-Techne, une société d'approvisionnement en biosciences, le considère passionné, travailleur et charismatique. Elle et d'autres membres du laboratoire ont souvent mené des expériences et produit des Western blots, dit Larson, mais dans leurs articles ensemble, Lesné a préparé toutes les images pour publication.

Il est devenu un leader du programme d'études supérieures en neurosciences de l'UMN en 2020, et en mai 2022, 4 mois après que Schrag a fait part de ses préoccupations au NIH, Lesné a reçu une subvention R01 très convoitée de l'agence, avec jusqu'à 5 ans de soutien. Le responsable du programme du NIH pour la subvention, Austin Yang, co-auteur de l'article de Nature en 2006, a refusé de commenter.

EN DÉCEMBRE 2021, Schrag a visité PubPeer, un site Web où les scientifiques signalent d'éventuelles erreurs dans les articles publiés. De nombreux messages du site proviennent d'investigations qui déconstruisent les Western blots à la recherche de marques révélatrices indiquant que des bandes représentant des protéines auraient pu être supprimées ou insérées là où elles ne devraient pas se trouver. De telles manipulations peuvent faussement suggérer qu'une protéine est présente ou modifier les niveaux auxquels une protéine détectée est apparemment trouvée. Schrag, toujours concentré sur les scientifiques liés à Cassava, cherchait des exemples qui pourraient affiner sa propre recherche.

Une recherche dans PubPeer sur « Alzheimer » ont attiré l'attention de Schrag sur des articles dans The Journal of Neuroscience. Ils ont remis en question l'authenticité de Western blots utilisés pour différencier A β de protéines similaires dans le tissu cérébral de souris. Plusieurs groupes semblaient être dupliqués. À l'aide d'outils logiciels, Schrag a confirmé les commentaires de PubPeer et a trouvé des problèmes similaires avec d'autres blots dans les mêmes articles. Il a également trouvé des parties de blots qui semblaient avoir été mal dupliqués.

Trois des articles mentionnaient Lesné, dont Schrag n'avait jamais entendu parler, comme premier auteur ou auteur principal. Schrag a rapidement découvert qu'un autre article de Lesné avait également attiré l'attention sur PubPeer, et il a élargi sa recherche aux articles de Lesné qui n'y avaient pas été signalés. L'enquête "s'est développée de manière organique", dit-il, alors que d'autres problèmes apparents sont apparus.

"Tant de choses dans notre domaine ne sont pas reproductibles, c'est donc un énorme avantage de comprendre quand les flux de données peuvent ne pas être fiables", déclare Schrag. « Une partie de ces données pourraient être testées en tentant de les reproduire en laboratoire. Mais si cela peut se faire de manière plus simple et plus rapide, comme par l'analyse d'images, cela devrait permettre de mettre également des fraudes en évidence. Finalement, Schrag est tombé sur l'article fondateur de Nature, qui a servi de base à de nombreux autres. Lui aussi semblait contenir plusieurs images trafiquées.

Science a demandé à deux analystes d'images indépendants - Bik et Jana Christopher - d'examiner ses conclusions sur cet article et d'autres de Lesné. Ils disent que certaines manipulations supposées pourraient être des artefacts numériques qui peuvent se produire par inadvertance pendant le traitement de l'image, une possibilité concédée par Schrag. Mais Bik a trouvé ses conclusions convaincantes et solides. Christopher était d'accord sur les nombreuses images dupliquées et certaines marques suggérant des Western blots coupés-collés signalés par Schrag. Elle a également identifié des taches et des arrière-plans douteux supplémentaires qu'il avait manqué.

Au cours des 16 années qui ont suivi l'article historique, Lesné et Ashe, séparément ou conjointement, ont publié de nombreux articles sur leur oligomère stellaire. Pourtant, seuls quelques autres groupes ont signalé avoir détecté A β * 56.

Citant l'examen en cours par l'UMN du travail de Lesné, Ashe a refusé par e-mail d'être interviewée ou de répondre aux questions écrites posées par Science, qu'elle a qualifiées de "qui donnent à réfléchir". Mais elle a écrit : « J'ai toujours foi en A β *56 », notant ses travaux en cours sur la structure des oligomères A β . « Nous avons des premiers résultats prometteurs. Je reste enthousiasmé par ce travail et je pense qu'il a le potentiel d'expliquer pourquoi les thérapies A β peuvent encore fonctionner malgré les échecs récents ciblant les plaques amyloïdes.

Mais même avant l'enquête de Schrag, la preuve douteuse que A β * 56 joue un rôle dans la maladie d'Alzheimer avait soulevé des sourcils. Wilcock a longtemps douté des études qui prétendent utiliser de l'A β « purifié »*56. De tels oligomères sont notoirement instables, se convertissant spontanément en d'autres types d'oligomères. Plusieurs types peuvent être présents dans un échantillon même après des efforts de purification, ce qui rend difficile de dire que les effets cognitifs sont dus à A β * 56 seul, note-t-elle, en supposant qu'il existe. En fait, disent Wilcock et d'autres, plusieurs laboratoires ont essayé et échoué à trouver A β * 56, bien que peu aient publié ces résultats. Les revues sont souvent indifférentes aux résultats négatifs, et les chercheurs peuvent être réticents à contredire un chercheur célèbre.

Une exception était Dennis Selkoe de l'Université de Harvard, l'un des principaux défenseurs des hypothèses de l'amyloïde et de l'oligomère toxique, qui a cité l'article de Nature au moins 13 fois. Dans deux articles de 2008, Selkoe a déclaré qu'il ne pouvait pas trouver A β * 56 dans les fluides ou les tissus humains.

Selkoe a examiné le dossier de Schrag sur les articles de Lesné à la demande de Science, et dit qu'il le trouve crédible et bien étayé. Il n'a pas vu de manipulation dans chaque image suspecte, mais dit : « Il y a certainement au moins 12 ou 15 images pour lesquelles je conviens qu'il n'y a pas d'autre explication » que la manipulation. L'une d'entre elles – une image dans l'article de

Nature montrant de l'A β *56 purifié – montre des signes « très inquiétants » d'altération, dit Selkoe. La même image est réapparue dans un article différent, co-écrit par Lesné et Ashe, 5 ans plus tard. De nombreuses autres images dans les articles de Lesné pourraient être inappropriées, ce qui est plus que suffisant pour remettre en question l'ensemble du travail, ajoute Selkoe.

Quelques-uns des articles de Lesné qui posent problème décrivent une technique qu'il a développée pour mesurer séparément les oligomères A β dans les cellules cérébrales, les espaces extérieurs aux cellules et les membranes cellulaires. Selkoe se souvient qu'Ashe parlait de son "brillant postdoctorant boursier" qui l'avait conçu. Il était sceptique quant à l'affirmation de Lesné selon laquelle les oligomères pouvaient être analysés séparément à l'intérieur et à l'extérieur des cellules dans un mélange de matière soluble provenant de tissus cérébraux congelés ou transformés. "Tous ceux d'entre nous qui en ont entendu parler ont su en un instant que cela n'avait aucun sens biochimique. Si c'était le cas, nous utiliserions tous une méthode comme celle-là », déclare Selkoe. L'article de Nature dépendait de cette méthode.

Selkoe lui-même a co-écrit un article de 2006 avec Lesné dans les Annals of Neurology. Ils ont cherché à neutraliser les effets des oligomères toxiques, mais pas A β *56. L'article comprend une image qui, selon Schrag, Bik et Christopher, a été réimprimée comme si elle était originale dans deux articles ultérieurs de Lesné. Selkoe appelle cela "très flagrant".

Compte tenu de ces découvertes, la rareté de la confirmation indépendante des affirmations concernant A β * 56 semble révélatrice, dit Selkoe. "En science, une fois que vous publiez vos données, si elles ne sont pas facilement répliquées, alors il y a une réelle suspicion qu'elles ne soient pas correctes ou vraies. Il existe peu de preuves claires et précieuses que l'A β *56 existe, ou s'il existe, qu'il est corrélé de manière reproductible avec les caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, même dans des modèles animaux.

EN TOUT, SCHRAG OU BIK ont identifié plus de 20 papiers suspects de Lesné ; 10 concernaient A β *56. Schrag a contacté plusieurs revues dès le début de cette année, et Lesné et ses collaborateurs ont récemment publié deux corrections. Un pour un article de 2012 dans The Journal of Neuroscience, où il a remplacé plusieurs images que Schrag avait signalées comme problématiques, écrivant que les versions précédentes avaient été « traitées de manière inappropriée ». Mais Schrag dit que même les images corrigées montrent de nombreux signes de changements inappropriés dans les bandes et, dans un cas, le remplacement complet d'une tache.

Un article dans Brain de 2013 dans lequel Schrag avait signalé plusieurs images a également été largement corrigé en mai. Lesné et Ashe étaient respectivement les premier et principal auteurs de l'étude, qui a montré des niveaux "négligeables" d'A β * 56 chez les enfants et les jeunes adultes, plus lorsque les gens atteignaient la quarantaine, et des niveaux en augmentation constante par la suite. Elle a conclu que l'A β *56 "pourrait jouer un rôle pathogène très tôt dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer". Les auteurs ont déclaré que la correction n'avait aucune incidence sur les résultats de l'étude.

Schrag n'est pas convaincu. Entre autres problèmes, un transfert corrigé montre plusieurs bandes qui semblent avoir été ajoutées ou supprimées artificiellement, dit-il.

Selkoe qualifie les corrections apparemment falsifiées de "choquantes", en particulier à la lumière de la fierté d'Ashe dans l'article de 2006 de Nature. "Je ne vois pas comment elle ne vérifierait pas tout ce qui concernerait par la suite A β * 56", dit-il.

Après que Science ait contacté Ashe, elle a posté séparément sur PubPeer une défense de certaines images que Schrag avait contestées dans l'article de Nature. Elle a fourni des parties de quelques versions originales non publiées qui ne montrent pas les marques de coupe numériques apparentes que Schrag avait détectées dans les images publiées. Cela suggère que les marques étaient des artefacts numériques inoffensifs. Pourtant, les images originales révèlent quelque chose que Schrag et Selkoe trouvent encore plus incriminant : des preuves sans équivoque que, malgré l'absence de marques de coupe évidentes, plusieurs bandes ont été copiées et collées à partir de zones adjacentes (voir l'image).

Schrag n'a pu trouver aucune explication innocente à une litanie de bizarreries de 2 décennies. Expérience après expérience utilisant des Western blots, la microscopie et d'autres techniques, de graves anomalies sont apparues. Mais il note qu'il n'a pas examiné les images originales, non recadrées et à haute résolution. Les auteurs les partagent parfois avec des chercheurs menant des travaux similaires, bien qu'ils ignorent généralement ces demandes, selon des études récentes sur les pratiques de partage de données. Les accords de partage n'incluent pas l'accès pour les enquêteurs indépendants. Lesné et Ashe n'ont pas répondu à une demande scientifique pour ces images.

Les questions sur le travail de Lesné ne sont pas nouvelles. Le biologiste cellulaire Denis Vivien, chercheur principal à Caen, est co-auteur de cinq articles de Lesné signalés par Schrag ou Bik. Vivien défend la validité de ces articles, mais dit qu'il avait des raisons de se méfier de Lesné.

Vers la fin du séjour de Lesné en France, Vivien dit qu'ils ont travaillé ensemble sur un article pour Nature Neuroscience impliquant Aβ. Lors des révisions finales, il a vu des images d'immunomarquage - dans lesquelles des anticorps détectent des protéines dans des échantillons de tissus - que Lesné avait fournies. Elles semblaient douteuses à Vivien, et il a demandé à d'autres étudiants de reproduire les résultats. Leurs efforts ont échoué. Vivien dit qu'il a confronté Lesné, qui a nié les actes répréhensibles. Bien que Vivien manquait de "preuves irréfutables" d'inconduite, il a retiré l'article avant publication "pour préserver mon intégrité scientifique" et a rompu tout contact avec Lesné, dit-il. "Nous ne sommes jamais à l'abri d'un élève qui voudrait nous tromper et nous devons rester vigilants."

Schrag a vérifié des articles de Vivien ou Ashe sans Lesné. Il n'a trouvé aucune anomalie, suggérant que Vivien et Ashe étaient innocents d'inconduite.

Pourtant, les scientifiques chevronnés doivent conserver un équilibre entre la confiance essentielle favorisant l'indépendance d'un chercheur, qui doit être protégée avec une vérification prudente, dit Wilcock. Si vous signez des images à maintes reprises, revendiquez des crédits, parlez publiquement et gagnez des prix pour le travail - comme Ashe l'a fait - vous devez être sûr que c'est correct, ajoute-t-elle.

"Ashe a manifestement échoué dans ce devoir très sérieux" de poser des questions difficiles et d'assurer l'exactitude des données, dit Forsayeth. "C'était un manquement éthique majeur."

DANS SON RAPPORT DE LANCEMENT D'ALERTE au NIH sur les recherches de Lesné, Schrag a précisé sa portée et ses enjeux : "[Ce] dossier est une fraction des anomalies facilement visibles lors de l'examen des données accessibles au public", a-t-il écrit. Le travail suspect "représente non seulement un investissement substantiel dans le soutien à la recherche [NIH], mais a été cité... des milliers de fois et a donc le potentiel d'induire en erreur tout un domaine de recherche".

La réponse de l'agence, que Schrag a partagée avec Science, a noté que les plaintes jugées crédibles seront transmises au Bureau de l'intégrité de la recherche (ORI) du ministère de la Santé et des Services sociaux pour examen. Cette agence pourrait alors demander aux universités bénéficiaires d'enquêter avant un examen final de l'ORI, un processus qui peut prendre des années et reste confidentiel en l'absence d'une constatation officielle d'inconduite. Pour Science, le NIH a déclaré qu'il prenait au sérieux l'inconduite en recherche, mais a par ailleurs refusé de commenter.

Dans le tumulte autour des travaux de Lesné-Ashe, certains experts de la maladie d'Alzheimer voient un échec du scepticisme, y compris de la part des revues qui ont publié les travaux. Après que Schrag ait contacté Nature, Science Signaling et cinq autres revues à propos de 13 articles co-écrits par Lesné, quelques-uns font l'objet d'une enquête, selon les courriels qu'il a reçus des éditeurs.

"Il y a des questions très fortes et légitimes", a déclaré plus tard John Foley, rédacteur en chef de Science Signaling, à Science. Il dit que la revue a contacté les auteurs et les responsables universitaires de deux articles de 2016 et 2017 pour une réponse. Il a également récemment exprimé sa préoccupation au sujet des articles.

Un porte-parole de Nature, qui publie des normes d'intégrité d'image, a déclaré que la revue prenait au sérieux les préoccupations soulevées au sujet de ses articles, mais n'avait par ailleurs aucun commentaire. Quelques jours après une enquête de Science, Nature a publié une note disant qu'elle enquêtait sur l'article de Lesné de 2006 et recommandait la prudence quant à ses résultats.

Le Journal of Neuroscience se démarque avec cinq articles suspects de Lesné. Un porte-parole de la revue a déclaré qu'il suivait les directives du Comité d'éthique de la publication pour évaluer les préoccupations, mais n'avait par ailleurs aucun commentaire.

"Les revues et les institutions subventionnaires ne savent pas comment gérer la manipulation d'images", déclare Forsayeth. « Ils ne soumettent pas les images à une analyse sophistiquée, même si ces outils sont très largement disponibles. Ce n'est pas une compétence magique. C'est leur boulot de faire le gardiennage. »

**« Vous ne pouvez pas tricher pour guérir une maladie. La biologie n'en a rien à faire. »
MATTHEW SCHRAG, UNIVERSITÉ VANDERBILT**

Holden Thorp, rédacteur en chef des revues scientifiques, a déclaré que les revues avaient soumis les images à un examen de plus en plus minutieux, ajoutant que "2017 aurait été [presque] le début d'une plus grande attention accordée à cela, pas seulement pour nous, mais à travers l'édition scientifique. Il a cité le framework Materials Design Analysis Reporting développé conjointement par plusieurs éditeurs pour améliorer la transparence des données et éliminer la manipulation des images.

Alors que les agences fédérales, les universités et les revues enquêtent discrètement sur les préoccupations de Schrag, celui-ci a décidé d'essayer d'accélérer le processus en fournissant ses conclusions à Science. Il sait que le changement d'attitude pourrait avoir des conséquences personnelles. En faisant appel à des agences, des revues et des scientifiques puissants, Schrag pourrait compromettre les subventions et les publications essentielles à son succès.

Mais il dit qu'il ressentait un besoin urgent de rendre public un travail qui pourrait induire tous les acteurs du domaine en erreur et ralentir la course pour sauver des vies. « Vous pouvez tricher pour obtenir un papier. Vous pouvez tricher pour obtenir un diplôme. Vous pouvez tricher pour obtenir une subvention. Vous ne pouvez pas tricher pour guérir une maladie », dit-il. "La biologie s'en fout."

Comme d'autres efforts anti-A β , la recherche sur les oligomères toxiques n'a engendré aucune thérapie efficace. « De nombreuses entreprises ont investi des millions et des millions de dollars, voire des milliards... pour s'attaquer aux A β [oligomères] solubles. Et cela n'a pas fonctionné », explique Daniel Alkon, président de la société de biosciences Synaptogenix, qui a autrefois dirigé la recherche neurologique au NIH.

Schrag dit que les oligomères pourraient encore jouer un rôle dans la maladie d'Alzheimer. À la suite de l'article de Nature, d'autres chercheurs ont associé des combinaisons d'oligomères à des troubles cognitifs chez les animaux. "L'histoire plus large [des oligomères] survit potentiellement à ce seul problème", déclare Schrag. "Mais cela vous fait réfléchir et repenser le fondement de l'histoire."

Selkoe ajoute que l'hypothèse amyloïde plus large reste viable. "J'espère que les gens ne deviendront pas timides à la suite de ce qui ressemble vraiment à un exemple très flagrant de malversation qui est fondamentalement dans le domaine des oligomères A β ", dit-il. Mais si les essais cliniques de phase 3 actuels de trois médicaments ciblant les oligomères amyloïdes échouent tous, note-t-il, "l'hypothèse A β sera très menacée".

La plus grande inquiétude de Selkoe, dit-il, est que l'épisode de Lesné pourrait saper davantage la confiance du public dans la science à une époque de scepticisme et d'attaques croissantes. Mais les scientifiques doivent montrer qu'ils peuvent trouver et corriger de rares cas d'inconduite apparente, dit-il. "Nous devons déclarer ces exemples et avertir le monde."

Avec la contribution de Meagan Weiland. Cette histoire et l'article associé (ci-dessous) ont été soutenus par le Science Fund for Investigative Reporting.

ARTICLE ANNEXE

La recherche soutenant le médicament expérimental contre la maladie d'Alzheimer a été la première cible de suspicion

PAR CHARLES PILLER

Lorsque Matthew Schrag, médecin et neuroscientifique de l'Université Vanderbilt, s'est méfié pour la première fois des travaux sous-jacents à une théorie majeure de la maladie d'Alzheimer (voir l'histoire principale ci-dessus), il suivait une piste différente. En août 2021, il a fourni une analyse pour une pétition à la Food and Drug Administration (FDA), lui demandant de suspendre deux essais cliniques de phase 3 du Simufilam, le médicament contre la maladie d'Alzheimer de Cassava Sciences. La pétition affirmait qu'une partie de la science derrière le médicament pourrait être frauduleuse et que les plus de 1800 participants à l'essai prévu pourraient ne voir aucun avantage.

Ce mois-là, Schrag a soumis des rapports cinglants aux National Institutes of Health (NIH) sur 34 articles publiés par des scientifiques liés à Cassava, décrivant « de graves préoccupations d'inconduite en recherche ». Ses découvertes, y compris des images scientifiques éventuellement manipulées et des données numériques suspectes, remettent en question un travail soutenu par des dizaines de millions de dollars de fonds du NIH. Certaines des études suggèrent que le Simufilam rétablit la forme et la fonction de la protéine filamine A, qui, selon Cassava, provoque la démence d'Alzheimer lorsqu'elle est mal repliée. (D'autres publications ont rendu compte de la pétition de la FDA, mais pas de l'identité de Schrag. Le Wall Street Journal a rapporté que la Securities and Exchange Commission des États-Unis enquête également sur Cassava.)

En février, la FDA a refusé de suspendre les essais, qualifiant la pétition de mauvaise façon d'intervenir, mais a déclaré qu'elle pourrait éventuellement prendre des mesures. Les analystes d'images indépendants et les experts de la maladie d'Alzheimer qui ont examiné les découvertes de Schrag à la demande de Science sont généralement d'accord avec lui.

Les recherches de Schrag impliquent le travail du vice-président principal de Cassava, Lindsay Burns, de Hoau-Yan Wang de la City University of New York (CUNY) et du neurologue de l'Université de Harvard, Steven Arnold. Wang et Arnold ont conseillé Cassava, et Wang a collaboré avec l'entreprise pendant 15 ans.

Aucun n'a accepté de répondre aux questions de Science. Le PDG de Cassava, Remi Barbier, a également refusé de répondre aux questions ou de nommer les conseillers scientifiques actuels de la société. Il a déclaré dans un e-mail que le dossier de Schrag est "généralement cohérent avec les allégations antérieures concernant notre science... de telles allégations sont fausses". Cassava a engagé des enquêteurs pour examiner son travail, a fourni "près de 100 000 pages de documents à une quantité invraisemblable d'agences d'enquête extérieures" et a demandé à CUNY d'enquêter, a-t-il ajouté. Cet effort "a abouti à une découverte importante à ce jour : il n'y a aucune preuve d'inconduite en recherche". (CUNY dit qu'il prend au sérieux les allégations d'inconduite, mais a par ailleurs refusé de commenter en raison de son enquête en cours.)

L'année dernière, Schrag a contacté la plupart des revues qui ont publié des articles remis en question. Sept ont été rétractés, dont cinq par PLOS ONE (une plate-forme communautaire d'articles) en avril. Trois autres ont reçu des expressions de préoccupation; dans chaque cas, les éditeurs ont déclaré qu'ils attendaient l'achèvement de l'enquête CUNY. Dans quelques cas, lui ont dit les éditeurs, des examens étaient en cours.

Cassava a déclaré que les rédacteurs en chef de deux journaux suspects avaient rejeté les problèmes d'inconduite. L'année dernière, les rédacteurs en chef d'un article sur les

neurosciences de 2005 co-écrit par Wang, Burns et d'autres n'ont trouvé aucune manipulation inappropriée des Western blots, mais ont déclaré dans une note éditoriale qu'ils examineraient toutes les préoccupations d'une "enquête institutionnelle", apparemment l'enquête de CUNY. Ils n'ont pas répondu aux conclusions supplémentaires que Schrag a soulevées cette année.

Un autre article qui aurait validé la science derrière Simufilam - également par Wang, Burns et ses collègues - est paru en 2012 dans The Journal of Neuroscience. En décembre 2021, la rédaction a corrigé un chiffre. Barbier a déclaré dans un communiqué qu'ils lui avaient dit qu'ils n'avaient trouvé aucune manipulation. Mais en janvier, après que Schrag et d'autres aient soulevé des doutes supplémentaires, les éditeurs ont exprimé leur inquiétude, réservant leur jugement jusqu'à ce que CUNY termine son enquête.

Schrag a reçu 18 000 \$ d'un avocat pour les vendeurs à découvert derrière la pétition de la FDA, qui profitent si la valeur de Cassava baisse. Schrag, dont les efforts étaient indépendants de Vanderbilt, dit qu'il a travaillé des centaines d'heures sur la pétition et des recherches indépendantes et qu'il n'a jamais vendu à découvert des actions de Cassava ou gagné d'autre argent pour des efforts sur cette question, ou pour un travail similaire impliquant l'Université du Minnesota, Twin Cities, et le neuroscientifique Sylvain Lesné. (Dans les deux cas, si les autorités fédérales déterminent qu'une fraude a eu lieu et exigent le remboursement de l'argent de la subvention, Schrag pourrait être éligible pour recevoir une partie des fonds.)

L'article le plus influent de Cassava est paru dans The Journal of Clinical Investigation en 2012. Les auteurs, dont Wang ; Arnold; David Bennett, qui dirige une banque de tissus cérébraux à l'Université Rush ; et sa collègue de Rush, la neuroscientifique Zoe Arvanitakis, ont lié la résistance à l'insuline à la maladie d'Alzheimer et la formation de plaques amyloïdes. Les scientifiques de Cassava disent que le Simufilam diminue la résistance à l'insuline. Ils se sont appuyés sur une méthode dans laquelle des tissus cérébraux morts, congelés pendant une décennie, puis partiellement décongelés et hachés, transmettent prétendument des impulsions nerveuses.

Schrag et d'autres disent que cela contredit la neurobiologie de base. Schrag ajoute qu'il n'a trouvé aucune preuve que d'autres enquêteurs ont reproduit ce résultat. (Aucun des auteurs n'a accepté d'être interviewé pour cet article.)

Cet article a soutenu la science derrière Simufilam, dit Schrag, "et a engendré tout un domaine de recherche sur la maladie d'Alzheimer, le " diabète du cerveau ". Il a été cité plus de 1500 fois. Schrag a envoyé au rédacteur en chef du journal son analyse de plus de 15 images suspectes. Dans un e-mail que Schrag a fourni à Science, l'éditeur a déclaré que la revue avait examiné les versions haute résolution des images lors de leur soumission initiale et avait refusé de prendre en compte les conclusions de Schrag.

CHARLES PILLER EST UN CORRESPONDANT DE SCIENCE BASÉ À OAKLAND, EN CALIFORNIE.

(*) le jeu de mot se réfère à la technique du Western blots, technique répandue pour l'analyse des protéines contenues dans les milieux biologiques, qui fournit des images dont certaines sont incriminées dans cet article.