

# Sommaire

Éditorial	p. 2
Histoire des Neurosciences L'Institut Marey (1947-1978)	p. 3
Tribune libre	p. 6
• Le statut et les missions des chercheurs et enseignants-chercheurs en neurosciences	
• Missions et statut des chercheurs, chercheurs-enseignants et enseignants-chercheurs	
Neurosciences et Pathologie	p. 10
• La régénération axonale chez les mammifères adultes : un problème multifactoriel	
• Compréhension des lésions du SNC : vers la définition de nouvelles stratégies thérapeutiques	
Histoire d'une découverte	p. 15
• Les effets excitateurs du GABA...	
Création d'un institut	p. 19
• L'INMED	
Semaine du Cerveau	p. 22
Lecture Alfred Fessard	p. 24
Assemblée Générale	p. 25
Compte rendu colloque	p. 29
Clubs	p. 30

## Éditorial

par Luc Buée

7<sup>e</sup> Colloque  
de la Société  
des Neurosciences

17 • 20 mai 2005

Tous les détails relatifs au colloque  
sont disponibles sur le serveur de la Société.  
Les inscriptions et les soumissions  
de résumé doivent être faites par Internet

[www.neurosciences.asso.fr](http://www.neurosciences.asso.fr)

Un air de changement sur *La Lettre* avec une nouvelle rubrique *Histoire des Neurosciences* dont je vous recommande particulièrement la lecture à l'heure où nos organismes redécouvrent la vertu des "centres", "instituts", "TGU"... Vous y découvrirez que l'Institut Marey a largement contribué à l'émergence de certains des grands neurobiologistes d'aujourd'hui. La *Tribune libre* aborde le statut des chercheurs/enseignants-chercheurs avec deux intervenants de choix : tout d'abord, Philippe Amouyel, directeur de la Génopole de Lille et de l'Institut Pasteur de Lille, et Joël Bockaert, ancien Président de la Société et futur directeur au 1<sup>er</sup> janvier 2005, à Montpellier d'un nouveau grand centre de recherche, l'Institut Universitaire de Génomique Fonctionnelle (IUGF). Cette discussion sur le statut des personnels est également largement abordée dans les États Généraux de la Recherche (EGR). Dans le numéro précédent, je ne manquais pas de vous parler des grands changements sur l'avenir de la Recherche. Au moment de la rédaction de cet éditorial, les EGR sont en cours. Le "Rapport d'étape" est disponible sur le web et je vous renvoie au site pour un bilan des propositions : <http://cip-etats-generaux.apinc.org/>. Nous aurons l'occasion d'en reparler dans le futur puisque les deux grands débats nationaux précédents (1956 et 1982) ont abouti à de grands changements dans l'organisation de la Recherche. Il est certain qu'il en sera de même pour celui-ci.

Revenons à *La Lettre*, la rubrique *Neurosciences et Pathologie* s'est orientée vers la régénération axonale dans la moelle épinière. Isabelle Dusart et Alain Chédotal nous entraînent sur les aspects moléculaires et cellulaires de ces processus. Jean-Christophe Norreel aborde l'aspect moléculaire en particulier avec l'espoir de la protéomique dans la découverte de nouveaux acteurs de la régénération axonale. Dans une *Histoire d'une découverte*, Yézékiel Ben-Ari nous parle de l'Inmed (encore un nouvel institut) et des découvertes qui ont amené à sa création : un superbe bilan des connaissances sur le GABA et les épilepsies. La publication de cette histoire

coïncide avec l'inauguration de l'Inmed (Directeur : Y. Ben-Ari) et il nous a paru intéressant d'identifier les ingrédients nécessaires à la création d'un Institut de Neurosciences en 2004. Le modèle de l'INMED est-il à suivre et existe-t-il un modèle de création d'instituts ? Vos expériences sont les bienvenues

La deuxième partie de *La Lettre* est orientée vers la vie de la Société. Tout d'abord, avec la *Semaine du Cerveau* et l'interface avec la FRC, cette association a déjà fait couler beaucoup d'encre. Jean-Philippe Pin nous donne le point de vue du Conseil d'Administration et Marie-Thérèse Bluet-Pajot nous fait le bilan 2004 de la *Semaine du Cerveau*. Avant son Assemblée générale, la Société, au travers de la *Lecture Alfred Fessard*, a tenu à honorer Michel Lazdunski. Geneviève Rougon, Présidente de la Société, nous retrace son parcours.

La vie de la Société existe grâce à ses membres et ses clubs. En parallèle à la *Tribune libre* qui donne la parole à ses membres, nous avons décidé de réserver deux pages par numéro pour l'expression des clubs de la Société. Ici, vous trouverez les clubs de la *Barrière Hématocéphalique* et de l'*Exocytose-Endocytose*.

Enfin, ce numéro de *La Lettre* est aussi le dernier avant le prochain grand colloque de la Société des Neurosciences qui se tiendra à Lille du 17 au 20 mai 2005. Les clubs se réuniront le 17 mai 2005. Ce même jour, une "session atelier" à l'Institut de Biologie de Lille sur le site de l'Institut Pasteur abordera l'apport des technologies Affymetrix™ et Ciphergen™ dans le domaine des Neurosciences. Le programme du colloque vous est adressé en annexe. Ce colloque est la chance pour nos étudiants de rencontrer les "ténors" des différents domaines des neurosciences. Les sessions "Posters" seront particulièrement mises en valeur et sont un tremplin pour les jeunes. Enfin, Lille a l'avantage d'être accessible en TGV à un prix relativement bas (tarifs Prem).  
Venez donc nombreux !! ■

buee@lille.inserm.fr

# L'Institut Marey

(1947-1978)

par Jean-Gaël Barbara



Le pavillon de l'Institut Marey

Au sein de la communauté française des Neurosciences, l'Institut Marey demeure pour les plus jeunes un mythe difficilement accessible, tellement l'histoire de ce petit pavillon 1900, détruit pendant l'hiver 1978, reste encore entourée de mystère. Depuis quelques années, historiens et anciens de l'Institut recherchent dans leurs archives et souvenirs ce qui a déterminé, depuis l'Institut de E. J. Marey des années 1900, l'émergence dès 1947 d'un Institut du CNRS qui a contribué à former après guerre, plusieurs générations de chercheurs qui ont essaimé par la suite dans la France entière.

L'Institut construit vers 1900, a constitué le deuxième laboratoire d'Étienne Jules Marey au Parc des Princes, après la célèbre station physiologique de 1882, véritable laboratoire de plein air dédié à l'étude des mouvements par des appareils inscripteurs, dont les appareils chronophotographiques. En 1898, Marey, dont la carrière atteint son apogée, demande au congrès international de physiologie qui se tient cette année à Cambridge, la constitution d'une commission internationale de contrôle des instruments graphiques dédiés à la Physiologie<sup>(1)</sup>. Soutenue et financée par des institutions de différents pays, dont la nouvelle Association Internationale des Académies, la commission est dirigée par Marey lui-même qui lui dédie un nouveau pavillon construit sur les terrains cédés par la ville de Paris, à côté de la station physiologique. L'Association Internationale des Académies attribue à ce bâtiment qui héberge les réunions de la commission, mais également une riche collection d'appareils inscripteurs, le nom d'"Institut Marey"<sup>(2)</sup> en hommage à son bâtisseur. L'Institut est né.

À la veille de la seconde guerre mondiale, l'Institut a perdu de ses financements et de son prestige depuis le décès de Marey survenu en 1904 et l'intérêt du jeune CNRS pour ce vieil Institut se manifeste discrètement. Mais, Louis Lapicque, professeur à la Sorbonne, dirige en mandarin absolu les neurosciences françaises et préside l'Association Marey, dont les rares réunions ne font que constater le déclin d'une Institution qui n'est plus internationale que sur le papier. Pourtant, Lapicque autorise en 1939 Alfred Fessard à constituer, à l'Institut Marey, un laboratoire d'électrophysiologie avec des financements du CNRS et de la Fondation Rockefeller. Puis, il cède la direction de l'Association à Henri Piéron, professeur au Collège de France, qui fait entrer Fessard en son cercle fermé. Le renouveau de l'Institut est alors engagé, mais la guerre arrive et Fessard est mobilisé.

Dès 1940, Alfred Fessard peut rejoindre l'Institut. Denise Albe, rencontrée pendant sa mobilisation à Bordeaux et récemment recrutée à un poste de technicienne CNRS, le rejoint. Ils se marient deux années plus tard en 1942 et leur laboratoire multiplie peu à peu ses activités après 1945 en accueillant Pierre Buser. En 1947, le CNRS concrétise enfin la constitution d'un Centre au sein de l'Institut, le Centre d'Études de Physiologie Nerveuse et d'Électrophysiologie qui sera dirigé par Fessard, Piéron demeurant président de l'Association Marey. En 1949, Piéron propose le rattachement de l'Institut au Collège de France, comme au temps de Marey. Fessard est nommé professeur au Collège de France et Piéron prend sa retraite. Entre Lapicque et Fessard, il faut souligner ce que l'Institut doit à Henri Piéron pour la réussite d'une transition institutionnelle peu évidente qui fut également favorisée par Henri Laugier, premier directeur du CNRS et premier collaborateur de Fessard dès 1926.

Il est étonnant de constater combien le laboratoire de Fessard a pu se développer rapidement et avec une telle vigueur pendant une période aussi courte et aussi difficile que l'immédiat après-guerre. Dès la fin des années 1940, Jacques Paillard, Ladislav Tauc, Jean Scherrer, Thomas Szabo ont rejoint l'Institut et multiplient leurs travaux d'électromyographie, d'électroencéphalographie et d'enregistrements intracellulaires à l'aide de micropipettes en verre. Ces succès sont dus à l'étonnante personnalité de Fessard qui sait encourager selon les talents de chacun de jeunes chercheurs venus d'horizons différents. L'Institut devient dès ses débuts un centre de développement de nouvelles techniques électrophysiologiques, mais aussi de

<sup>(1)</sup> L'appel de Marey est relaté dans un mémoire aux comptes rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Tome 127, p 375-381, 1898.

<sup>(2)</sup> Voir l'article "L'Institut Marey" de Louis Olivier in La Revue Générale des Sciences Pures et Appliquées, Tome 13, p 193-199, 1902.

Ces deux articles sont accessibles en ligne sur le site de la Bibliothèque Nationale de France : <http://gallica.bnf.fr>

## L'Institut Marey (suite)

formation scientifique selon les statuts du nouveau Centre CNRS. Les talents techniques de Denise Albe-Fessard et de Ladislav Tauc font merveille. Ce jeune doctorant tchèque en physiologie végétale introduit la technique intracellulaire développée initialement sur des algues. L'Institut doit également beaucoup à la formation complète de Fessard qui fut initialement attiré par les sciences puis l'expérimentation en fréquentant psychologues et psychiatres, tels Jean-Marie Lahy, Édouard Toulouse, Henri Laugier et Henri Piéron. Dès ses débuts, Fessard est également intéressé par les mécanismes fondamentaux des processus électriques de la vie en travaillant dès 1926 avec le physiologiste végétal Daniel Auger, tirant ainsi parti de l'oscillographe cathodique à haute tension de Dufour pour l'enregistrement de potentiels d'action végétaux. En 1934, son intérêt pour les nouvelles techniques et les travaux étrangers l'entraînent sur la voie de l'électroencéphalographie. Puis, pendant les années 1930, Fessard fait un séjour dans le laboratoire d'Edgar Adrian et collabore avec Feldberg à Arcachon. La culture et la curiosité de Fessard ont permis de rassembler et de faire collaborer techniquement de fort différentes personnalités dont les intérêts allaient de la psychologie aux potentiels intracellulaires, de l'électromyographie sur sujets humains aux enregistrements intracellulaires, dans une atmosphère décontractée ouverte sur la science anglo-américaine, sans oublier le five o'clock tea instauré par Fessard après son séjour à Cambridge.

Dans les années 1950, une première génération de chercheurs, accueillie par Fessard, fait ses premières armes, constitue des groupes de recherche autonomes, ou bien s'apprête déjà à essaimer dans d'autres instituts. Lorsqu'il revient d'un séjour aux États-Unis dans le laboratoire d'Horace Winchell Magoun, quelques années après les célèbres travaux réalisés avec Giuseppe Moruzzi, Pierre Buser constitue une équipe comprenant Arlette Rougeul, Philippe Ascher, Jan Bruner et Michel Imbert, avant de rejoindre en 1961 le quai Saint-Bernard, où Alfred Jost vient d'installer sa chaire de Neurophysiologie Comparée. À la retraite de Piéron, son assistant Yves Galifret devient naturellement assistant de Fessard au Laboratoire du Collège de France et poursuit ses recherches à l'Institut, d'abord avec Pierre Buser, puis de façon autonome, avant de rejoindre, lui aussi, le quai Saint Bernard vers 1968. Jean Scherrer retourne dès 1952 à la Salpêtrière pour mener une recherche personnelle, tandis que Jacques Paillard, puis plus tard Jean Massion (1967), optent pour le nouvel Institut de Neurophysiologie et Psychophysologie de Marseille en 1963. Sa thèse achevée, Philippe Ascher retourne à l'Institut pour travailler avec Ladislav Tauc,

devenu attaché de recherche au CNRS en 1950 et qui développe avec Hersch Gerschenfeld, puis plus tard Erik Kandel, un programme de recherche basé sur l'électrophysiologie des circuits neuronaux de l'Aplysie, modèle invertébré marin que Fessard avait découvert en collaborant avec Angélique Arvanitaki à Arcachon et Tamaris. Denise Albe-Fessard dirige elle aussi son groupe après obtention d'une thèse de doctorat d'état passée en 1950 sur les organes électriques de poissons, puis d'une chaire de professeur en accueillant Jean Massion, Alberto Mallart et Jean-Marie Besson. L'Institut accueille également nombre de chercheurs étrangers dont quelques-uns élisent domicile à l'Institut. Outre L. Tauc, citons l'histologiste hongrois Thomas Szabo qui travaille principalement sur les organes électriques des poissons.

Les années 1965-1966 marquent le pic d'activité de l'Institut. Le Centre CNRS associe alors le Laboratoire de Neurophysiologie Générale du Collège de France et le Laboratoire de Physiologie des Centres Nerveux de la Faculté des Sciences dirigé par D. Albe-Fessard. L'Institut compte alors pas moins de seize postes d'enregistrement électrophysiologique et comprend six départements : *Physiologie des Centres Nerveux* (D. Albe-Fessard), *Psychophysologie du Comportement* (J. Delacour), *Psychophysologie Sensorielle* (Y. Galifret), *Neurophysiologie Sensorielle Comparée* (T. Szabo), *Neurophysiologie Cellulaire* (L. Tauc) et *Neuropharmacologie Biochimique* (J. Glowinski). J. Glowinski, un étudiant de D. Albe-Fessard, avait été envoyé par ses soins chez Julius Axelrod. À son retour, Fessard lui permet de monter un laboratoire de neurochimie au Collège de France qui dépend donc du Centre de l'Institut Marey. Outre ses chercheurs statutaires, l'Institut reçoit la visite de nombreux chercheurs français et étrangers, parmi lesquels Jacques Stinnakre, Henri Korn et Paul Feltz.

Mais en cette fin des années 1960, le CNRS a déjà des idées précises sur le déménagement des personnels CNRS au nouveau centre de Gif-sur-Yvette. L'Institut Marey avait été pensé dès ses débuts comme une solution transitoire pour développer un laboratoire de neurophysiologie du CNRS, en prévision de la construction d'un nouveau centre. Les deux laboratoires de E. J. Marey, la station physiologique et l'Institut, étaient nés d'un rapprochement entre la physiologie et le sport. La ville de Paris puis le gouvernement français avaient donné leur soutien au titre de recherches pour l'enseignement du sport. Mais cette étrange alliance s'était mue au fil du temps en une lutte ouverte entre l'Association Marey, puis le centre CNRS, et la Fédération Française de Tennis qui augmentait chaque année sa pression pour récupérer, après de la ville de Paris, la concession des terrains cédés

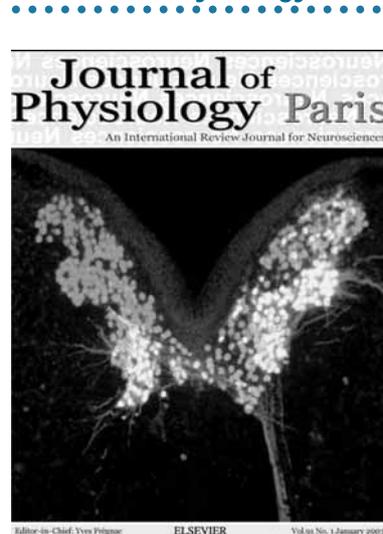
à l'Institut, dans le but d'agrandir ses aménagements sportifs. Durant la dernière décennie de l'Institut, ses personnels continuent leur lente dispersion et l'Association des Amis de Marey se constitue pour préserver la mémoire des lieux et de l'œuvre du célèbre physiologiste. Malgré bien des efforts, les bâtiments sont totalement détruits en cette fin d'année 1978. Le monument à la mémoire de Marey qui contenait ses cendres est déplacé. Nulle trace ne persiste aujourd'hui des installations de plein air initialement imaginées pour l'étude des mouvements. Seules demeurent des archives dispersées, dont celles du Musée de Beaune devant bientôt faire peau neuve à l'occasion du centenaire de la mort de Marey, en cette année 2004.

Je n'ai pu citer ici toutes les personnes dont la carrière a été marquée à un moment ou à un autre par l'Institut Marey d'Alfred Fessard. L'histoire de cet Institut reste encore à faire, malgré les efforts particuliers de quelques anciens et historiens. En particulier, J. McKenzie, visiteur australien de l'Institut en 1968, a entrepris depuis quelques années un dépouillement méticuleux des archives disponibles et prévoit une importante publication que j'encourage de mes vœux. D'autre part, il serait utile à la communauté neuroscientifique d'organiser une journée rassemblant historiens et anciens de l'Institut pour un bilan des sources disponibles et des souvenirs encore bien vivants. J'espère enfin que ces pages rappelleront suffisamment à notre communauté le rôle de l'Institut Marey dans la formation de chercheurs en Neurosciences qui ont contribué à faire de notre domaine ce qu'il est aujourd'hui. ■

Jean-Gael.Barbara@snv.jussieu.fr

*Pour compléter cette rubrique, nous vous recommandons la lecture du Portfolio Histoire du magazine La Recherche de novembre 2004 intitulé "Marey, précurseur oublié des soufflées", N°380, pp. 66-71. Vous y découvrirez un aspect méconnu du bouillonnant physiologiste Etienne-Jules Marey (1830-1904).*

## Journal of Physiology Paris



Si vous avez des thèmes à proposer ou si vous accepteriez d'être "Guest editor", veuillez prendre contact avec l'Éditeur en chef :

Yves Frégnac  
Journal  
of Physiology, Paris  
CNRS-UNIC  
1 av. de la Terrasse  
91190 Gif-sur-Yvette  
Tél : 01 69 82 34 15  
ou 01 69 82 34 20,  
Fax : 01 69 82 34 27,  
grant@iaf.cnrs-gif.fr

Depuis 1999, le Journal of Physiology Paris publie des numéros spéciaux autour d'une grande variété de thèmes choisis en Neurosciences, souvent à la suite de congrès ou de cycles de conférences.

Des numéros récents ont traité les thèmes suivants :

*Decoding and Interfacing the brain: from neuronal assemblies to cyborgs.* Guest editors : Y. Frégnac et K. Grant.

*Neuron-Glia interactions.* Guest editors : G. Bonvento, C. Giaume et J. Lorenceau.

*Neuroscience and Computation.* Guest editors : Nicolas Brunel, Y. Frégnac, C. Meunier et J.P. Nadal

*Emergence of neural net function during brain development (Tauc Conference 2002).* Guest editors : J. Champagnat

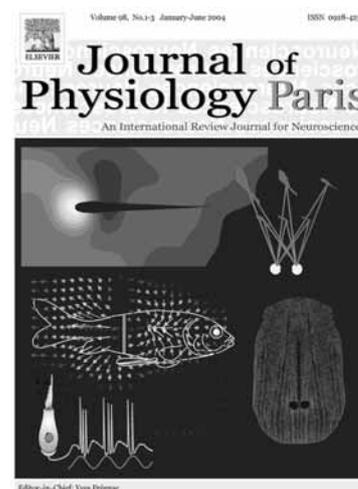
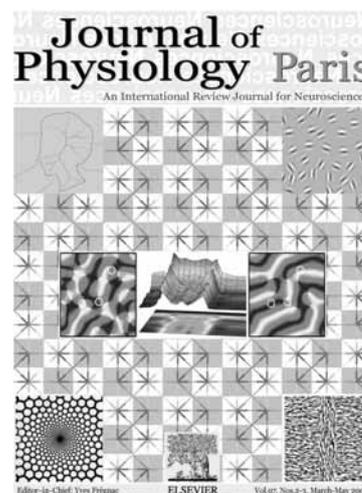
*Neurogeometry and visual perception.* Guest editors: J. Petitot et J. Lorenceau.

*Coding 3D space with different senses in different species.* Guest editors : Y. Frégnac, Y. Trotter et K. Grant

*Placing and molding the synapse.* Guest editors : J. Stinmackre

*Electrosensory imaging of the environment.* Guest editors : K. Grant, G. von der Emde et J. Meek.

*Somatostatin receptors.* Guest editors : W. Meyerhof



*Une vision Nord-Sud du statut du chercheur/enseignant-chercheur. La tribune libre a choisi de laisser la parole à deux personnalités des neurosciences, qui donnent leur point de vue sur un thème qui agite la communauté scientifique française depuis de longs mois, voire des années. En effet, les agents de la recherche sont au centre d'un système qui est aujourd'hui remis en cause, aussi bien par les agents eux-mêmes que par les instances de décision ou les organismes de tutelle. Mais pour toute réforme, il est bon de préciser quelles sont les missions et par conséquent le statut de ce personnel de la recherche au sein de la société. Cela passe par une analyse de la situation et l'élaboration de propositions constructives. Ce débat est aussi le vôtre et n'hésitez pas à réagir...*

# Le statut et les missions des chercheurs et enseignants-chercheurs en neurosciences

par Philippe Amouyel

La recherche, qu'elle s'intéresse aux neurosciences ou à tout autre domaine de la connaissance, est par essence compétitive et cette compétition s'inscrit au niveau international. Une des conditions essentielles de l'établissement et du maintien de cette compétitivité est liée aux hommes et aux femmes qui inventent chaque jour cette recherche. Leur motivation est en effet indispensable à leur productivité scientifique. Aussi, pour pouvoir inventer et découvrir, plusieurs conditions doivent être réunies.

Quand on analyse la réussite et la reconnaissance des grands centres de recherche qu'ils soient Nord Américains ou Européens, on constate qu'ils se caractérisent tous par une concentration importante de chercheurs à un endroit donné. La probabilité d'une découverte originale et marquante est liée à la présence de compétences diverses, localisées sur une surface géographique limitée, offrant une palette d'expérience et d'outils multiples ainsi que l'occasion d'échanges de proximité entre équipes et chercheurs. Cette effervescence scientifique s'accompagne d'apports de fonds de recherche importants et de conditions matérielles et financières favorisant le maintien des chercheurs sur place.

Néanmoins, quelles que soient les conditions environnementales existantes, le moteur créateur de la recherche se situe et se situera toujours au niveau du chercheur et de l'équipe. Aussi, est-il essentiel d'examiner les missions et le statut des chercheurs de tous horizons qui contribuent aux avancées de la connaissance.

## Des missions multiples et exigeantes

Aujourd'hui, compte tenu des modes d'organisation et de développement de la recherche, il est possible de distinguer cinq grandes missions définies par les faits et l'expérience. La première de ces missions est la

recherche. C'est le cœur du métier de chercheur, d'où il tire son identité et sa légitimité. C'est celle qui occupe le plus clair de son temps. Avec l'avancée en âge, la nature de cette mission peut changer et passer d'une activité au cœur de l'expérimentation à une fonction d'analyse stratégique des informations et des technologies pour répondre au mieux aux questions posées et proposer des programmes structurés. Dans tous les cas, la finalité première de cette mission est la création de connaissances ; sa réalisation ultime est la diffusion de cette connaissance par la publication scientifique internationale.

Le chercheur doit également créer les conditions de développement de ses recherches par l'animation d'une équipe soit en attirant d'autres chercheurs, soit par la découverte et la **formation de nouveaux talents**. C'est là que commence sa seconde mission : la formation et l'enseignement. Cette mission est inhérente à sa vie quotidienne : accueil d'étudiants en stage de tous niveaux, intervention sous forme de cours magistraux ou d'enseignements dirigés.

Le métier de chercheur peut se poursuivre le cas échéant, au-delà de la production de connaissance, dans une réflexion sur **les applications** potentielles de ses découvertes. Essentiellement soutenue par le dépôt de brevets, cette mission s'est récemment développée avec la loi sur l'innovation et la recherche de juillet 1999 et avec l'essor des biotechnologies.

S'il se conjugue à **une formation médicale, un statut de médecin ou des responsabilités de soin**, le chercheur peut s'engager dans le champ de la recherche clinique, thérapeutique et en santé publique apportant ainsi une vision médicale et humaine forte à une biologie de la connaissance.

Enfin, il est nécessaire que certains chercheurs s'impliquent dans des **fonctions de gestion, d'évaluation et**

d'administration de la recherche, afin d'assurer l'environnement adéquat à l'épanouissement de leurs équipes. Cette dernière mission est souvent dénoncée par les chercheurs, car, selon eux, souvent trop prenante et pour certains stérile. Sur ce point, je crois que nous avons tous le devoir de participer activement à cette dernière mission au risque de voir certains d'entre nous se spécialiser à l'excès dans ces fonctions et perdre toute réalité du terrain. De même, il est important que nous nous intéressions directement à la gestion administrative et financière de nos équipes. Un rejet de ces missions par les chercheurs serait une grave erreur qui aboutirait à des prises de décisions effectuées par des personnes, certes compétentes en matière de gestion, mais souvent mal informées sur nos besoins et sur les contraintes imposées par la concurrence scientifique internationale.

Au total, cela fait beaucoup de missions pour un seul homme ou une seule femme, surtout si l'on considère que ces missions doivent être remplies simultanément. La réalité quotidienne montre que la plupart d'entre nous en assure efficacement au maximum deux ou trois d'entre elles. En revanche, rapporté sur la durée d'une carrière entière de chercheur, assumer l'ensemble de ces différentes missions devient plus réaliste. Par exemple, les facultés créatrices nécessitent souvent une disponibilité intellectuelle plus favorable dans nos âges les plus jeunes. Nos capacités à transmettre nos savoirs progressent souvent avec notre expérience de la recherche et la maîtrise de nos domaines d'intérêt. Notre volonté de mettre en application nos découvertes est souvent l'apanage des plus jeunes, compte tenu de l'énergie nécessaire à la création d'entreprise. Enfin, la direction d'équipe ou de structures plus importantes en terme de masse critique nécessite une vision stratégique plus fréquente chez les chercheurs plus mûrs. Bien sûr, cette description souffre toutes les exceptions possibles et n'est qu'un exemple pour les besoins de cette tribune. C'est cette diversité des missions et leur échelonnement potentiel dans le temps qui milite pour la création d'un statut plus souple et moins figé que ceux que nous connaissons. Ainsi, le statut devrait-il permettre à tout un chacun de réaliser entre deux et trois de ces missions simultanément, justement rémunérées pour les charges et les contraintes qu'elles impliquent.

### Un statut plus attractif à inventer

Le statut actuel, qu'il soit de chercheur, d'enseignant-chercheur ou d'enseignant-chercheur-praticien comme celui des médecins dits "hospitalo-universitaires" présente un certain nombre d'avantages qu'il convient de conserver, notamment celui correspondant à la fonction

publique liée au statut d'agent de l'état. Un tronc commun définissant une orientation initiale à dominante enseignement, recherche ou soin pourrait ainsi être proposé avec les évaluations *ad hoc* qui seront évoquées plus loin. À cette orientation initiale, définissant une rémunération de base et un statut d'agent de l'état, pourrait être associée une seconde fonction selon la motivation du chercheur. Elle serait définie sur une base contractuelle et potentiellement modifiable selon des délais de 4 à 8 ans conditionnellement là encore à une évaluation adaptée. Cette deuxième fonction assurerait une rémunération complémentaire permettant de revaloriser la situation des chercheurs et de rendre plus attractif financièrement le statut. Toutes les combinaisons de missions seraient possibles et modifiables dans le temps selon les motivations, les opportunités et la volonté du chercheur.

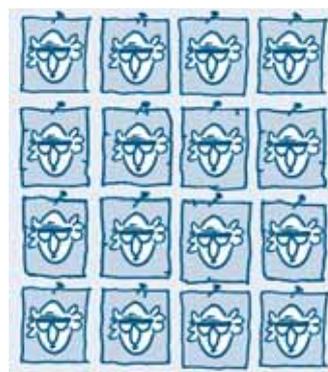
Cette vision n'est possible que si un système d'évaluation solide et précis, ne souffrant aucune dérive est mis en place. Plusieurs grands principes doivent être respectés, et en premier lieu, le fait que cette évaluation soit nationale et comparative. Les jurys d'évaluation doivent associer des personnels de statuts variés, non issus d'un même corps afin d'être en mesure d'évaluer la diversité des missions sans esprit partisan. Ce système d'évaluation doit s'imposer à toutes les missions. Le maître d'œuvre d'un tel statut est à définir. Ce peut être l'Université ou tout autre organisme dans la mesure où ce statut commun sera accepté par tous et selon un schéma d'organisation à discuter, qui dépasse largement le cadre rédactionnel imposé par cette tribune.

Des expériences sont en cours pour essayer de faire évoluer et revaloriser le statut de chercheur. C'est le cas des contrats d'interface développés par l'INSERM qui tentent, au travers d'une évaluation rigoureuse, d'identifier et de formaliser des missions avec différents partenaires. Ce concept constitue une expérience très concrète pouvant servir de point de départ crédible à l'évolution des statuts. D'autres tentatives sont en cours, que ce soient les aides au retour proposées par l'état et différents organismes ou certaines positions contractuelles. Toutes ces expériences ont pour mérites, dans un cadre très contraint, de tenter de revaloriser la situation de chercheur, d'attirer le plus grand nombre de candidats vers cette profession, d'offrir à ceux qui sont expatriés l'occasion de revenir. Elles n'auront de sens et de portée que si parallèlement à l'évolution du statut et des missions, un plan stratégique de développement des moyens affectés à la recherche, sur plusieurs décennies, est lancé. ■

philippe.amouyel@pasteur-lille.fr

# Missions et statut des chercheurs, chercheurs-enseignants et enseignants-chercheurs

par Joël Bockaert



J'avois avoué avoir un peu hésité avant d'accepter d'écrire ces quelques lignes pour le *Journal de la Société* dont j'apprécie pourtant la qualité des analyses.

J'ai déjà passé tant d'heures à discuter, en vain, de ces questions que je suis maintenant sceptique sur l'efficacité de ces réflexions. Lorsque j'étais président de la commission 25 du CNRS, le département des Sciences de la vie avait, à la demande de P. Tambourin, créé une commission sur ces deux questions "statuts et missions", travaillé sérieusement, écrit un rapport (que je peux fournir). Bien entendu, ce rapport est resté dans un tiroir du CNRS...

Mais enfin, la question étant sérieuse, essayons d'y répondre.

## Missions des chercheurs ou des chercheurs-enseignants

Pour définir les missions du chercheur, il est indispensable de savoir si notre pays a encore l'ambition d'avoir une recherche publique de niveau international. J'entends par là, une recherche qui se donne pour but premier d'être parmi les quelques "leaders" dans un domaine donné. Supposons que la réponse soit oui. Alors, il est urgent de détecter les chercheurs (et les équipes qu'ils dirigent) qui sont parvenus au premier plan ou qui devraient y parvenir rapidement et de leur donner les moyens humains et matériels dont ils ont besoin. Si on connaît "un peu" l'extrême compétition qui règne dans la recherche internationale, on ne peut donner à ces équipes travaillant à ce niveau de compétition qu'une mission principale (je ne dis pas unique) : la recherche.

Cette mission exige un intense travail d'équipe pour :

- Écrire les projets et demandes de financement hors EPST qui représentent 50 à 80 % des besoins. Dans notre douce France, on obtient des financements au compte-gouttes, 20 % ici, 25 % là et sur une année. Des financements obtenus en une seule demande (ou deux au maximum) et pour 4 ou 5 ans sont indispensables. Ce mode de financement que tous les Instituts de recherche publique internatio-

naux de pays démocratiques pratiquent semble hors de portée chez nous... Ne pourrait-on pas évaluer de manière "compétitive" avec une aide internationale les projets des équipes, au moment du renouvellement des unités, et leur assurer au moins 80 % des besoins (matériels et bourses de post-doc). Ces équipes, réunies en une masse critique (Unités de Recherche, Instituts...) obtiendraient "collectivement" un budget "général" de fonctionnement et d'équipement.

- Réaliser les expériences dont la complexité va croissant, les publier dans des Journaux dont l'exigence va bien au-delà du travail "bien fait", mais inclut des critères d'originalité, demandant de prendre des risques importants et à long terme.
- Prendre des brevets, si possible, et travailler avec l'industrie et les biotechnologies.
- Participer aux congrès et réunions "plus intimes" de la spécialité.
- Écrire des revues, participer à des réunions avec le public et les enseignants du secondaire.
- Former de nouveaux chercheurs et accueillir des stagiaires...

Ceci est la principale mission du chercheur que j'appelle néanmoins "chercheur-enseignant". Pourquoi ?

Parce que ce chercheur a déjà dans les tâches pré-citées celles de former par la recherche des étudiants, des chercheurs (thèses) sans oublier l'accueil de stagiaires "techniciens" de différentes écoles ou d'IUT. Le qualificatif de "chercheur à plein-temps" cache cette réalité. Que seraient les Universités sans cette "formation au sein des laboratoires" ?

Parce qu'il faudrait ajouter, aux missions du chercheur-enseignant, dès son recrutement, un service d'une trentaine d'heures d'enseignement universitaire (à tous niveaux). C'est l'intérêt du chercheur. L'enseignement est une excellente formation qui permet de préciser sa pensée, de résumer les questions complexes, de les rendre intelligibles au plus grand nombre, etc. Ensuite, cette insertion universitaire permettrait une reconversion "en douceur" au cours de la carrière. En effet, les chercheurs-ensei-

gnants se verraient confier des enseignements de plus en plus nombreux en fonction du classement B ou C de leurs projets (évaluation tous les 5 ans). J'ai vu ce système fonctionner à l'Université de Sherbrooke lors d'une visite cet été. Bien entendu les chercheurs à qui on demanderait plus d'enseignement (jusqu'à un service complet) pourraient continuer à faire de la recherche, soit avec un budget public moindre (B ou C) soit avec des fonds privés, soit en rejoignant un projet de rang A.

L'autonomie des universités françaises et leur financement étant bien différent de celles des Universités Canadiennes, comment peut-on réaliser cette réforme ?

- Tout d'abord, en s'assurant que les budgets de recherche puissent satisfaire au moins 30 % des demandes au niveau A et 50 % au niveau B plus C (20 % n'étant pas financés). La direction du laboratoire reçoit un budget de coordination générale.
- Les Universités devraient planifier tous les cinq ans leurs ambitions, en termes d'accueil d'étudiants, de nombre d'heures des différentes spécialités, et confier, en priorité, ces enseignements aux chercheurs-enseignants. Si le nombre d'étudiants nécessite des enseignants supplémentaires (ce qui est vraisemblable), on pourra recruter des enseignants à plein temps (de type PRAGs). Ces enseignants seraient obligatoirement "associés" à un laboratoire et devraient bénéficier des bibliothèques, des séminaires, voire participer à des congrès.

## Statuts

Reste à traiter le difficile problème des recrutements et du statut. Les chercheurs-enseignants seraient recrutés par un comité national (avec participation de

collègues étrangers) au niveau CRI (avant 35 ans). Au-delà de cette limite d'âge, un concours Directeur pourrait être organisé.

Les Universités pourraient participer au recrutement en envoyant des représentants. L'Université aura intérêt à soutenir le recrutement d'excellents "chercheurs-enseignants" associés ayant des financements de rang A car une part non négligeable de ses financements propres (jusqu'à 30 %) serait directement proportionnelle aux financements obtenus par ces chercheurs.

C'est le seul moyen de vraiment "inciter" tous les acteurs à se doter du meilleur système de recherche possible.

La carrière étant organisée à la fois sur un service de recherche et un service d'enseignement, le statut de fonctionnaire ne me semble pas poser de problème.

Les EPSTs recruteraient via un comité national et sélectionneraient les projets des chercheurs-enseignant. Les chercheurs-enseignants seraient donc mis à la disposition de l'Université pour leurs services d'enseignement. Les chercheurs-enseignants seraient ainsi "gérés" par les EPSTs, et les enseignants à plein temps de type PRAGs seraient recrutés par les Universités.

J'ai bien conscience que ce projet tend à "piloter" l'Université par la recherche. Mais il faut bien réaliser que c'est ce qui se passe dans toutes les meilleures Universités de cette planète !! ■

joel.bockaert@ccipe.cnrs.fr

## VIE DE LA SOCIÉTÉ

Le Conseil d'Administration s'est réuni *le 17 mai 2004*

*Étaient présents* : M.-T. Bluet-Pajot, M. Cador, G. Chouvet, C. Duyckaerts, J.A. Girault, J.-P Pin, B. Poulain, G. Rougon, A. Triller, P. Vernier.

*Absents* : A. Beaudet, J.C. Beauvillain, B. Bloch, S. Dehaenne, V. Fénelon, C. Mulle, M. Peschanski, D. Poulain, O. Rascol.

*le 24 septembre 2004*

*Étaient présents* : J.C. Beauvillain, B. Bloch, M.T. Bluet-Pajot, M. Cador, S. Dehaenne, C. Duyckaerts, V. Fénelon, J.-A. Girault, C. Mulle, J.-P Pin, B. Poulain, D. Poulain, G. Rougon, A. Triller.

*Absents* : A. Beaudet, G. Chouvet, M. Peschanski, O. Rascol, P. Vernier.

### Dernier palmarès du Conseil d'administration

*Depuis son élection au mois de mai 2003, le Conseil s'est réuni quatre fois pour discuter de la vie de la Société.*

*Voici les scores d'assiduité de ses membres :*

0/4 : A. Beaudet, M. Peschanski.

1/4 : O. Rascol.

2/4 : J.C. Beauvillain, B. Bloch, G. Chouvet, S. Dehaenne, P. Vernier.

3/4 : M. Cador, V. Fénelon, C. Mulle, D. Poulain.

4/4 : M.-T. Bluet-Pajot, C. Duyckaerts, J.-A. Girault, J.-P Pin, B. Poulain, G. Rougon, A. Triller.

# Régénération axonale et moelle épinière

Un accident traumatique ou vasculaire affectant la moelle épinière ou le cerveau peut engendrer des lésions axonales dont les conséquences, irréversibles, sont dramatiques pour les sujets atteints. En effet, à l'inverse du système nerveux périphérique, les neurones centraux sont généralement dans l'incapacité de régénérer un axone lésé. Pourquoi ? L'absence de régénération est-elle le fait des neurones eux-mêmes, ou de leur environnement neuroglial ? Quels sont les facteurs permissifs ou inhibiteurs qui gouvernent ces propriétés différentes ? Et comment l'identification de tels facteurs laisse entrevoir à terme de nouvelles options thérapeutiques. Isabelle Dusart, Alain Chédotal et Jean-Christien Norreel nous dressent un panorama des avancées récentes et des différentes approches technologiques dans un domaine de recherche particulièrement dynamique.

## La régénération axonale chez les mammifères adultes : un problème multifactoriel par Alain Chédotal et Isabelle Dusart

Les lésions (traumatiques, vasculaires ou autres) du système nerveux central (SNC) des mammifères adultes provoquent des déficits neurologiques souvent irréversibles. Les axones coupés (axotomie) ne régénèrent pas dans le SNC des mammifères adultes alors qu'ils sont susceptibles de le faire pendant le développement et dans le système nerveux périphérique (SNP) adulte. Ces lésions provoquent une interruption du transfert des informations nerveuses et conduisent à des déficits, comme la paralysie. La reconstitution des circuits lésés et, par là même, la récupération fonctionnelle, dépendent en partie de la capacité des neurones à régénérer leurs axones sectionnés. Comprendre comment stimuler la régénération axonale est donc une des questions majeures posées aux neurobiologistes.

Le fait qu'un même neurone, par exemple un neurone sensoriel, soit capable de régénérer son axone lorsque ce dernier a été sectionné dans le SNP et non dans le SNC (figure 1) suggère que l'environnement des terminaisons axonales joue un rôle essentiel dans l'inhibition de la régénération. Les recherches se sont donc rapidement

tournées vers l'étude de la composition cellulaire et moléculaire de l'environnement immédiat des axones lésés. Une lésion effectuée dans le SNC entraîne à proximité une réaction des cellules non neuronales, les cellules gliales, qui vont former la cicatrice gliale. Les terminaisons des axones sectionnés sont donc en présence des éléments constituant la cicatrice gliale : des cellules microgliales/macrophagiques, des oligodendrocytes (ainsi que leurs précurseurs) et leur dérivé la myéline, des astrocytes et des cellules méningées (figure 2). En outre, la composition cellulaire et moléculaire de la cicatrice gliale évolue au cours du temps.

Figure 1

Après une lésion dans la moelle épinière (A), les axones des neurones des ganglions de la racine dorsale ne se régénèrent pas, alors qu'ils sont capables de le faire après une lésion du nerf périphérique (B).

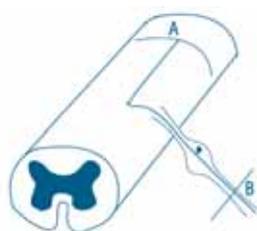
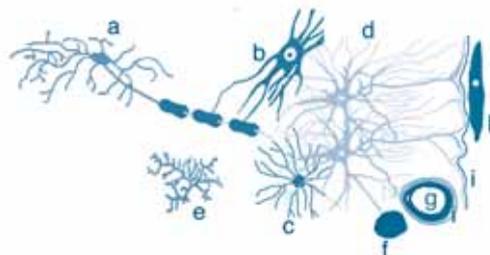


Figure 2 : composition cellulaire et moléculaire de la cicatrice gliale.



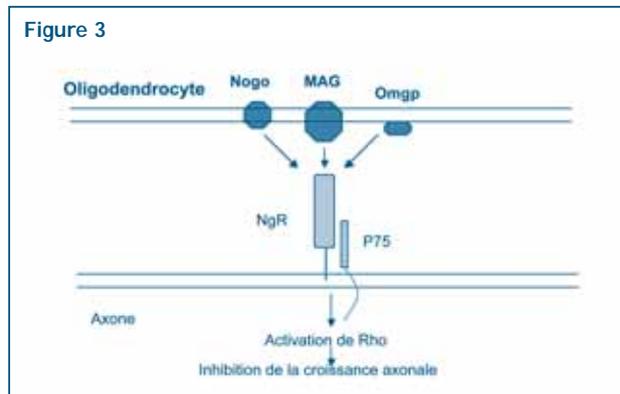
- a : neurone
- b : oligodendrocyte et myéline (nogo, MAG, Omgp, sema4D)
- c : précurseur oligodendrocytaire (CS-PGs)
- d : astrocytes (CS-PGs)
- e : cellule microgliale
- f : macrophage
- g : cellule endothéliale
- h : cellule leptoméningée (sema3A)
- i : lame basale délimitant le SNC

Dès 1928, Ramon y Cajal émettait l'hypothèse qu'il puisse exister dans l'environnement des nerfs périphériques sectionnés des facteurs capables de favoriser la croissance axonale. En réalisant des greffes de nerf sciatique dans le SNC, le groupe d'Alberto Aguayo a confirmé cette hypothèse en montrant que de nombreuses populations neuronales du SNC sont capables de régénérer leur axone dans ces conditions favorables. Une autre théorie développée avec succès - dans un premier temps par le groupe de Martin Schwab - repose sur la présence dans le SNC de molécules inhi-

bitrices de la croissance axonale produites par les cellules gliales, notamment les oligodendrocytes. La très grande majorité des travaux destinés à stimuler la régénération axonale dans le SNC des mammifères adultes visent ainsi à modifier l'environnement de l'axone. À ce jour, les manipulations ayant conduit à des récupérations fonctionnelles nécessitent soit l'ajout de facteurs positifs (greffe de nerf sciatique, de tissus nerveux embryonnaires, de cellules souches, de facteurs trophiques...), soit la neutralisation de facteurs inhibiteurs présents dans la myéline et la cicatrice gliale (anticorps ou peptides bloquants, enzymes capables de dégrader certaines molécules inhibitrices). Dans tous les cas, le nombre des axones qui régénèrent est faible (Aguayo, 1985; Schwab, 2004). Ceci peut être expliqué par la présence simultanée de nombreuses molécules inhibitrices différentes dans le SNC des mammifères adultes qui ne peuvent être toutes neutralisées par un même traitement et par la nécessité de la présence de facteurs permissifs. Actuellement, les voies de recherche privilégient les études combinant plusieurs traitements (Lu et al., 2004).

Les molécules inhibitrices de la croissance axonale et exprimées après lésion du SNC sont de natures différentes (famille des réticulons pour Nogo ; chondroïtine sulfate protéoglycans (CS-PGs) ; glycoprotéine transmembranaire pour Myelin Associated Glycoprotein (MAG) ou ancrées à la membrane par un groupement GPI (Glycosyl phosphatidyl inositol), pour l'Oligodendrocyte myelin glycoprotein, Omgp). Cependant les voies de signalisation de ces différentes protéines convergent (pour revue voir He and Koprivica, 2004), en particulier pour les 3 principales molécules inhibitrices de la myéline (figure 3). En effet, de façon très surprenante, il a été montré que Nogo-A, MAG et Omgp, se fixent sur le même récepteur, NgR (pour Nogo Receptor). Ce récepteur est glypié et ne peut donc pas transduire seul le signal inhibiteur sans l'aide d'un co-récepteur. La surprise fut grande lorsqu'il a été démontré que p75 (le récepteur basse affinité des neurotrophines) était le co-récepteur essentiel à l'action de NgR. L'interaction de ces trois molécules inhibitrices avec le même récepteur pourrait expliquer pourquoi l'inactivation génétique de l'une ou l'autre de ces molécules, en particulier de Nogo ou Mag, n'a pas donné de résultats convaincants pour la régénération. Le résultat concernant l'inactivation de NgR n'est pas encore connu. Cependant, d'autres données indiquent que l'action de NgR et celles d'autres molécules inhibitrices, les CS-PGs, présentes dans la cicatrice gliale, entraînent l'activation de Rho, une petite protéine liant le GTP, suivie d'une réorganisation du cytosquelette. L'inactivation de Rho *in vivo* permet une certaine récupération fonctionnelle après des lésions de la moelle épinière chez les

Figure 3



rongeurs (Dergham et al., 2002). Le faible nombre d'axones qui régénère dans ce dernier cas peut être dû à une faible efficacité de l'inhibiteur ou à la présence d'autres molécules inhibitrices.

Nous avons récemment mis en évidence la présence sur les oligodendrocytes et la myéline d'une molécule membranaire inhibitrice pour la croissance axonale *in vitro* appartenant à la famille des Sémaphorines, la Séma4D (Moreau-Fauvarque et al., 2003). Les sémaphorines sont des molécules qui interviennent pendant le développement dans le guidage axonal, principalement en orientant la croissance des axones. Il est intéressant de noter que les neurones répondent différemment aux molécules inhibitrices de la myéline en fonction de leur concentration intracytoplasmique en AMPc (pour revue, voir Spencer and Filbin, 2003). Les neurones jeunes dont la concentration intracellulaire en AMPc est élevée ne sont pas inhibés par les protéines de la myéline, alors que des neurones plus matures dont le taux d'AMPc est plus faible le sont. De plus, il a été montré qu'une élévation de la concentration d'AMPc à l'intérieur des neurones pouvait les rendre insensibles à l'effet inhibiteur de la myéline. Enfin, l'exposition des neurones des ganglions des racines dorsales aux neurotrophines augmente leur taux intracellulaire d'AMP cyclique et leur permet ainsi de s'affranchir de l'effet inhibiteur de la MAG et des protéines inhibitrices de la myéline. Ainsi, il semble que les molécules identifiées jusqu'à présent modulent la réponse des neurones axotomisés mais ne la déclenchent pas.

Il est donc possible que les neurones du SNC ne soient pas tous capables de déclencher un programme de croissance axonale après axotomie et qu'une partie de l'absence de régénération axonale observée dans le SNC des mammifères adultes soit également due à cette incapacité. En effet, les travaux portant sur la manipulation de l'environnement des axones lésés ont montré que toutes les populations neuronales ne sont pas capables de

## Régénération axonale et moelle épinière (suite)

se régénérer face à un environnement permissif, suggérant une hétérogénéité de la réponse à l'axotomie des différentes populations neuronales (Aguayo, 1985 ; Rossi et al., 1995 ; Sivasankaran et al., 2004). Nous avons en particulier montré que les cellules de Purkinje perdaient leur capacité à régénérer leurs axones pendant le développement même en l'absence de myéline (Bousslama-Oueghlani et al., 2004). L'ensemble de ces résultats montrent que les capacités intrinsèques de régénération d'un neurone face à un même environnement lésionnel sont très différentes.

Les données actuelles sur la cascade moléculaire permettant à un neurone de régénérer ou non son axone en fonction de l'environnement sont très limitées. GAP-43 (growth associated protein de 43 kD) est la protéine qui a le plus fréquemment été impliquée dans les processus de croissance axonale non seulement pendant le développement mais également pendant la régénération axonale chez l'adulte (Benowitz and Routtenberg, 1997). Or, la surexpression de cette molécule n'est pas à elle seule suffisante pour induire la régénération axonale. Un des enjeux des années à venir reste donc de découvrir les molécules capables de déclencher un programme de croissance axonale chez l'adulte.

En conclusion, on ne pourra stimuler efficacement la régénération axonale dans le SNC qu'en stimulant les capacités intrinsèques des neurones à régénérer leurs axones et en leur offrant un environnement favorable à la croissance axonale. Toutefois, la récupération fonctionnelle après lésion ne dépend pas que de la régénération des axones lésés. En effet, des travaux montrent que l'apprentissage permet la mise en place de nouveaux circuits dans la moelle épinière à partir des axones intacts et peut également conduire à des récupérations fonctionnelles en absence de régénération axonale (pour revue, voir Edgerton 2004). ■

chedotal@infobiogen.fr  
dusart@infobiogen.fr

## RÉFÉRENCES

- Aguayo AJ (1985) Axonal regeneration from injured neurons in the adult mammalian central nervous system. *Synaptic Plasticity*, Cotman, CW (ed), New York Guilford:457-538.
- Benowitz LI, Routtenberg A (1997) GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci* 20:84-91.
- Bousslama-Oueghlani L, Wehrle R, Sotelo C, Dusart I (2003) The developmental loss of the ability of Purkinje cells to regenerate their axons occurs in the absence of myelin: an in vitro model to prevent myelination. *J Neurosci* 23:8318-8329.
- Cajal RS (1928) *Degeneration and regeneration of the nervous system*. by: May, RH (trans and ed), Hafner, New York.
- Dergham P, Ellezam B, Essagian C, Avedissian H, Lubell WD, McKerracher L (2002) Rho signaling pathway targeted to promote spinal cord repair. *J Neurosci* 22:6570-6577.
- Edgerton VR, Tillakaratne NJ, Bigbee AJ, De Leon RD, Roy RR (2004) Plasticity of the Spinal Neural Circuitry after Injury. *Annu Rev Neurosci* 27:145-167.
- He Z, Koprivica V (2004) The nogo signaling pathway for regeneration block. *Annu Rev Neurosci* 27:341-368.
- Lu P, Yang H, Jones LL, Filbin MT, Tuszynski MH (2004) Combinatorial therapy with neurotrophins and cAMP promotes axonal regeneration beyond sites of spinal cord injury. *J Neurosci* 24:6402-6409.
- Moreau-Fauvarque C, Kumanogoh A, Camand E, Jaillard C, Barbin G, Boquet I, Love C, Jones EY, Kikutani H, Lubetzki C, Dusart I, Chedotal A (2003) The transmembrane semaphorin Sema4D/CD100, an inhibitor of axonal growth, is expressed on oligodendrocytes and upregulated after CNS lesion. *J Neurosci* 23:9229-9239.
- Rossi F, Jankovski A, Sotelo C (1995) Differential regenerative response of Purkinje cell and inferior olivary axons confronted with embryonic grafts: environmental cues versus intrinsic neuronal determinants. *J Comp Neurol* 359:663-677.
- Schwab ME (2004) Nogo and axon regeneration. *Curr Opin Neurobiol* 14:118-124.
- Sivasankaran R, Pei J, Wang KC, Zhang YP, Shields CB, Xu XM, He Z (2004) PKC mediates inhibitory effects of myelin and chondroitin sulfate proteoglycans on axonal regeneration. *Nat Neurosci* 7:261-268.
- Spencer T, Filbin MT (2004) A role for cAMP in regeneration of the adult mammalian CNS. *J Anat* 204:49-55.

## QUELQUES SITES WEB

## Semaine du cerveau

<http://www.neurosciences.asso.fr/Activites/sdc/sdc05/ActSemaine.html>  
<http://www.dana.org/>  
[http://www2.unil.ch/edab/new\\_site/french/semaine\\_cerveau.htm](http://www2.unil.ch/edab/new_site/french/semaine_cerveau.htm)

## FENS

<http://fens.mdc-berlin.de/>

## Des projets européens des membres de la Société

<http://www.signalingtraffic.com/>  
<http://www.verum-foundation.de/apopsis/>  
<http://www.euroasca.org/>

## Autres Web sites

Design <http://tr8n.free.fr/> (email: [tr8n@free.fr](mailto:tr8n@free.fr))  
Alzheimer <http://www.alzheimer-adna.com/>

## Compréhension des lésions du SNC : vers la définition de nouvelles stratégies thérapeutiques

par Jean-Christien Norreel

Les progrès dans la compréhension des mécanismes nécessaires à la régénération du système nerveux central (SNC) ont renforcé l'idée que l'absence de régénération observée dans le SNC adulte à la suite d'une lésion est liée à un ensemble d'éléments intra- et extraneuronaux qui vont concourir à inhiber la repousse axonale. Deux causes principales ont été avancées : le faible potentiel intrinsèque de régénération des axones des neurones matures et l'expression dans l'environnement de multiples inhibiteurs de croissance.

Il apparaît de plus en plus évident que seule la combinaison d'approches thérapeutiques multiples ciblant de façon spécifique et séquentielle certains des facteurs à la base de l'inhibition de la repousse axonale sera à même d'aboutir à une régénération fonctionnellement quantifiable du SNC adulte. Toutefois, le développement d'approches combinées se révèle particulièrement difficile et coûteux compte tenu, notamment, des contraintes réglementaires qui imposent de tester séparément tous les acteurs de cette stratégie "intégrée".

Concernant les lésions médullaires, deux grandes approches thérapeutiques ont été abordées : les approches cellulaires par transplantations et les approches moléculaires. Ce sont sur ces dernières que nous concentrerons notre propos. Nous présenterons les différents outils technologiques à même d'aider dans la compréhension des événements moléculaires qui contribuent à l'inhibition de la repousse axonale.

Pour comprendre les bases moléculaires de l'absence de régénération, deux approches sont aujourd'hui utilisées. D'une part, une approche par candidat moléculaire et d'autre part, une approche plus globale qui consiste à analyser soit le profil de transcription des gènes (transcriptome) soit le profil d'expression des protéines (protéome).

Il est envisageable d'étudier de façon individuelle les effets de la neutralisation ou de la modulation de l'expression de certains gènes connus pour leurs potentialités sur la promotion de la pousse axonale : Tuj1-tubu-

lin ( $\beta$ -tubulin classe III) ou GAP-43 sont de bons exemples de ce type de stratégie de tests individuels. L'utilisation récente de modèles murins transgéniques de lésions médullaires a permis de mieux comprendre les implications de modifications moléculaires ciblées sur les composantes de la lésion. Toutefois, l'utilisation de modèles murins génétiquement modifiés doit être abordée avec prudence compte tenu, notamment, des différences neurobiologiques majeures qui existent entre l'homme et les muridés, mais également entre les différentes lignées de souris elles-mêmes.

La deuxième approche consiste à analyser les profils d'expression des gènes à la suite de lésions médullaires. Les échantillons à comparer proviennent respectivement de moelles épinières matures ou immatures, intactes ou lésées. Quoiqu'ambitieuse, cette approche a l'avantage de fournir une vision beaucoup plus globale des gènes potentiellement impliqués dans l'inhibition de la repousse axonale. En effet, il est peu probable que l'inactivation ou l'activation d'un seul gène suffise à l'induction de la repousse axonale. Comme pour les approches thérapeutiques, les analyses doivent être multiples.

Le "Human Genome Project" a conduit à l'estimation d'un nombre de gènes d'environ 30 000. Le nombre de protéines du protéome humain est quant à lui estimé à plus de 300 000. Il en va de même pour celles des modèles animaux. Analyser l'expression protéique différentielle entre des tissus sains et lésés peut ainsi sembler être une tâche immense mais les nouveaux outils d'analyse apparaissent comme transposables vers des débits compatibles avec ceux du criblage à haut débit.

La protéomique permet d'approcher les profils d'expression des protéines. C'est l'électrophorèse à 2 dimensions (2D) qui, malgré ses limitations, est depuis quelques années l'approche classique d'étude de l'expression de multiples protéines. Les protéines sont d'abord séparées dans une première dimension selon leur point isoélectrique et dans une seconde dimension en fonction de leur poids moléculaire. Les profils protéiques sont alors comparés par des programmes de bioinformatique qui déterminent les niveaux d'expression protéique. Aujourd'hui, il est possible de différencier plus de 1000 protéines sur un même gel. Couplée à un spectromètre de masse, cette approche prend toute son ampleur. Avec l'utilisation de spectromètres de plus en plus performants et de chromatographes en phase liquide couplés à un spectrophotomètre, il est ainsi possible d'obtenir la séquence d'acides aminés constitutifs de la protéine d'intérêt. Actuellement, il est également

## Régénération axonale et moelle épinière (suite)

envisageable de marquer avec des sondes fluorescentes différentes les protéines des tissus contrôles et expérimentaux et de les faire migrer sur un même gel. Cette technique permet d'étudier sur un seul et même gel les profils d'expression des tissus sains et lésés et de s'affranchir des différences liées aux conditions expérimentales entre deux gels. Toutefois, malgré de nombreuses améliorations techniques, la mise en œuvre et l'analyse de gels 2D restent difficiles et nécessitent un haut degré d'expertise technique. De plus, les gels 2D ne permettent pas de mettre en évidence des protéines exprimées en faible quantité ou dont le point moléculaire est inférieur à 2 kDa. Les puces à protéines ou à anticorps constituent également un outil particulièrement attractif. L'un des avantages de ces puces est de permettre les mesures d'expression différentielle de plusieurs centaines de protéines en parallèle, tout en n'utilisant que de très petites quantités de tissus. Cette méthodologie nécessite par contre de connaître la protéine d'intérêt et de disposer d'anticorps spécifiques.

La connaissance des molécules impliquées dans la croissance et la récupération fonctionnelle est encore très incomplète. L'opposum, *Monodelphis domestica*, est en soit un modèle d'étude très attractif. En effet, 12 jours après sa naissance, la moelle épinière de ce petit marsupial présente, vis-à-vis de la régénération, des

propriétés différentes. Ainsi la partie cervicale est mature donc ne serégénère, plus tandis que la partie lombaire est encore immature et est potentiellement à même de régénérer. Sur une moelle épinière issue d'un même animal, il est ainsi possible de réaliser des analyses d'expression différentielle.

Les apports potentiels de la protéomique ne doivent pas être négligés. Le vrai défi de cette technologie est de permettre l'analyse d'un mélange complexe de protéines et l'identification du profil d'expression de ces dernières à la suite d'une lésion médullaire. L'étude de l'expression différentielle des gènes dans les moelles épinières lésées est en mesure de fournir une image claire des événements moléculaires associés aux processus de régénération. On peut supposer que dans un proche avenir, les améliorations techniques permettront de s'affranchir d'un bon nombre de contraintes et que de nouvelles protéines, traduites spécifiquement dans le système nerveux central lésé, seront mises à jour. Toutefois, le chemin reste long jusqu'à la découverte de thérapies véritablement efficaces. ■

norreel@lgpd.univ-mrs.fr

**Ateliers de formation N° 163**  
Quelle(s) stratégie(s) pour régénérer l'axone ?

**Inserm**  
Institut national de la santé et de la recherche médicale

**Organisateurs**  
Evelyne Bloch-Gallego (Institut Cochin, Dépt. de Génétique, Développement et Pathologie Moléculaire, Paris), Thierry Galli (Inserm U536, Institut du Fer à Moulin, Paris), Geneviève Rougon (Université de la Méditerranée, Faculté des Sciences de Luminy, Marseille)

**Objectifs**  
L'atelier a pour objectif de faire le point sur : 1) les mécanismes moléculaires et cellulaires présidant à la croissance axonale et à la différenciation neuronale au cours du développement normal et pathologique du système nerveux et 2) les stratégies permettant de régénérer des axones endommagés, rétablir les synapses, et restaurer une fonction normale dans les situations pathologiques.  
Présenter et évaluer les modèles d'étude de la régénération axonale et évaluer les stratégies de régénéra-

tion axonale déjà testées ; proposer de nouvelles stratégies de stimulation de la régénération axonale en abordant les problèmes posés par la reconstitution de populations neuronales par thérapie cellulaire pour restaurer une fonction dans le système nerveux affecté par une maladie neurodégénérative. Faire le point sur les outils envisageables pour la régénération axonale : thérapie génique, traitement avec des protéines purifiées et d'autres médicaments en considérant les problèmes éthiques à prendre en compte dans le développement de stratégies de régénération axonale.

**Programme**  
Les conférences mettront en évidence le rôle des molécules d'adhésion neuronales, des facteurs neurotrophiques, des facteurs chimiotropiques, du cytosquelette et du trafic membranaire dans la différenciation neuronale. Les conférenciers propose-

ront des stratégies dérivées de l'exploitation des connaissances dans le domaine en vue d'une application thérapeutique. Ils présenteront leurs modèles et résultats d'études de stimulation de la régénération axonale. Des discussions permettront de comparer les approches envisagées, leurs complémentarités et spécificités et peut-être d'en proposer de nouvelles.

**Date limite d'inscription** : 29 juillet 2005

**Renseignements et inscriptions**  
**Ateliers de formation Inserm**  
101, rue de Tolbiac • 75654 Paris Cedex 13  
Tél. 33 (0) 1 44 23 62 03  
Fax 33 (0) 1 44 23 62 93  
ateliers@tolbiac.inserm.fr

# Les effets excitateurs du GABA dans les neurones immatures et les grands principes de construction d'un réseau cortical

par Yéhezkel Ben-Ari

## Une triple séquence

Quand on s'intéresse aux épilepsies, étudier l'inhibition GABAergique est inévitable ! Lors de mon stage post-doctoral à Montréal en 1979 avec Krésimir Krnjevic, nous avons décrit l'inhibition GABAergique dans le réseau de l'hippocampe *in vivo* et sa labilité lors du déclenchement de crises d'épilepsies. De retour à Gif-sur-Yvette dans le laboratoire de physiologie nerveuse du CNRS, j'ai développé le modèle d'épilepsie temporelle produit par l'acide kaïnique et étudié la pathologie qui en résulte. C'est à mon arrivée dans la maternité de Port-Royal, lorsque j'ai été nommé directeur de l'Unité 29 de l'INSERM, que j'ai commencé à m'intéresser à la maturation cérébrale, afin de me mettre au goût du lieu. Après un examen rapide de la littérature avec mes collègues Enrico Cherubini et Jean-Luc Gaiarsa, nous avons été étonnés de constater la quasi-absence de données sur l'activité des neurones immatures alors que les aspects fonctionnels et moléculaires de leur développement étaient étudiés de façon active. Afin de comprendre la maturation de l'activité électrique et des synapses GABA, nous avons utilisé des tranches d'hippocampe, notre structure fétiche, et utiliser la bonne vieille technique, aujourd'hui délicieusement rétro, des enregistrements intracellulaires.

Les premiers résultats nous ont déprimés. Nous avons vite compris pourquoi l'enregistrement des neurones pendant les tous premiers jours de vie postnatale n'avait jamais été fait: c'est tout, sauf facile... Ensuite, la déprime s'est renforcée car les résultats étaient totalement inattendus: les neurones avaient un rythme bizarre, un patron de décharge répétitif et incroyablement stable : une véritable horloge suisse avec des bouffées de potentiels d'action toutes les quelques secondes, que nous avons nommés Potentiels Dépolarisants Géants (Giant Depolarizing Potentials, GDPs). Cette décharge ressemblait étrangement à une activité épileptique de type inter-ictale, d'où notre première angoisse : les tranches étaient-elles anoxiques et cette activité pathologique ? Les choses se sont rapidement calmées

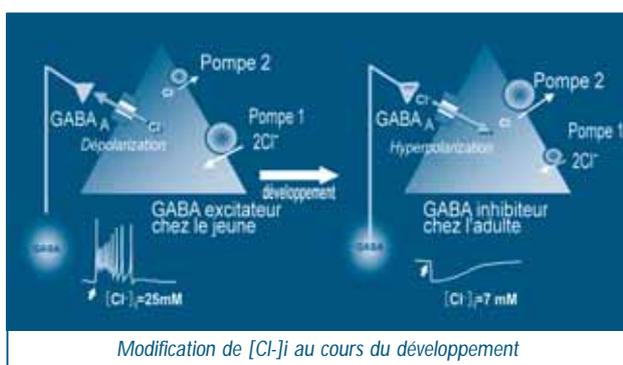
lorsque nous avons vu que ce patron de décharge est généré par un courant synaptique lent et fournit 100 % de l'activité à la naissance dans l'hippocampe de rat et 0 % vers la fin de la 2<sup>e</sup> semaine de vie post-natale. Les GDPs sont vraiment une signature du cerveau immature. Des travaux effectués par la suite, dans toutes les préparations imaginables (des cultures jusqu'à l'*in vivo*) et avec tous les types d'enregistrements possibles (de la technique du patch jusqu'aux enregistrements en surface et en extracellulaire) ont confirmé que les GDPs ne sont ni un artéfact de tranche ni un artéfact d'enregistrement, car ces techniques auraient pu être trop invasives pour des petits neurones sur lesquels nous ne savions pas grand-chose. La propriété d'un cerveau immature de générer des GDPs a été maintenue au cours de l'évolution : tous les neurones, dans toutes les espèces animales et structures étudiées ont ce patron, même s'il est baptisé parfois différemment, ego des chercheurs oblige. Ainsi, les neurones immatures jouent une même mélodie: un rythme un peu frustré, pauvre en contenu informationnel.

Que fait un électrophysiologiste lorsqu'il rencontre un nouveau patron d'activité ? Il recherche le transmetteur impliqué puis le potentiel d'inversion afin de déterminer l'espèce ionique impliquée. Par la durée du phénomène, nous avons fait l'hypothèse que les récepteurs glutamate de type NMDA en seraient responsables et que les GDPs auraient un potentiel d'inversion à 0 mV. Nous avons tout faux. Les GDPs sont entièrement bloqués par un antagoniste des récepteurs GABA et ont un potentiel d'inversion plus proche de celui des ions chlorures que des cations comme pour le glutamate. Bloquer à la naissance (P0), les récepteurs GABA revient à générer un silence total. Quelques jours plus tard, cette même procédure génère un vacarme assourdissant avec des crises d'épilepsie ! Cette observation tellement étonnante a nécessité presque deux ans de travail pour nous convaincre, et surtout les experts du moment, que le silence sans transmission GABA n'était pas un artéfact. Utilisant un arsenal de techniques d'enregistrement allant de l'imagerie jusqu'à l'électrophysiologie non invasive, Rustem Khazipov et Roman Tyzio ont élégamment

### Les effets excitateurs du GABA... (suite)

démonstré que les neurones immatures ont une concentration intracellulaire en ions chlorures plus élevée que celle des adultes (25-40 contre 7-10 mM). Cette propriété a depuis été confirmée dans toutes les structures cérébrales et espèces animales étudiées suggérant qu'il s'agit d'un mécanisme fondamental préservé au cours de l'évolution, pour des raisons que nous ne comprenons toujours pas. Ainsi, il fallait se rendre à l'évidence, chez le jeune le GABA dépolarise la membrane, génère des potentiels d'action et fait entrer du calcium y compris, comme l'ont montré au laboratoire Igor Medyna et Xavier Leinekugel, en débloquent le fameux bouchon  $Mg^{2+}$  sensible au voltage. En d'autres termes, il y a chez le jeune une synergie GABA-NMDA, situation fort différente chez l'adulte.

Certes, le GABA produit une excitation mais de type *pocco ma non troppo*: ce qu'il faut pour exciter et faire entrer des ions calcium mais sans risque, car le potentiel d'équilibre du chlore même dépolarisant (-50 mV) est plus proche du potentiel de repos (-75 mV) que de celui du glutamate (0 mV). En résumé, les neurones immatures ont un patron d'activité de type crise, largement dominé par des synapses GABA. Le monde à l'envers !



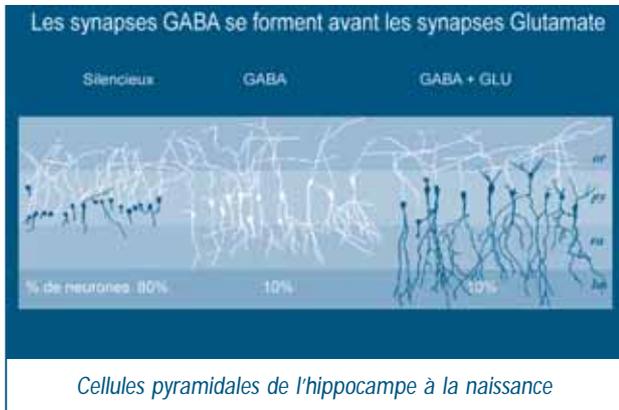
Si le GABA au départ excite, est ce qu'il fournit l'essentiel de l'excitation ? En d'autres termes, qu'en est il du neurotransmetteur excitateur par essence le glutamate ? À la naissance, les neurones immatures, même appartenant à une même famille, par exemple les cellules pyramidales de CA1, ne sont pas identiques contrairement aux neurones adultes. Certains ont commencé leur différenciation la veille et d'autres plusieurs jours auparavant. Cette différence est de taille. Si les synapses GABA sont formées en premier, on s'attend à ce qu'elles soient fonctionnelles dans des neurones très jeunes, peu développés sur le plan morphologique. De retour de son stage post-doctoral, Laurent Aniksztejn a testé cette hypothèse avec Alfonso Represa, Henri Gozlan et Roman Tyzio. Le travail, il faut dire, était peu enthousiasmant :

patcher des neurones jeunes, identifier leur transmetteur, les marquer et les reconstruire. Cette fois-ci l'hypothèse fut la bonne. À la naissance, une majorité des cellules pyramidales de CA1 est silencieuse (sans aucune activité synaptique) et peu développée, juste un axone et pas de dendrites. D'autres n'ont que des synapses GABA et sont un peu plus développés avec une ébauche de dendrite apicale. Enfin, on trouve une petite population de neurones (10%) bien plus développés avec dendrites apicales et basales, qui ont des synapses GABA et glutamate. Les synapses GABA apparaissent toujours en premier et les premières synapses sont formées sur les dendrites justement, les synapses somatiques apparaissent en dernier. Cette séquence a été retrouvée dans les interneurons GABA par Henri Gozlan et ses collaborateurs. In utero chez le rat, toute l'activité est transmise par les interneurons qui commencent à décharger tandis que les cellules pyramidales dorment encore. Les neurones GABA donnent le "la", tout comme les synapses GABA établies par ces neurones. Cette donnée est d'autant plus générale que des travaux récents de l'équipe de Laurent et Alfonso montrent que même avant la formation de synapses, à un stade très précoce, les neurones communiquent entre eux de façon paracrine par l'intermédiaire d'une libération de type non-vésiculaire de GABA justement. Le GABA est un transmetteur "pionnier".

#### Notre proche cousin le macaque, est aussi concerné

Le rat c'est bien, mais *quid* de l'Homme ? Par l'intermédiaire de Brigitte Berger, nous avons eu l'opportunité d'avoir accès à un élevage de macaques chez les militaires à Châtillon. Il fallait "seulement" faire des césariennes, prélever les cerveaux, faire des tranches d'hippocampe, les mettre dans des boîtes oxygénées, s'offrir les embouteillages pour les apporter à Port-Royal, puis patcher le plus grand nombre possible de neurones, les marquer, les reconstruire en 3D et compter leurs épines et longueur d'axones et de dendrites. Étant donné le coût de ces tranches dont la durée de vie est de l'ordre de quelques heures, il a fallu mettre tout le laboratoire dans le projet: pas moins de 6 postes d'électrophysiologie avec, comme chefs d'orchestre, Rustem Khazipov pour la physiologie et Monique Esclapez pour la morphologie. Les trois propriétés sont confirmées : les synapses GABA apparaissent en premier in utero, elles sont excitatrices et des PDGs sont présents jusqu'à quelques semaines avant la naissance.

La courbe de maturation du cerveau de primates est riche d'enseignements généraux: à la moitié de la



gestation, les cellules pyramidales de l'hippocampe n'ont pas de synapses mais deux mois plus tard, soit quelques semaines avant la naissance, elles en ont jusqu'à 7000. Les premières synapses sont fonctionnelles vers la moitié de la gestation. Cette donnée pourrait avoir des implications éthiques. Ainsi, chez l'homme, une datation équivalente serait une information importante pour la date limite de l'IVG. La disparition des GDPs et leur remplacement par des décharges plus diversifiées, signale le passage d'un réseau immature à un réseau plus adulte, en tous cas capable de générer des comportements. Ce passage correspond au moment où le fœtus est capable de réaliser des opérations complexes comme reconnaître la voix de sa mère ou bouger en rythme ses membres en réponse à une musique. En résumé, ce travail donne une première indication sur les étapes de la construction d'un réseau cortical chez les primates.

### Les découvertes sont rarement programmées, les applications non plus...

*In fine*, il aura fallu plus de quinze ans pour situer tout cela dans un schéma cohérent ! À partir du moment où la triple séquence s'est avérée universelle, s'est posé la question intéressante : pourquoi ? L'ingénieur en chef avait un redoutable dilemme cornélien à résoudre pour construire un organe d'une telle complexité :  $10^{15}$  synapses dans le cerveau humain, soit plus de 100 000 téléphones portables par être humain. Comment effectuer la transition d'un ensemble de neurones indifférenciés à un réseau qui communique par l'intermédiaire de millions de synapses ? Comment établir un équilibre entre excitation et inhibition tout au long du développement, sachant que des synapses glutamate sans inhibition sont sources de mort neuronale et des synapses GABA sans excitation sont source de retard maturatif. Surtout, sachant que contrairement à la construction d'une voiture, les opérations continuent

pendant le montage et le moteur tourne: l'activité électrique est présente très tôt au cours du développement et module la plupart des fonctions essentielles à la maturation: croissance, différenciation, migration, formation de synapses. *A priori* la solution aurait pu être de type fifty/fifty, un équilibre parfait entre la formation de synapses GABA et glutamate. La thèse centrale de notre travail est que cette solution n'a pas été retenue au cours de l'évolution, probablement parce qu'elle aurait nécessité une programmation rigide, avec des séquences multiples pour les innombrables molécules et mécanismes nécessaires au fonctionnement harmonieux des synapses GABA et glutamate : transport, recapture, expression de sous-unités de récepteurs, plasticité synaptique... Le scénario proposé est le suivant : les synapses GABA sont formées en premier, elles excitent un peu et sans risque mais suffisamment pour faire entrer des ions calcium essentiels pour la maturation. Ensuite, lorsque suffisamment de synapses glutamate sont formées et le besoin d'une inhibition forte se fait sentir, le système d'évacuation rapide et efficace des ions chlorures se met en place et le GABA assume son rôle classique d'inhibition. La durée des courants synaptiques GABA, qui est plus prolongée que celle des courants type AMPA, augmente la probabilité de sommation de courants individuels dans des neurones immatures ayant peu de synapses. La synergie GABA/NMDA amplifie ensuite ce phénomène et permet une entrée massive et oscillante des ions calcium essentiels pour la modulation par l'activité/l'environnement de la construction du réseau. Cette séquence permet des activités dans des ensembles de neurones immatures et donc facilité l'application du principe "les neurones qui déchargent ensemble s'interconnectent". Ainsi, une plus grande flexibilité au service de la formation de réseaux cohérents par l'intermédiaire de la décharge en commun.

Cette séquence a d'importantes applications. Elle permet de mieux comprendre la plus grande incidence de crises d'épilepsie au cours des premières années de vie. La présence de mécanismes et séquences typiques du cerveau immature montre bien combien le cerveau immature n'est pas un petit cerveau adulte. La pharmacopée doit par conséquent être adaptée. Il est aberrant de vouloir guérir des épilepsies infantiles par exemple en utilisant des médicaments développés pour l'adulte (on donne juste un peu moins). À cause des actions différentes du GABA, les benzodiazépines auront des effets opposés chez la femme enceinte et son futur bébé. Par conséquent, si la fréquence des PDGs régule la construction du cerveau, une consommation excessive de benzodiazépines pourrait avoir des conséquences néfastes et il y a quelques données cliniques en accord avec ces

## Les effets excitateurs du GABA... (suite)

observations. Ces observations ont reçu un éclairage particulier grâce à une découverte récente. Ainsi, pendant les crises d'épilepsies, chez l'adulte comme chez le jeune, le chlore s'accumule dans les neurones –en partie à cause d'une efficacité réduite de la pompe qui l'évacue: le GABA redevient excitateur et génère directement des crises. L'application d'un antagoniste GABA bloque les crises au lieu de les induire. L'épileptogénèse récapitule l'ontogénèse soulignant combien la propriété fondamentale des synapses GABA de pouvoir changer de polarité en fonction de l'activité a des implications majeures.

Ce rapide survol de l'histoire d'une découverte démontre la nécessité d'une recherche intégrative pour comprendre et soigner le cerveau. On ne fera pas l'économie de cette phase essentielle. La tendance à favoriser biologie moléculaire et génétique porte en elle le risque d'occulter l'étude du réseau et se contenter de disséquer des cascades moléculaires dans des préparations trop simplifiées pour être représentatives. Le développement spectaculaire des techniques d'imagerie associées à des techniques de transfection, d'enregistrement, de modélisation mathématique et de marquage dans des préparations complexes proches de la situation *in vivo*, ouvre des voies nouvelles d'étude de ces phénomènes complexes. Cette histoire montre aussi combien les observations importantes, voire des découvertes, ne sont pas obtenues à partir de programmes ciblés destinés à guérir telle maladie ou comprendre tel phénomène. La recherche doit suivre l'école buissonnière pour comprendre puis intervenir. Thème éminemment "politique" dont les implications ont été soulignées à maintes occasions lors des débats récents autour de l'avenir de la recherche.

Enfin, les résultats obtenus soulignent combien l'étude des effets pathogènes de processus qui interviennent très tôt (*in utero*) est instructive en termes de maladies neurologiques. Il est clair que de nombreuses maladies résultent de mécanismes précoces qui s'expriment bien plus tard - pour des raisons encore peu comprises. L'étude de la maturation cérébrale doit être placée au cœur des recherches en neurosciences et la compréhension des effets de molécules de grande consommation chez les femmes enceintes, est un problème de santé publique majeur. Rien de nouveau sous le soleil : le fondateur de l'unité 29 à Port Royal, Alexandre Minkowski auquel j'ai eu l'honneur de succéder en 1986, le disait déjà il y a plusieurs décennies et a joué un rôle majeur dans la prise de conscience sur l'importance de ce problème. ■

ben-ari@inmed.univ-mrs.fr

### Quelques publications

Ben-Ari Y et al. Giant synaptic potentials in immature rat CA3 hippocampal neurones. *J. Physiology*. 1989 ; 416:303-25.

Ben-Ari Y, et al. GABAA, NMDA and AMPA receptors: a developmentally regulated 'menage a trois'. *Trends in Neuroscience*, 1997; 20: 523-529.

Leinekugel X et al. Ca<sup>2+</sup> oscillations mediated by the synergistic excitatory actions of GABA(A) and NMDA receptors. *Neuron*, 1997, 18:243-55.

Ben-Ari Y. Developing networks play a similar melody. *Trends in Neuroscience* 2001; 24: 353-360.

Khazipov R, et al. Early development of neuronal activity in the primate hippocampus in utero. *J. Neuroscience*, 2001; 21: 9770-9781.

Ben Ari Y. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nature Neuroscience Reviews*, 2002; 3: 728-739.

Demarque M, et al. Paracrine Intercellular Communication by a Ca(2+)- and SNARE-Independent Release of GABA and Glutamate Prior to Synapse Formation. *Neuron*, 2002; 36: 1051-1061.

Leinekugel X, et al. Correlated bursts of activity in the neonatal hippocampus. *Science*, 2002; 296:2049-52.

Cohen et al. On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro. *Science*. 2002 Nov 15;298(5597):1418-21.

Khalilov I, et al. In vitro formation of a secondary epileptogenic mirror focus by interhippocampal propagation of seizures. *Nature Neuroscience*, 2003; 6: 1079-1085

### HOMMAGE

#### Christiane Ayer-Le Lièvre

*nous a quittés prématurément en ce début du mois d'août, des suites d'une cruelle maladie. Dotée d'une grande modestie, elle laisse le souvenir d'une collègue rayonnante de sympathie et de générosité.*

*Christiane achève brutalement une carrière exemplaire d'embryologiste qu'elle a commencée en 1966 dans l'équipe du Professeur Nicole Le Douarin alors à Nantes, puis poursuivie à l'Institut d'Embryologie de Nogent sur Marne. Elle a notamment contribué à démontrer comment se forme le squelette de la tête, un travail dont l'extrême importance a largement été reconnue. Elle était depuis 1999 la correspondante de la Société à Limoges pour la Semaine du Cerveau.*

*Après un séjour postdoctoral au Canada puis plusieurs années passées au Karolinska Institute en Suède, Christiane est revenue en France. C'est à l'Université de Limoges qu'elle vient de mettre un terme à son activité de neurobiologiste du développement.*

*La communauté des "Neurosciences" exprime sa profonde tristesse et son immense regret.*

Josiane Fontaine-Pérus

Présidente de la Société Française de Biologie du Développement



L'Institut de Neurobiologie de la Méditerranée

L'inauguration de l'Inmed  
a eu lieu le 10 septembre 2004

## L'INMED, Unité 29 de l'INSERM

Un institut qui insère la recherche au cœur de la cité

L'Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED) de l'INSERM a pour but de regrouper, sur un même site, toutes les composantes du métier de chercheur : recherche fondamentale & appliquée, formation des jeunes au raisonnement scientifique, interactions avec le monde clinique, information des malades et associations de malades des nouvelles thérapies et ouverture vers le grand public pour communiquer la passion de ce métier. Cette démarche citoyenne a pour but de mieux insérer le chercheur dans la société et avoir l'adhésion du public aux métiers de la recherche dont on mesure l'importance aujourd'hui.

### L'INMED de A à G

#### A. Des chiffres et des surfaces

L'INMED a été construit pour accueillir la quasi-totalité des personnels de l'Unité 29 de Paris (30 familles -une des plus grosses délocalisations). Il s'agit d'un projet qui a nécessité 8 ans de réflexion et de travail. Construit sur une surface de près de 5000 m<sup>2</sup> (surfaces utiles), l'INMED aura coûté 10 ME (INSERM & autorités territoriales) - chiffre qui inclut le mobilier, les espaces réservés à l'accueil de nouvelles équipes, "incubateur" d'entreprises innovantes, les écoles Hippocampe et de l'ADN, les espaces communs (salle de conférence, animalerie normale et transgénique, salles de chirurgie, de vidéo, 3 chambres d'hôte, chaufferie, etc.).

#### B. Un architecte d'exception

Le lauréat du concours, Kjethil Thorsen, a construit la très fameuse bibliothèque d'Alexandrie, le bâtiment primé des ambassades des pays scandinaves de Berlin et construit le musée Turner en Grande Bretagne et l'Opéra d'Oslo. Kjethil qui est classé parmi les 15 meilleurs architectes mondiaux a réalisé un bâtiment ouvert (une villa, d'après le président de l'union des architectes) avec un cœur central, un patio taillé dans la pierre de Cassis, une clarté exceptionnelle et des espaces sans murs incitant à la collaboration. Ce bâtiment est visité par des classes d'architectes comme exemple d'insertion d'un bâtiment dans son cadre naturel.

#### C. Recherche à l'Inmed : rapprocher les équipes, unifier les concepts

Avec 10<sup>10</sup> neurones et 10<sup>15</sup> synapses dans le cerveau humain (soit 100.000 téléphones portables par être humain) la tâche consistant à comprendre comment les réseaux neuronaux se construisent, génèrent et intègrent l'ensemble des fonctions cérébrales, n'est pas simple. Nous avons choisi une approche intégrative qui prend en compte les différents niveaux d'analyse (génétique, moléculaire et cellulaire, neurones et réseaux) de façon dynamique dans des préparations complexes proches de la situation *in vivo*. Le développement spectaculaire de l'imagerie bi-photonique, des méthodes d'enregistrement de neurones et réseaux, de l'analyse mathématique de signaux et des modèles animaux qui miment de nombreuses maladies neurologiques ouvrent de nouvelles perspectives. l'INMED s'articule autour de 5 axes :

- Regrouper en un lieu une panoplie de compétences et créer les conditions qui favorisent les interactions : un laboratoire sans murs avec des experts dans des compétences différentes qui veulent travailler ensemble. Les collaborations sont favorisées car les recherches sur quelques structures modèles (l'hippocampe, le néocortex, les ganglions de la base et la moelle épinière) utilisent les mêmes approches et posent les mêmes questions.
- Privilégier les études basées sur les enregistrements de neurones et de réseau. Le cerveau génère des signaux

## L'INMED... (suite)

électriques et l'étude de son fonctionnement doit être basée sur l'imagerie et l'électrophysiologie dynamique et les analyses mathématiques de signaux. Utiliser les approches et outils génétiques afin d'identifier, réprimer ou amplifier les cascades moléculaires impliquées dans la fonction choisie.

- Utiliser en priorité des préparations proches des conditions réelles de la fonction ou de la pathologie étudiée. Notre laboratoire a développé des préparations originales permettant de garder en survie artificielle des structures cérébrales intactes : l'ensemble des ganglions de la base, les deux hippocampes intacts avec les connexions commissurales qui les connectent grâce à l'utilisation de chambres à trois compartiments *in vitro* qui peuvent les accueillir. On peut ainsi contrôler la propagation de l'activité électrique entre les deux hémisphères. Il devient possible de déterminer la maturation fonctionnelle des connexions inter-hémisphérique ou démontrer pour la première fois que la "crise entraîne la crise".
- Faire une très large place à la venue de stagiaires post-doctoraux étrangers (plus de 70 depuis la création de l'Unité 29 à Paris). Une administration centrale gère les budgets et un bureau de chefs d'équipes conseille le directeur pour toute décision importante. L'essentiel des dépenses est commun (missions, contrats, entretien, gros équipements, etc.).

L'INMED regroupe des équipements : les approches électro-physiologiques *in vitro* (15 postes), enregistrement *in vivo* - patch (2 postes) et extracellulaire avec vidéo (1 poste), en imagerie confocale (1), bi-photonique (2), des microscopes pour la reconstruction de neurones, les équipements nécessaires pour les travaux moléculaires (transfections et expressions de molécules d'intérêt), cultures de neurones, tranches et explants, des modèles animaux de pathologies cérébrales (Parkinson, épilepsies, accidents vasculaires cérébraux, SLA et maladies du motoneurone) et une animalerie (notamment transgénique). Développée dès 1986 lors de la création de l'unité, cette approche permet de façon naturelle de rapprocher des domaines *a priori* distants et de réduire les conflits inhérents à des laboratoires d'une certaine taille. Elle offre aussi une capacité d'intervention efficace : ainsi, pour enregistrer pour la première fois des neurones de singe *in utero*, nous avons pu regrouper la quasi-totalité des chercheurs et des postes d'enregistrements et pallier au coût de ces tranches dont la durée de survie est limitée. Pour une description des observations et des publications de l'INMED, voir <http://www.inmed.univ-mrs.fr/2004/index.html>.

## D. La recherche appliquée

Le message est entendu : nous perdons des brevets et des inventions partent se faire rentabiliser ailleurs. Afin de rapprocher ces deux mondes qui s'ignorent, nous avons réservé une surface (350 m<sup>2</sup>) pour accueillir 2-3 entreprises émergentes dans des domaines de compétences proches des nôtres. L'une travaille sur un procédé de transfection par billes magnétiques (OZ biosciences) et l'autre (Neurokin) est issue d'une observation faite par les chercheurs du laboratoire : les neurones meurent de façon "programmée" après un accident cérébrovasculaire ou des crises d'épilepsie. Cette mort implique des mécanismes de division cellulaire. Neurokin teste des nouvelles stratégies thérapeutiques pour les AVCs, 1<sup>ère</sup> cause de séquelles neurologiques et 3<sup>e</sup> cause de mortalité.

## E. La formation par la recherche

Le centre Hippocampe de formation des lycéens par l'expérimentation.

Conçu par Constance Hammond (DR2 INSERM), le centre Hippocampe est une interface entre le monde de la recherche et le monde scolaire. Une classe entière d'un lycée (1<sup>ère</sup> ou Terminale) vient avec son professeur pendant trois jours consécutifs. Les jeunes travaillent comme des chercheurs, c'est-à-dire qu'ils réfléchissent, réalisent des expériences et débattent, encadrés par petits groupes par des thésards. La pédagogie est constructive car les jeunes construisent, étape par étape, leur raisonnement et leur travail expérimental. Les séances de trois jours sont sur l'immunologie, la génétique ou les neurosciences. Une expérience pilote est menée à partir de cette année avec un groupe de collégiens de 6<sup>e</sup> qui viendra tous les ans jusqu'à la classe de troisième. La philosophie est d'installer un rapport non dogmatique au savoir scientifique, avec la construction d'un regard critique. Hippocampe veut montrer que le but de l'enseignement des sciences n'est pas uniquement d'enseigner un savoir mais aussi susciter la compréhension et stimuler la curiosité. Souvent on pense qu'il suffit de plus d'informations pour qu'une idée émerge. Or, l'histoire des sciences nous montre que ce qui se passe est bien différent, c'est une personne qui regarde autrement un résultat qui existe déjà, qui fait émerger une idée. Hippocampe est un centre unique en France. Il a pour vocation d'essaimer dans d'autres disciplines scientifiques et dans d'autres régions. Il a pour but de stimuler la curiosité des jeunes et lutter contre la désaffection des études scientifiques. La présence hebdomadaire de jeunes dans l'INMED est émouvante et très enrichissante.

### L'école de l'ADN à Marseille

Dirigée par David Karlin, docteur ès sciences en virologie, elle est issue de l'école de l'ADN de Nîmes. Son but est d'expliquer les avancées de la recherche sur le génome, aux scolaires, au grand public et aux associations de malades. Elle fait aussi de la formation permanente pour les agents INSERM et CNRS.

### Les congrès internationaux de La Ciotat : INMED/TINS meetings

Ces réunions attirent près de 250 chercheurs tous les ans en septembre pour débattre des avancées dans des domaines importants des neurosciences : Gènes et environnement dans la maturation cérébrale (2002-2003), les multiples facettes du GABA (2004) et pour 2005 (8-11 septembre, (inscriptions: <http://www.inmed.univ-mrs.fr/2004>) gènes et environnement dans les maladies neurologiques (épilepsies, autisme, SLA, Parkinson, schizophrénie et maladies du développement). Une vingtaine de conférences faites par des experts internationaux reconnus et des séances de poster et de débats dans le théâtre du Golfe de La Ciotat (situé sur une baie qui mérite le détour). Le succès de ces réunions est attesté par le fait que Trends in Neuroscience a demandé à être associé à cette initiative et un volume de TINS sort tous les ans avec 9 articles écrits par des conférenciers. Les frais d'inscriptions sont réduits au maximum (100 euros en général, incluant les déjeuners, quelques dîners et pauses diverses). Des bourses IBRO permettent de faire venir de jeunes chercheurs des pays moins développés. Il est prévu dans un deuxième temps de faire, à la suite du congrès, une école d'été pour des chercheurs des pays voisins et notamment des pays du bassin méditerranéen.

### L'école expérimentale de Médecine de l'INSERM en neurosciences

Afin de rapprocher les recherches cliniques et fondamentales, il nous a semblé qu'une approche expérimentale pourrait être utile. Dans le cadre de l'école théorique de l'INSERM, nous allons, dès juillet 2005, accueillir une vingtaine d'internes /chefs de cliniques pendant 10 jours pour faire des expérimentations en alternance sur les épilepsies, les AVCs, le Parkinson/ maladies du moto-neurone et les maladies du développement. Ils utiliseront toute la panoplie de compétences et techniques présentes à l'INMED. Forte de l'expérience du centre Hippocampe, l'organisation sera faite avec le maximum de questionnement sur les problèmes et le type de techniques qui y répondent. La sélection des candidats (sur toute la France) se fera par un comité composé de responsables du service concerné par ces maladies. Le financement des stages sera couvert par l'industrie pharmaceutique et l'INSERM.

"En elle-même"



Sculptures  
de Pierre De Grauw

"Le Roi"



### F. L'art à l'INMED : une vieille histoire

Dès 1986, il m'avait semblé intéressant d'exposer peintres et surtout sculpteurs du monde de la recherche. Le site de Port-Royal s'y prêtait mais l'architecture de l'INMED est particulièrement adaptée pour apprécier des œuvres d'art. Au fil des ans, une collection INMED a été acquise essentiellement par donation par les artistes. Elle est composée de nombreuses sculptures d'Antanas Moncys (un élève de Zadkine), de Pierre De Grauw et de peintures de Svetlana Bogatyr et d'autres artistes. Des expositions itinérantes (6 mois en général) permettent d'accueillir peintres et sculpteurs. Les artistes apprécient la possibilité d'exposer dans ce cadre et faire des visites à leurs clients et nous apprécions la beauté des œuvres. Ce va-et-vient est enrichissant par nature : sérieux ne veut pas dire triste.

### G. L'accueil de nouvelles équipes

Un espace réservé permet d'accueillir des chercheurs et équipes dans les domaines de l'imagerie, des analyses mathématiques de signaux, des enregistrements *in vivo*, de la morphologie et reconstruction de neurones et de réseaux, de transfection et de la fabrication d'outils génétiques ([www.inmed.univ-mrs.fr/](http://www.inmed.univ-mrs.fr/)). ■

**Yéhezkel Ben-Ari**

Directeur de l'INMED  
Directeur de Recherches au CNRS  
[ben-ari@inmed.univ-mrs.fr](mailto:ben-ari@inmed.univ-mrs.fr)

# La FRC, le Neurodon, la semaine du cerveau... et le financement de la recherche sur le cerveau

par Jean-Philippe Pin

La recherche sur le cancer et les maladies génétiques, bénéficie en France des actions fortes de l'ARC (Association pour la Recherche sur le Cancer), de la Ligue et de l'AFM (Association Française contre les Myopathies). Qui, dans nos familles, n'a pas un jour donné à l'une de ces associations caritatives pour soutenir les malades et la recherche dans ces domaines ? Pourtant, la lutte contre les maladies du cerveau, qui concernent près de 10 % de la population, ne bénéficiait pas d'une fondation forte. De ce constat, est née en 2000, la *Fédération pour la Recherche sur le Cerveau* (FRC: [www.frc.asso.fr](http://www.frc.asso.fr)) regroupant cinq associations : L'ARSEP (Association pour la Recherche sur la Sclérose en Plaques), l'ARSLA (Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique), *France Alzheimer*, *France Parkinson*, et la FFRE (Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie). Ce regroupement a permis à la FRC de se doter de moyens importants pour : 1) soutenir la recherche fondamentale et clinique, 2) diffuser l'information, 3) collecter des moyens financiers auprès des particuliers et du mécénat d'entreprise, et 4) interagir avec les pouvoirs publics, les organismes de recherche, le monde médical, les chercheurs et les sociétés savantes (dont la *Société des Neurosciences* (SN) et la *Société Française de Neurologie*). Depuis peu, la FRC a associé à sa démarche deux autres organismes : *France Huntington* et *Aramise* (atrophie multisystématisée).

La FRC est dotée d'un conseil d'administration, composé de deux représentants de chacune des associations fondatrices et d'un conseil scientifique chargé de sélectionner les demandes de financement liées aux appels d'offre de la FRC, renouvelé tous les 3 ans. Ce conseil scientifique est constitué de 15 membres (liste disponible sur le site de la FRC) : 10 représentants des associations fondatrices (deux par associations, un fondamentaliste et un clinicien) et de 5 personnalités extérieures, dont un représentant de la SN et un de la *Société Française de Neurologie*.

La FRC ne se substitue pas aux associations fondatrices pour l'attribution des fonds à la recherche, mais s'y ajoute. Ainsi, chacune des 5 associations continue son action de soutien au travers, entre autres, du financement de projets de recherche directement liés aux pathologies qu'elles couvrent. Il est donc important que soient bien définies les actions de chacune des associations. Ainsi, la FRC veut favoriser une recherche plus fondamentale et transversale, et financera donc des projets qui ne sont pas liés directement à l'une des 5 pathologies couvertes par les

associations fondatrices. Afin de permettre ces différentes actions, 30 % des sommes reçues par la FRC sont redistribuées de façon équitable entre les 5 associations fondatrices, les 70 % restants étant gérés directement par la FRC.

Ainsi, la FRC lance un appel d'offre tous les ans à l'automne (prochaines lettres d'intention pour le 31 octobre 2004), et a ainsi pu financer en direct 3 projets en 2001 (90 K€), 6 en 2002 (181 K€), 12 en 2003 (363 K€) et 22 en 2004 (726 K€) (la liste des lauréats est disponible sur le site de la FRC). Cinq de ces équipes lauréates nous présenteront leurs résultats lors du prochain colloque de la *Société des Neurosciences*, à Lille (17-20 mai 2005). Cette année, la FRC a également lancé un appel d'offre exceptionnel visant à financer un projet d'ampleur, pour un montant de 300 K€ grâce à une donation exceptionnelle du Rotary Club. La seule lecture de ces chiffres démontre la réussite de l'opération, et de nous, dépend la poursuite de cette progression. Pour arriver à ce résultat, la FRC a su se doter de partenaires tels que le réseau Crédit Lyonnais, le groupe Carrefour, le réseau RELAY et l'Express, la FNAC, le Rotary Club et Sanofi-Aventis. Ce réseau soutient et participe activement à la campagne du *Neurodon*, seule campagne d'appel aux dons qui permet de financer les actions de la FRC et des associations fondatrices. Cette campagne de grande ampleur donne au *Neurodon* une visibilité nationale, largement médiatisée. Un magazine "Recherche en tête", édité tous les ans, donne des informations sur l'état d'avancement des recherches sur le cerveau et sur l'activité des équipes financées. Ce magazine est disponible gratuitement sur le site Web de la FRC et est envoyé à tous les donateurs.

Une autre initiative, internationale celle-là, a été initiée par *DANA alliance*, émergence de la fondation philanthropique américaine *DANA*, créée au début des années 1950. *DANA Alliance* est une organisation sans but lucratif rassemblant plus de 200 neuroscientifiques éminents, dédiée à l'éducation et au progrès scientifique dans le domaine des neurosciences. Ainsi, depuis le début des années 1990, *Dana Alliance for Brain Initiatives* tente de faire connaître au grand public les avancées de la recherche sur le cerveau. De cette initiative est née la *Semaine du Cerveau* (la prochaine aura lieu du 14 au 20 mars 2005), pilotée en Europe par *European DANA Alliance*. Cette action, à laquelle participe activement un bon nombre de nos collègues dans plus de 18 villes, est relayée en France par la *Société des Neurosciences* depuis 1997. Ainsi, pendant la même semaine, tous les pays-relais imaginent de nouvelles initiatives pour informer le grand public

sur les maladies du cerveau et sur l'état de nos recherches et connaissances dans ce domaine. Grâce à cette mobilisation quasi-mondiale, cette initiative a évidemment de grandes répercussions médiatiques.

Fallait-il maintenir séparées ces deux initiatives, semaine du cerveau et campagne du *Neurodon* ? Il est certain que le succès de la campagne du *Neurodon* dépend de l'information donnée au public. Séparer les deux initiatives implique une double organisation, une double campagne d'information, et donc deux fois une mobilisation conséquente des scientifiques et cliniciens/médecins. En effet, qui d'autre que nous, chercheurs et cliniciens en Neurosciences, serait le plus apte à participer à ces actions ? Quel impact cela

aurait-il eu au niveau des médias ? De ce constat, un accord a été établi entre la *Société des Neurosciences* et la *FRC* pour que la campagne du *Neurodon* se fasse à la fin de la semaine du cerveau (le 19 mars 2005 pour le prochain *Neurodon*). Cette association synergique entre *SN* et *FRC*, poursuivant des objectifs différents mais certes complémentaires, devrait permettre de sortir notre recherche de l'ombre dans laquelle elle est restée trop d'années et aussi d'accroître les possibilités de soutien aux programmes de recherche auxquels nous tenons tous, afin de pouvoir répondre aux espoirs de ceux, nombreux, qui attendent de nous de nouvelles pistes thérapeutiques. ■

jppin@cipe.cnrs.fr

.....

## Semaine du cerveau .2004

par Marie-Thérèse Bluet-Pajot

bluetmt@broca.inserm.fr

**D**epuis sa création en 1997, le succès de la *Semaine du Cerveau* se confirme d'année en année. Cette manifestation organisée par la *Société des Neurosciences* en partenariat avec la *FRC* (Fédération pour la Recherche sur le Cerveau) et *Dana Alliance* (The European Dana Alliance for the Brain) est destinée à informer le grand public sur la recherche dans le domaine des neurosciences et à lui faire prendre conscience de l'importance de cette recherche, notamment à travers les perspectives qu'elle offre pour le traitement des pathologies du cerveau. Cette année encore, la *Semaine du Cerveau* a été organisée et animée par de nombreux chercheurs et étudiants en Neurosciences dans 18 villes. Plus de 60 conférences ont permis d'aborder des sujets aussi variés que fonctionnement du cerveau, sommeil, douleur, autisme, épilepsie, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, schizophrénie, dépression, toxicomanie, etc. La plupart de ces conférences étaient suivies de débats permettant à chacun de discuter science et médecine avec des scientifiques venus pour partager avec le public leur passion et leur espoir de traitement des maladies neurologiques et psychiatriques. Des débats ont également été organisés autour de films comme par exemple lors de la projection de "Se souvenir des belles choses" (Strasbourg), dans les "Cafés des Sciences" et dans les établissements scolaires où de nombreux ateliers-animations ont été organisés. Chaque année, tous nos bénévoles débordent d'imagination pour essayer d'attirer un plus grand nombre d'auditeurs : des titres attrayants ("La gastronomie, un cocktail

des sens", "Simulacres et illusions musicales" (Marseille), "Le 3<sup>e</sup> œil, mythes et réalités" (Clermont-Ferrand) pour n'en citer que quelques uns), des sujets où chacun se sent concerné, comme par exemple "Le téléphone mobile et la santé" (Bordeaux), des conférences spectacles comme "Cirque et cerveau" au cours de laquelle les fonctions du cerveau sont expliquées par la jonglerie (montée par l'IFR des Neurosciences de Strasbourg) ou des conférences sur Internet (Rouen). Par ailleurs, des expositions mises en place par les chercheurs en lien ou non avec l'INSERM, le CNRS (Cerveau l'enchanteur, le cerveau et les cinq sens, Drogue et cerveau) ou des services hospitaliers, Œuvres spontanées témoignages d'un art psychopathologique (Marseille en collaboration avec l'hôpital Sainte-Anne à Paris), "Vision de soi" où des œuvres d'enfants schizophrènes côtoyaient des œuvres d'artistes connus (Alsace) ont rencontré un vif succès.

Dans la plupart des villes concernées, la presse et la radio avaient annoncé les programmes et ont relaté les événements.

Merci à tous ceux qui ont donné de leur temps et leur compétence pour assurer le succès de cette semaine.

*La Semaine du Cerveau 2005 se tiendra du 14 au 20 mars 2005. Nous lançons un appel pour que le plus grand nombre apporte leur énergie et leur créativité pour organiser ces manifestations. Nous ne pouvons qu'encourager les étudiants à nous rejoindre encore plus nombreux. Il est nécessaire et cela fait partie de notre mission, d'informer la société de l'avancée de nos travaux afin qu'elle puisse en mesurer les enjeux et les soutenir.* ■

# Michel Lazdunski

## *Des canaux ioniques, des pathologies, des médicaments*

par Geneviève Rougon

La Lecture Alfred Fessard a été donnée cette année par Michel Lazdunski le 17 mai 2004 à l'École Normale Supérieure à Paris

À travers cette Lecture Alfred Fessard, la Société des Neurosciences tient à honorer Michel Lazdunski, d'une part pour ses travaux de physiologie mondialement reconnus, tant sur le plan fondamental que sur celui de leurs applications, et d'autre part pour sa carrière qui illustre dans l'excellence les différentes facettes du métier de chercheur et qui constitue un exemple pour tous.

Après une formation d'ingénieur chimiste et un Doctorat de Biochimie, Michel Lazdunski débuta sa carrière au CNRS en 1962 comme Attaché de Recherche au Centre de Biochimie de Marseille. Devenu Professeur des Universités en 1966, il occupa de 1968 à 1995 le poste de Professeur à l'Université de Nice, puis celui de Directeur de Recherche Classe Exceptionnelle en détachement auprès du CNRS de 1987 à 1991 et à nouveau celui de Professeur IUF. Il a fondé à Nice deux Instituts, qui, tous deux, ont rapidement acquis un rayonnement international : il s'agit tout d'abord du Centre de Biochimie, qu'il a dirigé de 1973 à 1989, puis de l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire à Sophia Antipolis dont il fut, jusqu'à 2004, le Directeur.

Homme énergique, brillant, rigoureux, à la curiosité insatiable, doué d'esprit d'entreprise, Michel démarre sa carrière par des travaux sur les enzymes puis sur les toxines extraites du venin de scorpion ou de serpent. Il en arrive ensuite au canal sodium, l'un des canaux ioniques essentiels qui permettent aux cellules excitables de générer des signaux électriques. Commencent alors des travaux fondamentaux, toujours à la pointe de la compétition internationale, qui ont apporté un nouvel éclairage sur la structure et le fonctionnement des canaux ioniques. Ces travaux se sont souvent situés aux frontières entre la biochimie, la biologie moléculaire, la physiologie, la chimie des macromolécules et des substances naturelles, la pharmacologie. Il a aussi identifié leurs dysfonctionnements qui mènent à des pathologies aussi importantes que les arythmies cardiaques, l'épilepsie, l'hypertension, le diabète. Il a su tirer parti de l'intérêt de ces cibles, créant de nouveaux médicaments pour

lutter contre ces pathologies et lutter aussi contre l'ischémie cérébrale ou celle de la moelle épinière, contre le glaucome ou la douleur. En effet, Michel Lazdunski est allé souvent jusqu'aux outils diagnostiques et thérapeutiques. Il donne ainsi la preuve, si besoin était, du potentiel d'innovation et de transfert technologique que porte en elle une recherche fondamentale d'excellence.

Interdisciplinarité, mobilité entre laboratoires et Université, Michel a cumulé les atouts qui permettent à la recherche de se montrer créative. Cela n'a évidemment pas échappé à ses pairs, qui l'ont distingué par de nombreux prix, à commencer par le CNRS qui lui a attribué la distinction suprême, la Médaille d'Or. Michel a également reçu le prix de la Fondation Athéna-Institut de France, le Grand Prix de l'Académie des Sciences pour la recherche d'intérêt médical et le Neuroscience Award de la Fondation Bristol-Myers. Membre de l'Académie des Sciences, de l'Académie Royale de Belgique, de l'Academia Europea, Michel Lazdunski est sans conteste parmi les chercheurs les plus cités et consultés.

Tout en menant une carrière personnelle exemplaire et un parcours scientifique exceptionnel, Michel est aussi un homme de conscience, de responsabilité. Inlassablement, il a défendu la nécessité de donner des moyens à une recherche fondamentale de qualité. Exigeant pour lui-même et ses collaborateurs, fondamentalement ancré dans la compétition, Michel Lazdunski a su communiquer à ses élèves sa motivation. Leur offrant des débouchés, aussi bien dans le secteur académique que dans le monde de l'entreprise. Ils sont ainsi nombreux, dans le domaine des Neurosciences, à lui devoir leur persévérance dans les chemins qu'il a su leur montrer. Michel Lazdunski est l'une de ces grandes figures de proue qui ont orienté l'avenir de notre recherche et de notre médecine, et contribue magistralement au rayonnement des Neurosciences françaises. ■

rougon@ibdm.univ-mrs.fr

# Assemblée Générale du 17 mai 2004

L'Assemblée Générale de la *Société des Neurosciences* a eu lieu le lundi 17 mai 2004 à l'École Normale Supérieure à Paris, sous la présidence de Geneviève Rougon, en présence d'une quinzaine de membres. La séance comprenait de deux parties : le rapport moral de la Présidente de la *Société*, le rapport financier présenté par le Trésorier. La remise des prix de thèse 2003 a eu lieu à la fin de cette assemblée.

## I. RAPPORT MORAL

### I.1 Aspects administratifs

#### I.2 Bureau Jeunes Chercheurs

#### I.3 Activités

##### 1.3.1 Prix de thèse

##### 1.3.2 Colloques soutenus

##### 1.3.3 Semaine du Cerveau

##### 1.3.4 Partenariat avec la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC)

##### 1.3.5 Colloque biennal - Lille 2005

##### 1.3.6 Lecture Alfred Fessard 2005

##### 1.3.7 Colloque biennal - lieu 2007

#### I.4 Activité des clubs

#### I.5 Forum FENS 2004 - Lisbonne

I.6 Interventions de la *Société* dans le soutien de la recherche  
Relations avec les autres sociétés savantes

## II. RAPPORT FINANCIER

### II.1 Bilan financier au 31/12/2003

#### II.2 Capital

## I. RAPPORT MORAL par Geneviève Rougon

### I.1 Aspects administratifs

À ce jour, la *Société des Neurosciences* connaît une légère diminution du nombre de membres titulaires 2294 (comparé à 2564 au 31/12/2003). Ceci est clairement dû à la diminution du nombre d'étudiants inscrits (431 versus 577). La *Société des Neurosciences* demeure néanmoins la société la plus importante d'Europe par le nombre de ses effectifs. Les adhérents appartiennent à des établissements publics scientifiques et techniques (EPST) et aux universités. Certaines disciplines sont plus représentées que d'autres, ceci reflète les axes de recherche développés en France ainsi que l'évolution de la discipline. Ces informations sont disponibles sur le site Internet de la *Société* maintenant "rénové" à l'initiative de Dominique Poulain et de l'équipe informatique de la *Société* pour accroître encore sa convivialité.

### I.2 Bureau Jeunes chercheurs

Cette fonction était assurée jusqu'ici par Valérie Fénelon qui est maintenant notre Trésorière-adjointe. Je tiens à la remercier chaleureusement pour son dévouement et l'importante activité de communication qu'elle a assurée envers les jeunes ainsi que les informations rassemblées sur le site. Elle est maintenant remplacée par Olivier Caillard (CRI CNRS) qui a pris sa tâche à cœur puisqu'il a activement participé à l'évaluation des candidatures au prix de thèse et propose de nouveaux développements sur le site Web.

### I.3 Activités

#### 1.3.1 Prix de thèse

La *Société des Neurosciences* a attribué 4 prix de thèse 2002, de 1500 € chacun, soit un total de 6000 €, lors de l'Assemblée Générale qui s'est tenue en mai 2003 à Rouen. Les lauréats ont été Jean Chemin (CNRS UPR 1142, *Physiopathologie des canaux ioniques*, Montpellier), Étienne Formstecher (INSERM U.114, Collège de France, Paris), Cyril Monier (CNRS, IFR 2118, Institut Alfred Fessard, Gif-sur-Yvette) et Arnaud Sergé (CNRS UMR 5091, *Physiologie cellulaire de la synapse*, Bordeaux).

## Assemblée Générale (suite)

Je voudrais à cette occasion encourager encore plus de thésards à déposer leurs candidatures. Je sais : il y a peu d'élus, à quoi bon, me rétorquerez-vous ? Mais au-delà du prix, ceci est aussi un moyen de faire connaître vos travaux aux membres du jury. Pour citer un exemple personnel, j'ai repéré une thèse non primée mais dont la valeur fait que je serais heureuse de suivre le parcours de la candidate et éventuellement d'envisager son accueil dans mon laboratoire si la situation se présentait.

### 1.3.2 Colloques soutenus

En ce qui concerne les colloques soutenus en 2003, trois l'ont été pour un montant total de 4 200 euros. Il s'agit de :

- Jubilé de Madame Andrée Tixier-Vidal, organisé à Paris 21/03/2003, par A. Calas,
- Journée en l'honneur de Pierre Buser, organisé à Paris le 20/06/2003, par Jean Mariani,
- The Paradox of sleep : an unfinished story (en l'honneur de Michel Jouvet), organisé à Lyon du 3 au 4/09/2003, par P.H. Luppi.

La Société a apporté son soutien moral aux Journées GRAL, organisées à Marseille du 24 au 25/01/2003 par J.M. Verdier, son parrainage au :

- cours de perfectionnement en épileptologie organisé par A. Depaulis à Talmont Saint-Hilaire les 21-22/03/2003,
- les troubles bipolaires, un enjeu de santé publique, organisé par l'Association de recherche sur les troubles bipolaires représentée par M. Bourgeois, M. Leboyer et C. Gay, le 25/04/2003.
- symposium on New research trends in higher brain functions and their pharmacology : from molecular to cognitive levels qui sera organisé à Ajaccio du 22 au 24 octobre prochains par B. Roques.

### 1.3.3 Semaine du Cerveau

Je voudrais remercier ici Marie-Thérèse Bluet-Pajot qui, au sein du Conseil d'administration, a pris en charge avec beaucoup de dynamisme la tâche de coordination mais aussi d'encouragement et de conseils apportés aux organisateurs locaux. Je voudrais aussi remercier tous les membres de la Société qui participent activement dans leurs villes respectives, donnant de leur temps et de leur savoir à cette action de communication que je considère essentielle pour la Société. Je voudrais vous encourager à essayer de motiver autour de vous de nouvelles énergies, à susciter de nouvelles idées. Cette fonction de communication vers le public fait partie des missions du chercheur, elle est trop souvent négligée dans l'évaluation, je m'engage à faire tout pour qu'elle soit finalement prise en compte à sa juste mesure par nos instances.

### 1.3.4 Partenariat avec la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC)

Après discussions au Conseil d'Administration où d'une part, une diversité d'opinions a pu être confrontée et d'autre part, avec les représentants FRC nous avons signé une charte de partenariat avec cette association. Celle-ci est résiliable à la demande de l'une des parties. Elle inclut -un soutien de la FRC de 10 000 euros qui seront utilisés pour soutenir les actions de la semaine du Cerveau ainsi que -la représentation de la Société dans le conseil scientifique FRC qui évalue les demandes de contrat. Cette année, je crois que ce partenariat a très bien fonctionné avec des informations mutuelles et le respect des prérogatives et missions de chacun. Je propose donc de le poursuivre. Le nombre de contrats attribués par la FRC, basé sur leur originalité et qualité scientifique sans spécificité étroite de thème, s'est à nouveau accru et plusieurs membres de la Société en bénéficient.

### 1.3.5 Congrès biennal - Lille 2005

Nous préparons activement le 7<sup>e</sup> Colloque de la Société des Neurosciences. L'organisation de ce colloque est assurée par nos amis Lillois, JC Beauvillain et Alain Destée, avec beaucoup de dynamisme. Malgré les difficultés vécues par les chercheurs au moment de l'appel d'offre à symposiums nous avons eu un bon retour puisque 31 propositions ont été faites et vont être finalisées.

Un symposium est proposé à l'initiative de la FRC et consistera en la présentation de travaux soutenus par les contrats attribués. Un autre est à l'initiative de nos collègues neurologues. Nous espérons beaucoup que la perspective de se retrouver dans cette belle ville incitera la majorité d'entre nous à s'y rendre pour y développer des contacts fructueux et je pense surtout aux jeunes qui veulent acquérir une vision de l'activité en France, car oui, malgré toutes les vicissitudes rencontrées sur lesquelles je reviendrai, la recherche en Neurosciences en France est dynamique et diverse : il n'en est pour s'en convaincre, que de suivre la littérature, et oui, plus que jamais, il faut faire tous les efforts possibles pour assurer la relève dans la discipline. Ceci passe aussi par les encouragements et conseils que nous pourrions prodiguer à nos jeunes collègues devant leurs posters.

### 1.3.6 Lecture Alfred Fessard 2005

Le nombre de scientifiques français qui ont apporté des contributions novatrices aux Neurosciences et susceptibles d'être retenus est élevé, ce qui est réconfortant, mais a suscité des débats animés. C'est finalement le professeur Michel Le Moal qui a été proposé pour l'élan qu'il a su apporter aux Neurosciences cognitives et le

“pont” établi avec la psychiatrie. Sous réserve de son accord, sa présentation sera donnée au congrès de Lille.

### 1.3.7 Colloque biennal - lieu 2007

Deux candidatures, Grenoble et Montpellier, ont été présentées et plusieurs paramètres ont été examinés, un des buts étant d'assurer à ce colloque une fréquentation maximum et d'éviter à nos successeurs des déconvenues financières. Après un long débat, chaque proposition présentant ses mérites, le Conseil d'administration a finalement retenu Montpellier.

## 1.4 Activité des Clubs

Contrairement à ce que nous a écrit un membre éminent de la *Société* dans ce que je crois être un mouvement d'humeur, je ne vois aucun intérêt à ce qu'elle se scinde en société de sciences cognitives et intégrées versus une Société de Neurosciences plus moléculaire. En revanche, je pense que les clubs, qui, à ce jour, sont au nombre de 14, sont justement les structures dynamiques qui doivent répondre aux besoins spécifiques de contacts entre une communauté qui a ses questions spécifiques à débattre ou à la structuration d'une communauté sur un thème émergent. Il est dommage que la *Société* ne puisse pas à l'heure actuelle faire plus d'efforts financiers à l'égard de ces Clubs. Cependant tous les efforts seront faits pour faciliter la logistique de leurs rencontres que je souhaite nombreuses et fructueuses.

## 1.5 Forum FENS 2004 - Lisbonne

Là encore, malgré les difficultés budgétaires des laboratoires, nous observons une bonne participation française puisque nous notons à ce jour 538 français sur 4163 inscrits. Je dois signaler la forte implication de la *Société* au niveau de la logistique d'organisation et, à ce propos, remercier l'équipe de gestion Bordelaise et Dominique Poulain. En effet, au-delà de retombées financières pour la *Société*, ceci est un élément qui permet aussi à la *Société* de maintenir sa visibilité et crédibilité au niveau européen.

## 1.6 Interventions de la Société dans le soutien de la Recherche - Relations avec les autres sociétés savantes

En juillet 2003, la *Société* a été à l'initiative de la rédaction d'une lettre adressée au président de la République et co-signée par de nombreuses autres sociétés savantes pour l'alerter sur les difficultés et la crise qui s'annonçait suite aux gels des budgets et restrictions du nombre de postes. Je voudrais souligner la mobilisation massive des membres de la *Société des Neurosciences*, des directeurs de laboratoires aux étudiants, pour expliquer à nos concitoyens et faire comprendre au gouvernement

leurs difficultés et l'importance de leur mission et, à titre personnel, je les en félicite. Je crois que cette participation témoigne du dynamisme et du sens des responsabilités de notre large communauté qui veut être et sait se montrer solidaire des plus jeunes sur lesquels repose l'avenir de la recherche, mais qui sont aussi les plus directement atteints par le manque d'engagement et les restrictions opérées par le gouvernement. Il est maintenant temps de poursuivre ces actions, qui se sont soldées par des acquis ou signes prometteurs, par une réflexion constructive et ouverte qui devrait concourir à une nécessaire adaptation de notre organisation et une amélioration de nos financements. Une large discussion s'est engagée au sein des États Généraux et je vous incite vivement à y participer. Nous pourrions également débattre pour savoir s'il est opportun et surtout possible à la *Société* d'y apporter une contribution spécifique.

Je crois en revanche, que nous devrions renforcer nos liens avec d'autres sociétés via l'adhésion à l'Association REAUMUR, créée à l'initiative des Sociétés de Biologie du développement et de Biologie cellulaire : ceci faciliterait l'initiation d'actions communes, y compris dans l'établissement de l'interdisciplinarité.

## Quelques pistes et propositions d'actions concrètes de la Société

La communication est devenue l'un des éléments incontournables de la pérennité de l'action, y compris scientifique. Deux des missions de la *Société* sont de concourir à l'information du public et participer activement à l'enseignement des Neurosciences. Enfin, nous voudrions évoquer la question de la visibilité des Neurosciences dans le cadre des filières LMD. Cette réforme, concourant à une homogénéisation de l'espace européen, est une chance pour le développement de curriculums originaux et ouverts. Malheureusement, dans sa mise en application, nous pouvons craindre que les Neurosciences n'apparaissent trop souvent que comme des options. La *Société* peut jouer un rôle déterminant dans la clarification des cursus, et dans la visibilité de la discipline. Pour cela, le site Web de la *Société* doit constituer un outil permettant aux étudiants d'identifier les moyens garantissant une formation optimale en Neurosciences. Pour cela, l'aide du Bureau Jeunes Chercheurs peut être déterminante.

Un des investissements de la *Société* doit concerner un lobbying auprès des instances de Bruxelles et une participation à la préparation du 7<sup>e</sup> PCRDT sur lequel des discussions sont déjà initiées.

**Vote : le rapport moral soumis à l'Assemblée, est approuvé à l'unanimité**

## Assemblée Générale (suite)

## II. RAPPORT FINANCIER par Jean-Antoine Girault

## II.1 Bilan financier (en euros) au 31/12/2003

RECETTES	210 044
• Cotisations	109 820
• Subventions privées diverses	82 127
• Étiquettes	1 140
• Résultat financier	16 957
CHARGES	218 212
<b>Charges de fonctionnement</b>	<b>164 909</b>
• Personnel	
Rémunérations	72 603
Charges sociales	29 205
• Appels à cotisations - prélèvement	3 464
• Cabinet comptable	2 242
• Maintenance informatique	1 166
• Assurance	354
• Papeterie - timbrage - téléphone	5 132
• Frais de déplacement	6 733
• Dotations aux amortissements, créances	3 246
• Frais financiers	1 513
• Provision perte créance	39 251
<b>Activités de la Société</b>	<b>53 303</b>
• Publications	
Annuaire	17 054
Lettres des Neurosciences	7 233
Médecine Science	5 912
• Colloque FENS 2004	556
• Aide aux colloques et Semaine du Cerveau	10 691
• Adhésion association (FENS)	5 857
• Prix de thèse	6 000
RÉSULTAT	- 8 168

Le bilan financier de la Société au 31 décembre 2003 était en légère amélioration par rapport à la situation de l'année dernière, puisque les recettes ont légèrement augmenté (+ 12 916) alors que les charges ont un peu diminué (- 7 280). Malgré cela, nous restons avec un solde négatif (- 8168), toutefois beaucoup moins important que l'année dernière (-75 113).

Plusieurs points méritent des commentaires.

Tout d'abord, il faut rappeler que la situation difficile des deux dernières années était liée en grande partie aux mauvaises performances boursières. Nous pouvons espérer que l'amélioration actuelle de la bourse se poursuivra et donnera une marge de manœuvre plus grande à la Société. De façon à éviter

les à-coups du marché financier et comme cela avait été décidé lors des réunions précédentes, nous avons commencé à transférer nos fonds sur des placements plus stables. Bien entendu, ceci ne peut se faire qu'au fur et à mesure de la remontée du marché de façon à ne pas réaliser les pertes en vendant prématurément.

Une autre difficulté financière a été le Colloque de Rouen qui a beaucoup souffert d'un concours de circonstances défavorables (diminution des crédits des laboratoires, puis grève des transports...) conduisant à un nombre de participants plus faible que prévu. Toutes les subventions attendues n'ont pas encore été versées.

Par ailleurs, les recettes régulières provenant des cotisations sont à peu près stables.

Des efforts importants de diminution des dépenses ont été effectués, dont les effets sont réels en 2003 et devraient se poursuivre en 2004. Il y a des économies dont on peut se réjouir correspondant à des diminutions de coûts inutiles comme le remplacement des annuaires papier par une version électronique. *A contrario*, on peut espérer que les diminutions des activités de la Société qui ont dû être effectuées en 2003 et début 2004 ne seront que transitoires. Pour conclure, je crois que tous les efforts possibles d'amélioration des coûts de fonctionnement ont été faits et que pour renforcer notre Société, d'un point de vue scientifique mais aussi financier, il faut encourager nos membres à faire connaître la Société auprès des neuroscientifiques français et les encourager à s'inscrire. Il faut aussi renforcer nos partenariats et tout faire pour que les colloques bisannuels soient des réussites.

## II.2 Capital

Capital au :

31/12/2002 : 273 987 €

31/12/2003 : 216 719 €

**Vote : le rapport financier, soumis au vote de l'assemblée, est approuvé à l'unanimité.**

*L'Assemblée Générale est levée à 16 heures*

# Decoder et interfacer le cerveau : des assemblées neuronales aux Cyborgs

par Yves Frégnac

Conférence 2003 Ladislav Tauc en Neurobiologie

Une question d'actualité est de savoir si le niveau de connaissance et les technologies d'exploration cérébrale en recherche animale et clinique sont suffisants, non seulement pour appréhender la dynamique des processus centraux de la perception et de l'action, mais aussi pour interagir en temps réel avec les fonctions cognitives supérieures. La communication entre dispositifs artificiels (capteurs sensoriels, membres artificiels) et le cerveau vivant peut être utilisée pour palier les déficits de nos systèmes moteurs et sensoriels : par exemple, pour aider les aveugles à se déplacer dans un environnement inconnu, pour mouvoir des patients handicapés ou pour communiquer avec des patients souffrant du "locked-in" syndrome. Une première étape à franchir est de comprendre les différents codes utilisés par le cerveau pour représenter l'information sensorielle et élaborer des commandes d'actions dans notre environnement. Une deuxième étape est d'évaluer l'activité de larges assemblées neuronales en utilisant les techniques d'imagerie et les outils computationnels appropriés. Seulement alors pourra-t-on espérer maîtriser les "neuro-prothèses".

La conférence TAUC 2003 en Neurobiologie, qui s'est tenue à Gif-sur-Yvette les 4 et 5 décembre 2003, a rassemblé des spécialistes internationaux issus de différentes disciplines, allant des neurosciences cellulaires *in vivo* à l'imagerie cérébrale, et des sciences de l'ingénieur

jusqu'aux neurosciences computationnelles. Cette conférence a offert une occasion unique à un public interdisciplinaire (300 personnes) de discuter du futur des technologies hybrides avancées et de leur impact, aussi bien au niveau des applications en médecine humaine qu'au niveau de la compréhension fondamentale des fonctions cérébrales. Elle a également fait apparaître un problème important aussi bien sur le plan de la connaissance que de l'éthique : un processus de réorganisation corticale des cartes sensorielles et motrices pourrait être le prix à payer quand le sujet utilise de façon opérante un codage vectoriel de son activité corticale. Il est probable que l'apprentissage du contrôle d'artefacts par l'activité cérébrale (mouvement d'un curseur sur un écran en direction d'une cible prédésignée, ou mouvement d'un bras robotique pour délivrer une auto-récompense) induit au niveau cortical une représentation propre de l'objet virtuel qui s'insère dans la cartographie naturelle des membres utilisés pour la même fonction.

On peut s'attendre à ce que la procédure d'entraînement revienne à greffer à l'homoncule de Penfield un bras virtuel dont la représentation corticale s'établira au détriment des membres naturels soudain moins utilisés pendant l'interaction cerveau-machine. ■

Yves.Fregnac@iaf.cnrs-gif.fr  
http://unic.cnrs-gif.fr



## Prix de thèse de la Société des Neurosciences

La Société des Neurosciences attribuera en 2005 des prix de thèse, d'un montant de 1500 euros chacun, destinés à récompenser un travail de doctorat en neurosciences

Date limite de dépôt des dossiers : 15 janvier 2005

.....

L'espace Jeunes Chercheurs du site web de la Société des Neurosciences est en rénovation.

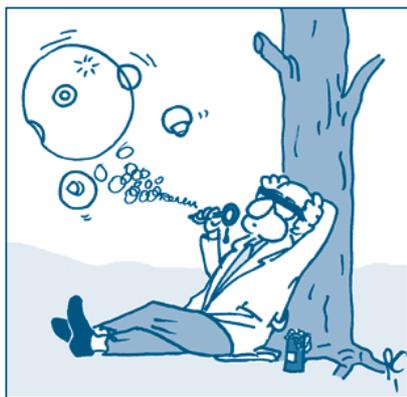
Des informations concernant l'enseignement des neurosciences en France sont d'ores et déjà disponibles.

Les introductions de thèse pourront bientôt être insérées et permettront ainsi une diffusion simple et rapide de ces revues qui sont le plus souvent d'excellente qualité.

À suivre sur [www.neurosciences.asso.fr](http://www.neurosciences.asso.fr)

Contact :  
**Olivier Caillard**  
INSERM U641,  
IFR Jean-Roche, Marseille  
caillard.o@  
jean-roche.univ-mrs.fr

www.neurosciences.asso.fr



Contact :

**François Darchen**  
 CNRS UPR 1929  
 Institut de Biologie  
 Physico-Chimique  
 13, rue Pierre et Marie Curie  
 75005 Paris  
 Tél : 01 58 41 50 85  
 Francois.Darchen@ibpc.fr  
<http://exoendo.u-strasbg.fr>

.....

*Suite à notre récent dossier consacré à l'anxiété, (Lettre des Neurosciences n° 26), nous vous signalons la parution du dernier ouvrage du Dr. Christophe André "Psychologie de la peur. Craintes, angoisses et phobies" paru aux éditions Odile Jacob.*

*Basé sur les témoignages de patients souffrant d'anxiété et de phobies, le livre de Christophe André revient sur les comportements et processus mentaux qui génèrent et auto-alimentent nos angoisses, et illustre les étapes d'une approche thérapeutique comportementale et cognitive du trouble anxieux.*  
 ISBN 2-7381-1425-3, 09-2004, 145 x 220, 368 pages.  
 (21.9 €).

## Club Exocytose-Endocytose

Le Club Exocytose-Endocytose vient de fêter son 7<sup>e</sup> anniversaire. De sa naissance, en 1997, dans les terres fertiles de la Société des Neurosciences, le Club (qui ne s'appelait alors que Club Exocytose) a conservé une forte affinité pour la neurotransmission. En grandissant et en explorant les confins de la neurobiologie et de la biologie cellulaire, le Club s'est ouvert à d'autres aspects du trafic membranaire. La conséquence majeure en fut le contact -puis la fusion- avec le Club Endocytose, en 2002. Malgré les maux de tête de certains lorsque les débats portent sur les aspects les plus pointus de l'étude électrophysiologique de la transmission synaptique par "l'analyse de bruit" (analyse des fluctuations d'amplitude) et en dépit de la perplexité affichée par d'autres devant la complexité des voies de recyclage, cette fusion qui n'aurait pu être qu'un "kiss and run", s'est traduite dans les faits par une fusion complète.

Un rapprochement en appelle un autre : le Club Exocytose-Endocytose a rejoint la Fédération Réaumur (<http://exoendo.u-strasbg.fr/pages/federation.html>) qui regroupe plusieurs sociétés en relation avec les sciences du vivant.

Le Club facilite les échanges d'informations (colloques, offres d'emploi, échanges de réactifs...). L'objectif principal, bien sûr, est de favoriser les rencontres entre

membres. Chaque année, le Club organise plusieurs réunions de courte durée à Paris (héritage du club endocytose) et un colloque national (tradition du club exocytose). Le dernier en date (mai 2004) a réuni 150 personnes au Carré des Sciences à Paris (actes disponibles sur le site du club). Au menu : exocytose (des neurones aux lymphocytes, en passant par les astrocytes) et endocytose, bien sûr, mais aussi trafic des récepteurs, exosomes... Traditionnellement, le programme est constitué à partir des contributions des membres et de quelques suppléments laissés aux bons soins des organisateurs. Cette année, nous avons demandé à Félix Rey et Yves Gaudin (CNRS, Gif sur Yvette) de présenter leurs travaux sur les protéines d'enveloppe virale et la fusion membranaire, à Nils Brose (Max Planck Institute, Göttingen) de parler du rôle des protéines Munc13 et complexines dans l'exocytose des vésicules synaptiques et à Patricia Bassereau (Institut Curie, Paris) de nous faire partager son point de vue de physicienne sur la formation de tubules lipidiques.

Le prochain colloque aura lieu sur la presqu'île de Giens... du 16 au 18 juin 2005 (informations sur le site du club). Une occasion à ne pas manquer pour tous les amateurs de voyages et de transport... membranaire ! ■

Francois.Darchen@ibpc.fr

# Le Club de la barrière hémato-encéphalique

**B**ien que la découverte de la barrière Hémato-Encéphalique remonte à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, celle-ci demeure l'objet d'une recherche soutenue, en particulier en France où plusieurs équipes de renommée internationale se consacrent à son étude. L'intérêt que suscite ce thème de recherche s'explique bien entendu par la curiosité scientifique qui anime tout chercheur mais également par les développements pharmacologiques que sous-tend l'accroissement des connaissances dans ce domaine.

Créé en 1991 par le Docteur Jeanne-Marie Lefauconnier et le Professeur François Lasbennes, le club de la Barrière Hémato-Encéphalique (Club BHE) a su au fil des années, créer un véritable réseau entre les spécialistes de la barrière. Il a permis d'entretenir des échanges soutenus entre les différents partenaires et d'attirer plusieurs chercheurs qui, à une étape ou à une autre de leurs travaux, se sont trouvés confrontés au concept de la Barrière Hémato-Encéphalique. Ces derniers ont trouvé au cours de nos réunions, des spécialistes attentifs à leurs interrogations et disposés à leur donner les informations et/ou les conseils qu'ils recherchaient. Plusieurs contacts se sont soldés par des collaborations de plus ou moins longue durée, selon des circonstances.

Les membres se réunissent régulièrement pour présenter leurs travaux et accueillir toute personne non spécialiste souhaitant discuter des implications de la Barrière Hémato-Encéphalique en relation avec sa recherche.

Aujourd'hui, le Club est toujours présidé par le Professeur

François Lasbennes (CNRS, UMR 75019, Strasbourg), accompagné par le Docteur Françoise Roux (INSERM U26, Paris). Ne reposant sur aucune structure administrative et dépourvu de budget, ce Club dépend de la bonne volonté de ses membres et de leur disponibilité. La dernière réunion qui s'est déroulée en mai 2004 a confirmé leur intérêt pour le Club BHE qui, selon eux, contribue à l'épanouissement de ce thème en France et constitue une plate-forme de communication avec l'ensemble du monde de la recherche. Le site web (<http://membres.lycos.fr/clubbhe>) créé par le Docteur Michel Disserbo (Centre de Recherches Emile Pardé, La Tronche) permet au Club d'assurer avec plus d'efficacité la mission qu'il s'est fixée. La page d'accueil donne accès à différents chapitres : annuaire des membres du Club, cours sur la BHE, informations sur les manifestations scientifiques, liens divers.

Dans un souci d'ouverture, nous avons décidé de rechercher les possibilités de réunions communes avec d'autres clubs ou sociétés savantes. Nous souhaitons par cette pratique, faire connaître l'avancée des connaissances dans notre domaine scientifique et nous mettre à l'écoute de collègues dont le thème de travail se recoupe avec le nôtre. La prochaine réunion se déroulera dans cet esprit puisque la Société de Circulation et Métabolisme du Cerveau a accepté de prévoir une réunion qui aura lieu le 10 décembre sur le thème de la Barrière Hémato-Encéphalique. De plus amples informations seront communiquées au cours du mois de septembre. Bien entendu, la société des Neurosciences est l'interlocuteur privilégié pour notre Club. ■



Contact :

**François Lasbennes**

Lab. de Neurophysiologie  
Cellulaire et Intégrée  
Univ. Louis Pasteur, I.P.C.B.  
21, rue René Descartes  
67084 Strasbourg cedex  
Tél. : 03 90 24 14 57  
Fax : 03 88 61 33 47  
lasbenne  
@neurochem.u-strasbg.fr  
<http://membres.lycos.fr/clubbhe>

.....

## ERRATUM

*Dans le n°26 de la Lettre des Neurosciences, page 11, le nom d'un des auteurs de la section "Neurosciences et Pathologie" pour le chapitre "Stimulation cérébrale profonde et épilepsies" a été effacé lors de la mise en page. Les auteurs de cette contribution sont Colin Deransart, Philippe Kahane et Antoine Depaulis.*

*L'adresse email de Philippe Kahane est : [philippe.kahane@ujf-grenoble.fr](mailto:philippe.kahane@ujf-grenoble.fr)*

Novembre 2004

**La Lettre des Neurosciences est éditée  
par la Société des Neurosciences**

Secrétariat, case 67, Université Victor Segalen Bordeaux 2  
146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex

► Téléphone : 05 57 57 37 40

► Télécopie : 05 57 57 37 50

► Messagerie : Soc.Neurosciences@bordeaux.inserm.fr

► Internet : www.neurosciences.asso.fr

**Directeur de la publication** *Luc Buée*  
INSERM U.422  
**Rédacteur en Chef** *Bât. INSERM - Cité Hospitalière*  
*Bât. Gérard Biserte,*  
*1 Place de Verdun*  
*59045 Lille Cedex*  
► Télécopie : 03 20 62 20 79  
► Mèl : buee@lille.inserm.fr

**Fabrication** *I. Conjat, J.-M. Israel, J.-F. Renaudon*

**Concept maquette** *Mazarine communication*

**Impression** *Univ. Victor Segalen Bordeaux 2*

**Comité de rédaction** *D. Bagnard (Strasbourg),*  
*J.-G. Barbara (Paris),*  
*J. Brocard (Grenoble),*  
*B. Chamak (Paris),*  
*F. Coussen (Bordeaux),*  
*P. Damier (Nantes),*  
*P. Derkinderen (Nantes),*  
*A. Didier (Lyon), T. Galli (Paris),*  
*T. Jay (Orsay), J.C. Poncer (Paris),*  
*L. Prézeau (Montpellier),*  
*P. Taubenblatt (Gif sur Yvette),*  
*J. Trouslard (Strasbourg),*  
*L. Venance (Paris).*

**Ont participé à ce numéro** *P. Amouyel, Y. Ben-Ari,*  
*M.-T. Bluet Pajot, J. Bockaert,*  
*A. Chédotal, F. Darchen,*  
*I. Dusart, J.-C. Norreel, J.-P. Pin,*  
*G. Rougon, J.-A. Girault,*  
*F. Lasbennes.*

**Dessins** *P. Ciofi*  
*philippe.ciofi@bordeaux.inserm.fr*

**Rappel** *Dates limites pour nous adresser*  
*vos textes et annonces :*  
*le 28 février pour le numéro de*  
*printemps, et le 1<sup>er</sup> octobre pour*  
*le numéro d'hiver.*

**Photographie de couverture :**

*Neurone à GnRH et astrocytes hypothalamiques*  
*(culture primaire d'aire pré-optique provenant de souris transgéniques*  
*GnRH-GFP avec marquage GFAP,*  
*par X. d'Anglemont de Tassigny et V. Prévot, INSERM U.422)*