

Sommaire

Éditorial	p. 2
Histoire des Neurosciences	p. 3
• Les étranglements annulaires de Louis Ranvier (1871)	
Neurosciences et Pathologie	p. 6
• Le Professeur Dominique Dormont et son rôle dans la "saga prions"	
Dossier	p. 9
• Imagerie cérébrale	
Tribune libre	p. 16
• Alain Prochiantz Les variations Darwin	
Comptes rendus colloques	p. 18
Clubs	p. 19

Éditorial

par Luc Buée



Le 7^e Colloque de la *Société des Neurosciences* est là : vous avez choisi de venir ou de ne pas venir à Lille. Cette rencontre des chercheurs en neurosciences de l'Hexagone suscite tous les deux ans les mêmes débats sur les thématiques abordées, le prix du colloque, voire l'intérêt d'une telle manifestation. Je ne vais pas entrer dans la polémique, mais ce colloque est d'abord un moyen de faire vivre la *Société*. Il n'est pas parfait et il peut certainement évoluer. La France n'a pas une masse critique comparable à celle des États-Unis et sa *Society for Neuroscience*. Il nous faut peut-être une meilleure visibilité avec des exposés en anglais, ce qui nous ouvrirait sans doute un peu plus vers l'Europe. Un premier pas a été réalisé cette année. Il est également possible d'imaginer pour un colloque donné de grandes orientations thématiques correspondant à différentes disciplines : ceci permettrait de mobiliser tous les chercheurs d'une même thématique pour un colloque. Pour vivre, la *Société* a besoin de ses membres et de leurs propositions. Les critiques sont faciles, mais il faut apporter des solutions. Par exemple, vous qui nous lisez tous les 6 mois, ne réagissez jamais à nos interrogations. Autre exemple, tous les deux ans, la *Société* demande à ses 2000 membres de proposer des représentants de chaque discipline. En moyenne, 150 propositions arrivent, soit un taux de réponse inférieur à 8 %. La communauté des neurosciences est-elle paralysée ? Si vous croyez en la plasticité, il est encore temps de réagir avant d'engager un processus de mort sociétariaire programmée ! L'intérêt individuel du chercheur en neurosciences ne permettra pas de faire progresser les Neurosciences en France. La *Société des Neurosciences* avec plus de 2000 membres représente un poids considérable dans les décisions sur l'avenir de la recherche en France. Le Colloque de la

Société est une vitrine pour la communauté scientifique, mais aussi pour ceux qui nous financent qu'il ne faut surtout pas négliger. Il faut donc que chacun d'entre nous apporte sa contribution et s'implique dans la *Société*.

Concernant ce numéro de la *Lettre*, nous continuons la rubrique *Histoire des Neurosciences*. Après l'Institut Marey, Jean-Gaël Barbara nous raconte l'histoire de Louis Ranvier (celui des nœuds). Nous avons également voulu rendre un hommage à un homme qui a marqué la recherche sur les agents transmissibles non conventionnels, le Professeur Dominique Dormont. Je vous renvoie donc à une section *Neurosciences et Pathologie* un peu différente de celle que vous connaissez. Notre *Dossier* s'est intéressé à l'imagerie cérébrale et à son apport dans les neurosciences, au travers d'un entretien avec Jean-Luc Martinot, psychiatre et pédopsychiatre, et d'un exposé de Sylvie Tordjman, pédopsychiatre. Ensuite, après les pensées des calamars, les rapports homme/animal/nutrition, Thierry Galli s'est entretenu avec Alain Prochiantz à propos de son dernier spectacle, toujours mis en scène par Jean-François Peyret, *Les variations Darwin*. Enfin, dans la vie de la *Société*, deux nouveaux clubs sont présentés : Le *Club EpilepsieS* et le *Club Ganglions de la Base* et il faut également noter l'hommage rendu à Marie-Jo Besson en juin dernier.

Ce numéro est un peu plus court que les derniers mais je suis certain que vos réactions à cet éditorial alimenteront le prochain numéro. En attendant de vous lire, bon congrès, bonnes réflexions et bonnes vacances... ■

buee@lille.inserm.fr

Les étranglements annulaires de Louis Ranvier (1871)

par Jean-Gaël Barbara



Fibres nerveuses marquées à l'Osmium Louis Ranvier (1835-1922)

Si les étranglements des gaines de myéline ne portaient pas son nom, Louis Ranvier, disciple de Claude Bernard, professeur au Collège de France, et surtout histologiste de passion au service de la physiologie, ne susciterait chez la majorité d'entre nous plus aucun souvenir. En parcourant cette carrière, du laboratoire privé de la rue Christine à Paris à la chaire du Collège, la description en 1871 des constriction annulaires des fibres nerveuses n'est plus seulement un détail anatomique, mais une observation capitale pour servir un programme histologique tourné vers la physiologie bernardienne. L'anatomie microscopique engendre chez Ranvier l'histophysiologiste, une approche dont relèvent encore les recherches actuelles sur les nœuds de Ranvier et la conduction saltatoire.

Lorsque Louis Ranvier réalise à Lyon, dans les années 1850, ses études de médecine, l'intérêt pour le microscope se développe dans les Facultés et Universités françaises. Une fois reçu au concours d'internat de Paris, Ranvier et son ami Victor-André Cornil fréquentent la Société Anatomique et fondent un laboratoire privé dans le 6^e arrondissement, dont les travaux de microscopie donnent lieu au célèbre Manuel d'histologie pathologique de 1869. La qualité de Ranvier et les liens qui unissent sa famille à Claude Bernard lui assurent une ascension rapide. Préparateur au Collège de France en 1867, directeur d'un laboratoire d'histologie relevant de la chaire de Cl. Bernard, Ranvier est nommé en 1875, à l'âge de trente-neuf ans, professeur au Collège de France à une chaire d'Anatomie Générale. Si la physiologie bernardienne place l'anatomie et l'histologie au second plan, elle l'associe étroitement à son projet : "M. Ranvier va nous expliquer cela !" s'écriait Claude Bernard.

Les recherches de Ranvier avant 1871 sont marquées par les styles des grands maîtres développés dans les célèbres ouvrages, notamment les Leçons de physiologie expérimentale de Cl. Bernard (1854-58) et la Pathologie

cellulaire de Rudolph Virchow (1859), au sein de discussions souvent vives au sujet de la théorie cellulaire et des liens entre anatomie et physiologie. Sur la nature cellulaire des éléments des cavités osseuses, Ranvier finit par s'opposer au chef de file des anatomistes français, Charles Robin, qu'il remplacera après son décès à l'Académie des Sciences, en adoptant la vue cellulaire de Virchow, par une démonstration originale d'une coloration au carmin des noyaux, dans des coupes minces d'os durcis à l'acide chromique. Si Bernard soutient à la fois ces recherches et la théorie cellulaire, il fait également participer Ranvier aux expériences de physiologie, dont les travaux personnels aboutissent à un mémoire polémique sur la production de l'œdème, présenté et soutenu par le maître à l'Académie des Sciences. Mais Ranvier, choqué par la vivisection, gardera un souvenir douloureux des animaux laissés vivants qu'il devait sacrifier et se consacre entièrement à la microscopie.

En 1871, Ranvier utilise encore son logement de fonction au Collège pour ses expériences d'histologie. Car il ne s'agit plus pour lui de parfaire seulement une technique, ou de voir les structures décrites des traités, mais de créer de nouveaux procédés pour visualiser l'invisible afin de répondre à des questions d'ordre physiologique. Le nerf sciatique de Grenouille traité vivant à l'acide osmique et dissocié montre des étranglements visibles, figurés dans les travaux antérieurs, mais décrits pour la première fois par Ranvier. D'après son biographe Jules Jolly, Ranvier avait lui-même dessiné ces curieuses constriction sans en saisir d'emblée la portée, avant leur description rigoureuse. Mais pour Ranvier, l'histologie ne doit pas se perdre dans la minutie des procédés techniques de l'école allemande ; elle doit aller au plus simple et céder le pas à l'observation méditée, sans perdre de vue la fonction des structures révélées. Dans le cercle de Bernard, la question des étranglements relève de la nutrition des éléments nerveux, le "simple détail" devient fait d'intérêt. Dans l'expérience précédemment

Les étranglements annulaires de Louis Ranvier (suite)

décrite, la pénétration du carmin dans les cavités osseuses était un simple progrès technique au service d'une question actuelle. Mais dans la nouvelle perspective physiologique, la pénétration progressive du picrocarminate par les étranglements nerveux révèle plus qu'une structure, une zone membranaire d'échange nécessaire à la nutrition de la fibre nerveuse. En accord avec ses contemporains, il faut rendre hommage à Ranvier non seulement pour avoir décrit la structure intime des gaines de myéline, mais pour en avoir saisi aussi l'importance physiologique.

Les observations de Ranvier avaient été communiquées à l'Académie des Sciences comme une contribution à l'histologie et à la physiologie des nerfs périphériques. Du côté de l'histologie, Ranvier multiplie les observations, les espèces animales ; il est finalement en mesure d'attaquer une nouvelle fois Robin, en précisant une terminologie jugée fautive au sujet des gaines nerveuses. Du côté de la physiologie, Ranvier s'attelle avec ardeur aux études de dégénérescence et régénération des nerfs après section, qui lui valent l'estime de Ramón y Cajal qui se consacre au sujet, après obtention de son Prix Nobel en 1906. Lorsque l'histologiste de Madrid publie en 1913-1914, *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso*, l'œuvre de Ranvier apparaît en bonne place, avec le recul de plus de quarante années, empreinte de rigueur, sans parti pris aveugle, au sein de polémiques entre histologistes et physiologistes. Ces études sont pour Ranvier l'occasion de créer un style de recherche propre, associant aux questions physiologiques une rigueur histologique permettant l'établissement d'une nouvelle terminologie et de normes précises. Le segment interannulaire de la fibre est muni d'une gaine formée par une cellule de Schwann unique, à un seul noyau. Au cours de la dégénérescence, le protoplasme de cette cellule grossit, se remplit de granulations graisseuses et multiplie ses noyaux. L'attention portée par Ranvier à la cellule de Schwann, ses dimensions, son noyau, ouvre de nouvelles perspectives à la physiologie. Lors de la régénération, des fibres nouvelles apparaissent du côté central, qui s'étendent du côté périphérique. L'histologie des gaines nerveuses indique par ses normes les fibres lésées, les fibres néoformées. Ces recherches assurent ainsi un fondement à la méthode de dégénérescence antérograde des fibres mise au point par Augustus Waller, utilisée pour décrire leur trajet. Dans leur ensemble, ces travaux de Ranvier contribuent à éclaircir le débat confus des régénérations de fibres nerveuses après lésion qui ne sera définitivement réglé que bien des décennies plus tard.

Au cours des années 1870, Ranvier poursuit ses observations sur les tissus osseux et conjonctif, démarre ses recherches sur l'histologie des muscles en lien avec la

contraction musculaire. Mais il développe surtout son programme de recherche autour de l'histologie des fibres nerveuses. Les polémiques au sujet des cellules nerveuses allant bon train, Ranvier poursuit son projet, parvenant à répondre aux débats d'ensemble. L'un d'eux concerne la morphologie des neurones sensitifs des ganglions spinaux, en liaison à leur fonction. Robin avait cru résoudre la question en découvrant chez les poissons des neurones sensitifs bipolaires, recevant le message sensoriel d'un côté, l'émettant de l'autre. Mais chez les mammifères, les cellules unipolaires prépondérantes posaient un véritable problème. Le célèbre histologiste allemand Albert von Kölliker dissociant manuellement des ganglions spinaux avait accepté l'idée d'un prolongement fin et unique - le prolongement décrit par Otto Deiters, c'est-à-dire l'axone - mais la question du trajet de l'influx à travers les cellules nerveuses des ganglions restait alors en suspens.

En 1875, Bernard s'apprête à obtenir pour Ranvier une chaire au Collège. Ranvier vient de comprendre le paradoxe des cellules nerveuses unipolaires des ganglions spinaux. Tout se passe au niveau d'un étrange étranglement annulaire : "dans cet étranglement, qui est commun à trois segments internannulaires, la soudure est complète entre les deux tubes nerveux, qui présentent dans leurs rapports une disposition en T". Ranvier a découvert les conditions propices pour observer une fibre, de son corps cellulaire jusqu'à sa bifurcation. Il croit pouvoir modifier l'idée que les physiologistes se font des ganglions ; le neurone ganglionnaire n'est pas seulement une cellule qui reçoit ou émet un message par une fibre unique. Ce neurone pourrait recevoir un message par une branche axonale, l'émettre par une autre. Cette conception n'est pas précisément formulée par Ranvier qui, prudent, sait reconnaître les limites de la méthode anatomique. Mais elle anticipe celles de Ramón y Cajal sur la polarisation dynamique du neurone des années 1890. L'élucidation de la structure en T de l'axone des neurones sensitifs constitue une autre "découverte" attribuée sans conteste à Ranvier.

À l'autre bout du neurone sensitif, une autre question se dessine. La fibre sensitive s'épanouit-elle en un réseau diffus dans le muscle ou l'organe du tact, ou bien livre-t-elle une ou plusieurs extrémités libres ? Une avancée technique, une observation nouvelle ; Ranvier affine la méthode de marquage à l'or, se concentre sur des structures simples, les corpuscules du tact de la langue du canard ou le muscle lisse, et révèle sa nouvelle conviction. Suivant les fibres à l'œil, attentif à leur morphologie intime, il se convainc que la fibre, se divisant ou non en un petit réseau, distribue ses fibrilles terminales libres ; elles s'entourent de cellules spéciales qui leur transmettent

“de l'électricité, de la chaleur ou une substance chimique irritante pour les nerfs [...]”. On peut reconnaître ici à Ranvier ce pragmatisme qui le place bien souvent du bon côté dans les polémiques du moment.

Ces exemples choisis des travaux de Ranvier suffisent à illustrer sa méthode, son style, ses succès et l'importance d'une œuvre généralement oubliée par l'*Histoire des Neurosciences*. Il n'est pas pardonné à Ranvier, au climax de sa notoriété, d'avoir dénigré la réaction noire de Golgi, auprès des innombrables lecteurs de son *Traité technique d'histologie* de 1875. Il est néanmoins possible que la méthode de Golgi ait été enseignée à Luis Simarro Lacabra dans le laboratoire de Ranvier, avant que ce visiteur espagnol n'en fasse de célèbres démonstrations à Madrid, auprès notamment de Ramón y Cajal. Si la figure de Ranvier est souvent négligée, la tradition française d'histologie la respecte. Ses élèves et collaborateurs furent Mallasez, Henneguy, Babinski, Jolly qui obtint une chaire d'histophysiologie au Collège en 1925, Balbiani avec qui Ranvier créa les Archives d'Anatomie Microscopique en 1897, premier journal français d'études microscopiques. La chaire de Ranvier revint en 1912 à Jean Nageotte, dont les travaux influencèrent les débuts scientifiques de René Couteaux. Mais ce sont les dissections moléculaires des régions nodales, paranodales et juxtapanodales des “nœuds de Ranvier” qui ravivent surtout son nom dans la science d'aujourd'hui. ■

Bibliographie

Quelques travaux de Ranvier sont accessibles en ligne sur le site de la Bibliothèque Nationale de France (<http://gallica.bnf.fr>) : *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* 73 : 1168-1171, 75 : 1129-1132, 75 : 1831-1835, 76 : 491-495, 81 : 1274-1278. Sur les recherches actuelles sur les nœuds de Ranvier, voir *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4, 968-980.

jean-gael.barbara@snv.jussieu.fr

Appel pour la constitution d'un fonds d'archives en Histoire des Neurosciences

Vous disposez de documents anciens personnels ou émanant de Sociétés, publications, lettres, manuscrits, photographies, enregistrements ou lames histologiques relatifs à un fait marquant des Neurosciences. Il existe des moyens pour déposer ces fonds aux Archives Nationales (Paris) ou d'en laisser la responsabilité à des historiens.

Pour plus de renseignements, contacter J.G. Barbara, CNRS, UMR 7102, UPMC, Case 16, 7 quai Saint-Bernard, 75005 Paris, Jean-Gael.Barbara@snv.jussieu.fr

8^e Congrès International
de Biologie psychiatrique
Vienne, Autriche
28 juin - 3 juillet 2005
www.wfsbp-vienna2005.com



8^e Réunion Francophone sur la Maladie d'Alzheimer

Saint Etienne, 22 - 25 Novembre 2005
www.ams.fr



Le Professeur Dominique Dormont et son rôle dans la "saga prions"

par Véronique Perrier

Le décès du Pr. Dominique Dormont le 16 novembre 2003 a brutalement privé la communauté scientifique des encéphalopathies spongiformes transmissibles (ESTs) de l'un de ses plus éminents experts, internationalement reconnu et très apprécié pour la qualité de ses travaux scientifiques mais aussi pour ses qualités humaines. Médecin chef au service de santé des armées et professeur à l'École Pratique des Hautes Etudes, le Pr. Dormont, décédé à l'âge de 54 ans, a joué un rôle majeur dans la gestion des risques sanitaires liés à la contamination par l'hormone de croissance et à la maladie de la vache folle. En revenant sur les principaux événements de la "saga prions" qui s'est déroulée en Europe, nous verrons combien le Pr. Dormont a contribué à la mise en place de nouvelles recommandations sanitaires pour prévenir la transmission de l'agent responsable de la maladie de la vache folle à l'homme.

Les premières recherches de Dominique Dormont : des EST au VIH

Dominique Dormont est né le 25 décembre 1948 à Chalons-sur-Marne. En 1973, il devient docteur en médecine à l'Université de Bordeaux et poursuit sa formation initiale dans les domaines de la médecine tropicale et de la médecine aéronautique et spatiale. À la fin des années 1970, il choisit de s'orienter vers plusieurs disciplines biologiques comme la biochimie et l'immunologie (Nau J.-Y., 2004). En 1977, Dominique Dormont débute sa carrière scientifique aux Services de Santé des Armées (SSA) comme jeune lieutenant. À l'époque, il est étudiant de Louis Court, spécialiste d'électroencéphalographie chez les primates. Court travaillait aussi avec Raymond Latarjet, sur la résistance de l'agent infectieux responsable de la scrapie du mouton aux radiations ionisantes. En parallèle, Court développait avec Françoise Cathala, une jeune neurologue de l'INSERM, un test de diagnostic précoce, chez les patients atteints de la maladie de Creutzfeldt-Jacob (MCJ), basé sur des enregistrements d'électro-encéphalogrammes. R.Latarjet, F. Cathala et L. Court sont à l'époque les 3 principaux scientifiques et médecins français qui s'intéressent à ces maladies. Ils fréquentent le laboratoire de Carleton Gajdusek (Bethesda, USA), prix Nobel de médecine 1976 pour ses travaux sur la transmissibilité des agents infectieux responsables d'ESTs, en particulier le Kuru. L'école de Gajdusek considérait les encéphalopathies spongiformes transmissibles comme des maladies d'origine virale qui seraient transmises par des virus lents. C'est dans ce contexte que Dominique Dormont s'intéresse alors à l'agent responsable de la scrapie. Ses travaux de thèse montreront que la Glial Fibrillary Acidic protein (GFAP) est surexprimée au cours du développement de la scrapie chez les souris (Dormont et al., 1981). L'activation de la GFAP est un marqueur couramment utilisé pour montrer

la gliose réactionnelle sur des coupes histologiques d'animaux infectés par des prions. En 1982, Dominique Dormont part aux Etats-Unis faire un stage dans le laboratoire de C. Gajdusek ainsi qu'un court séjour à l'Université de Berkeley. À la même époque, le Pr. Stanley Prusiner propose son hypothèse des "prions" comme agents infectieux responsables des ESTs. Dans cette hypothèse, la protéine prion PrP, pourrait exister sous deux états conformationnels différents PrP^C pour protéine du prion cellulaire et PrP^{Sc} pour protéine du prion scrapie, qui serait l'agent infectieux.

En 1983, Dominique Dormont revient en France où il est en charge du laboratoire de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire du Service de Santé des Armées jusqu'en 1987.

À son retour de post-doctorat, il collabore avec le Dr. Françoise Barré qui a isolé le virus VIH dans le laboratoire du Pr. Luc Montagnier à l'Institut Pasteur de Paris. Les recherches de Dominique Dormont portent alors sur la purification de la *reverse transcriptase* du VIH. Poursuivant l'idée que les ESTs étaient dues à un rétrovirus, il recherche une possible activité *reverse transcriptase* ainsi que des anomalies d'ADN polymérase chez les animaux infectés par l'agent de la scrapie. Bien que ses recherches aient montré des différences d'activité de l'ADN polymérase chez les animaux infectés, ces résultats furent interprétés comme une conséquence du processus de neurodégénérescence. Par la suite, il s'attachera à l'étude des processus neurodégénératifs provoqués par des infections par le VIH ou les ESTs. Il cherchera à comprendre comment ces agents infectieux pénètrent le système nerveux central, y persiste et exerce leur pathogénicité. En 1988, Dominique Dormont sera nommé Chef du laboratoire de Neuropathologie Expérimentale et Neurovirologie du CEA à Fontenay-aux-Roses, service qui deviendra en 1995, le service de Neurovirologie (B. Chamak, 2004).

Un tournant dans sa carrière : L'hormone de croissance contaminée

En 1985, 1987 et 1989, Dominique Dormont fut contacté par la Direction Générale de la Santé comme expert des ESTs pour établir un rapport concernant une éventuelle contamination iatrogène des patients traités par l'hormone de croissance humaine (appelée aussi "extractive") en France. En effet, les premiers cas de MCJ liés à une contamination de l'hormone de croissance humaine ont été détectés aux USA en 1985. Face à cette situation, les autorités américaines ont réagi immédiatement en la remplaçant par une hormone de croissance recombinante. En France, les premiers cas de MCJ liés à l'injection d'hormone de croissance contaminée apparaîtront en 1989, suivi d'une vingtaine de cas répertoriés en 1993 (B. Chamak, 1999). Au total, 100 cas de MCJ due à un traitement par l'hormone de croissance contaminée seront dénombrés, ce qui fait une fréquence de 4,4 %. Actuellement 98 patients sont décédés. Chargé, en tant qu'expert, de l'affaire de l'hormone de croissance contaminée, Dominique Dormont avait réalisé dès le début des années 80, toute l'importance qu'il fallait accorder en terme de santé publique à ce type de risque infectieux, alors méconnu et largement sous-estimé.

Si la période à haut risque de contamination a été déterminée entre 1983 et 1985, il faut noter que l'hormone de croissance "extractive" a été retirée du marché français en 1998.

Durant cette période, les recherches de Dominique Dormont porteront sur le rôle de l'hormone de croissance sur l'expression du gène codant pour la protéine du prion, PrP, dans différents modèles de cultures cellulaires (Lasmezas et al., 1993 ; Lazarini et al., 1994 ; Castelneau et al., 1994). Il recherchera aussi à identifier des facteurs de susceptibilité génétique chez les patients atteints de MCJ par l'hormone de croissance contaminée, en analysant la région du gène codant pour la protéine du prion, PrP (Masson et al., 1994 ; Jaegly et al., 1995). Ses travaux s'orienteront aussi vers l'identification de molécules anti-prions, et en particulier le MS8209, un dérivé d'un antibiotique, l'amphotéricine B, qui permet de retarder l'apparition de la scrapie chez les hamsters (Demaimay et al., 1994 ; Adjou et al., 1995). Il publiera de nombreux articles sur l'effet du MS8209 sur les ESTs en utilisant plusieurs modèles d'animaux, ainsi que différentes souches de prions (Demaimay et al., 1997 ; Adjou et al., 1996).

La crise de la vache folle au Royaume-Uni

En 1992, alors que la Grande-Bretagne subit une grave crise de la vache folle et que le scandale de l'hormone de croissance contaminée éclate en France, le ministre

de la recherche Hubert Curien demande à Dominique Dormont de lui fournir un rapport sur l'état des connaissances des ESTs. L'objectif est multiple, notamment (i) la mise en place de recommandations pour prévenir la transmission de ces maladies ; (ii) développer la recherche sur les EST ; (iii) anticiper une éventuelle crise de confiance du public envers ses politiques. En effet, le scandale du sang contaminé par le virus du VIH qui avait provoqué le décès de nombreux patients hémophiles avait fortement ébranlé la confiance des Français envers leurs élus. Il s'agissait ici d'essayer d'empêcher un nouveau scandale, celui de la vache folle. Le rapport remis par Dominique Dormont permet de faire un état de la situation des équipes de recherche travaillant sur les ESTs en France en 1992. Ce rapport permet aussi de connaître l'opinion des experts français sur la nature de l'agent infectieux responsable de ces maladies, et de faire le bilan sur l'hypothèse des prions. À l'unanimité, la communauté scientifique française reconnaît le rôle essentiel joué par la protéine du prion PrP, dans le développement des ESTs, mais n'adopte pas l'hypothèse des prions proposée par Stanley Prusiner, comme la seule option possible pour expliquer l'origine de ces maladies. L'hypothèse du "virino" de Dickinson et de "l'holoprion" de Charles Weissmann (1991) est aussi retenue. Par ailleurs, lors de ses conférences, le Pr. Dominique Dormont aura toujours à l'esprit de bien exposer la problématique des prions et de démontrer que l'incertitude demeure quant à la nature exacte de ces agents infectieux.

Le rapport de 1992 insistera également sur le manque de structures adaptées, comme des laboratoires type L3 ou animaleries A3, pour permettre d'étudier ces agents infectieux dans des conditions de sécurité adéquates et permettre le développement des recherches sur ce sujet. Dans ce rapport, Dominique Dormont identifie clairement les risques pour la santé humaine notamment l'utilisation de matériel biologique d'origine humaine (greffes de cornée, dure-mère ; de biomatériaux, molécules ayant un intérêt thérapeutique ou cosmétique). L'autre risque mentionné est celui de la transmission de l'agent responsable de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) à l'homme *via* des produits de consommation alimentaires ou des produits thérapeutiques et cosmétiques fabriqués à partir de produits dérivés bovins. Enfin, la contamination de l'homme par l'hormone de croissance contaminée associée à l'émergence des cas d'ESB dans le cheptel bovin français pose des problèmes de santé publique humaine et animale. Le rapport conclut alors à la nécessité de mieux définir la nature de cet agent infectieux et par conséquent recommande de développer la recherche scientifique dans ce sens.

Durant cette période, les recherches de Dominique Dormont vont s'orienter vers l'étude de la

Le Professeur Dominique Dormont... (suite)

transmission et de la propagation de la souche ESB, à différents modèles animaux, notamment, le macaque et la souris (Lasmez et al., 1996 ; Lasmez et al., 1997). Par la suite, il publiera de nombreux articles sur la nature de ces agents infectieux non conventionnels et leur risque de transmission à l'homme (Dormont D. 1994, 1995 & 1996).

L'identification d'une nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jacob vMCJ

Le 20 mars 1996, le gouvernement britannique annonce qu'une nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt-Jacob (vMCJ) a été diagnostiquée chez 10 nouveaux patients anglais. Cette nouvelle maladie serait due à une transmission de la souche ESB à l'homme, probablement par la consommation de viande bovine contaminée. Cette annonce a provoqué une crise sans précédent à travers toute l'Europe et en particulier en France. En effet, les farines animales contaminées par l'agent de l'ESB et qui étaient interdites à la vente dans le Royaume-Uni ont été massivement exportées en France. L'apparition sur notre territoire des premiers cas de vaches folles a provoqué un vent de panique au sein de la population ainsi que les craintes fondées d'une épidémie de la nouvelle maladie vMCJ (Dormont D. 2002a & 2002b). Pour remédier à cette crise et retrouver la confiance du public, le gouvernement français décide de soutenir la recherche sur les ESTs et fait appel au Pr. Dominique Dormont, qui devient l'Expert français des ESTs et l'interlocuteur privilégié auprès du gouvernement mais aussi auprès des médias. Le 17 avril 1996, un comité d'experts sur les ESTs est créé et Dominique Dormont en sera le Président. Le rôle de ce comité est multiple : établir des recommandations pour protéger la santé humaine et animale, développer des méthodes de diagnostic pour détecter précocement l'agent infectieux, organiser des conférences et séminaires pour diffuser l'information sur les risques de contamination, établir des collaborations avec les chercheurs britanniques pour l'échange de matériel biologique. Le comité sera également en charge d'orienter le développement des recherches sur les ESTs selon des lignes directrices bien établies et en attribuant des fonds pour soutenir les équipes sous forme de Projet de Recherche en Réseau (PRR). Par la suite, le gouvernement français soutiendra financièrement et durant plusieurs années consécutives, les recherches sur les ESTs jusqu'en 2001. En novembre 2000, le Ministère de la Recherche crée le groupement d'intérêt scientifique (GIS) "Infections à Prions" qui remplacera le comité d'experts créée en 1996 et nomme Dominique Dormont à sa tête. Le rôle du GIS est de coordonner l'action de plusieurs ministères, celui de l'agriculture et de la recherche, mais aussi de rassembler un grand nombre d'instituts de recherche travaillant sur

les ESTs, tels que l'INSERM, le CEA, le CNRS, l'INRA, l'AFSSA. Le Pr Dominique Dormont dirigera le GIS jusqu'en 2002.

À partir de 1996, les recommandations émises par le comité "Dormont" puis le GIS, seront très suivies par le gouvernement français, et auront permis entre autres : (i) de prendre des dispositions dans les milieux hospitaliers pour prévenir le risque de transmission de ces agents infectieux ; (ii) d'éliminer complètement l'utilisation des farines animales comme compléments alimentaires pour tous les animaux d'élevage; (iii) de mettre en place une traçabilité des bovins depuis leur zone d'élevage jusqu'aux lieux d'abattages; (iv) mettre en place des tests de dépistages dans les abattoirs pour détecter la présence de la forme anormale de la protéine du prion dans le cerveau d'animaux abattus destinés à la consommation.

Avec la disparition du Pr. Dormont, malheureusement emporté par une mauvaise grippe, la communauté scientifique perd l'un des meilleurs spécialistes des ESTs, qui aura fondamentalement contribué à une reconnaissance de la recherche française sur les prions, au niveau international. Il laisse pour succession une multitude de laboratoires qui ont réorienté leurs travaux scientifiques vers cette thématique controversée mais passionnante, ainsi que la nouvelle plate-forme de recherche "Neuroprion" du CEA de Fontenay aux Roses, construite sous son impulsion et dotée de toutes les dernières technologies de pointe.

Remerciements

Je remercie le Dr. Brigitte Chamak pour sa collaboration, son aide dans la correction de cet article ainsi que pour nos discussions scientifiques fructueuses. ■

vperrier@igh.cnrs.fr

Références

Chamak B. Prion research and the public sphere in France, in *Infectious processes: knowledge, discourse and the politics of prions*, ed. Eve Seguin, Palgrave Macmillan, 2004.

Toutes les références sont disponibles sur le site de la Société : <http://www.neurosciences.asso.fr>

Article de presse

Nau J.-Y. Dominique Dormont. *Le Monde*, 20/11/2003.

Imagerie cérébrale

Introduction

par Brigitte Chamak

Pour comprendre la structure et le rôle de différentes régions cérébrales, des méthodes indirectes ont été utilisées pendant longtemps. Les dissections post-mortem, les destructions sélectives de certaines régions cérébrales chez l'animal et les études de cas de lésions cérébrales consécutives à des accidents ou des pathologies chez l'homme ont constitué les premières approches pour aborder la question des relations entre structures et fonctions. Vers le milieu du XX^e siècle, Wilder Penfield a établi les premières cartes cérébrales fonctionnelles chez l'humain en utilisant des stimulations électriques appliquées directement sur le cerveau lors d'opérations de neuro-chirurgie.

Depuis les années 1970, différentes techniques d'imagerie cérébrale ont révolutionné ce domaine. La tomographie par émission de positons (TEP) s'est orientée vers l'anatomie fonctionnelle et a vu ses applications se multiplier. Des isotopes émetteurs de positons sont produits localement par un cyclotron et sont intégrés à des molécules dont le comportement est connu. Cette technique est utilisée pour évaluer le métabolisme énergétique des régions cérébrales, les débits sanguins, le métabolisme de neurotransmetteurs ou de récepteurs. Les études d'activation cérébrale en TEP se sont orientées vers la compréhension du langage, de la mémoire, de l'attention, des fonctions sensori-motrices et sont de plus en plus utilisées dans le cas des pathologies psychiatriques. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui s'est développée depuis les années 1980, permet de visualiser, avec une définition exceptionnelle, les structures cérébrales et détecter les anomalies (tumeurs, hémorragies...) mais également d'étudier, in vivo, l'activité du cerveau. L'IRM fonctionnelle est ainsi utilisée depuis les années 1990 pour détecter les changements en concentration d'oxygène du sang veineux cérébral au cours d'une activité donnée.

Jean-Luc Martinot, directeur d'une équipe à Orsay, s'intéresse tout particulièrement au thème Imagerie et psychiatrie et nous a accordé un entretien qui précise les orientations et les projets de son laboratoire. Sylvie Tordjman adopte une attitude critique pour traiter des résultats obtenus en imagerie dans le domaine de l'autisme.

Imagerie et psychiatrie : Recherche de pathologies de la fonction et de la structure ?

Entretien avec Jean-Luc Martinot, Directeur de l'unité mixte CEA-INSERM, Neuroimagerie en psychiatrie, Orsay

Questions : Brigitte Chamak (BC)

BC : Pouvez-vous nous préciser les orientations et les projets de votre équipe ?

JLM : Notre objectif est d'adapter les méthodes d'imagerie à l'étude des maladies mentales. L'unité que j'anime s'intéresse à l'autisme, aux schizophrénies, à la dépression, aux troubles obsessionnels-compulsifs. Tous ces travaux sont possibles grâce au soutien du CEA, de l'INSERM, et d'un réseau de psychiatres hospitaliers, qui sont des collaborateurs actifs depuis des années alors qu'il n'existe quasiment pas de statut d'interface. L'un des aspects de notre travail consiste à évaluer les thérapeutiques médicamenteuses existantes. Un autre aspect a trait à l'utilisation de ces informations pour nous orienter vers de nouvelles thérapeutiques. D'une manière plus globale, l'imagerie cérébrale appliquée aux maladies mentales présente au moins quatre domaines d'applications :

1. la confirmation des théories élaborées grâce aux travaux chez l'animal (TEP),
2. la recherche exploratoire de régions cérébrales dans lesquelles certains symptômes psychiatriques pourraient s'incarner (hallucinations, troubles de la concentration, altération de performances, troubles affectifs...),
3. les bilans : rôle dans le diagnostic différentiel,
4. l'évaluation des thérapeutiques et la recherche des mécanismes d'action.

Dans le cas des thérapies pharmacologiques, l'apport de l'imagerie est de confirmer que certains médicaments agissent bien sur tel ou tel récepteur chez l'Homme, mais l'aspect le plus intéressant est celui d'avoir souligné l'importance de la dose administrée au malade. Il est en effet difficile d'extrapoler à l'Homme les résultats obtenus chez l'animal. Nous avons pu montrer qu'en fonction des doses administrées, les modifications de la neurotransmission ne s'effectuaient pas dans les mêmes structures du cerveau. Par exemple pour les neuroleptiques, à faible dose, il y a une diminution de la transmission dopaminergique en particulier dans les régions temporales.

Imagerie cérébrale (suite)



Figure 1

Occupation des récepteurs dopaminergiques cortico-limbiques et striataux. Images en TEP de la répartition du $(^{768})\text{FLB-457}$, radioligand de haute affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 - D3 chez un sujet témoin (à gauche), chez un patient ayant une faible concentration plasmatique d'amisulpride (au centre), et chez un patient ayant une concentration élevée d'amisulpride (à droite). En haut, le striatum est visible en rouge. En bas, à gauche, un signal quantifiable est détecté au niveau du cortex temporal, des régions temporales internes et des thalamus chez le sujet témoin. Au centre, un blocage des sites D2-D3 cortico-limbiques est détecté dès les faibles concentrations plasmatiques d'amisulpride (61 ng/ml) dans les régions extra-striatales (en bas, au centre) mais pas dans le striatum. À droite, lorsque les concentrations plasmatiques d'amisulpride sont élevées (390 ng/ml), l'occupation des sites D2-D3 striataux (en haut) et extra-striataux (en bas) par le traitement interfère avec la fixation du radioligand dans toutes les régions. La spécificité du blocage des récepteurs D2 dans les différentes régions cérébrales paraît donc dose-dépendante avec ce médicament antipsychotique. L'échelle de niveaux de gris représente les concentrations normalisées du radioligand $(^{768})\text{FLB-457}$ dans les différentes régions. Une radioactivité élevée représente un faible blocage des récepteurs D2 et vice-versa.

Copyright : Journal of Clinical Psychopharmacology, 2001, 21(2): 207-21)

Lorsqu'on augmente les doses, toutes les régions cérébrales peuvent être touchées. On s'aperçoit ainsi qu'il y a certaines régions temporales, sur lesquelles tous les neuroleptiques agissent, indiquant que ces régions sont très importantes pour obtenir des effets antipsychotiques. Par contre, d'autres régions, comme les noyaux gris centraux, sont plus ou moins touchées en fonction de la nature des molécules neuroleptiques utilisées. En particulier, les récepteurs dopaminergiques D2 des noyaux gris centraux (striata) sont plus souvent occupés lorsqu'il s'agit de neuroleptiques d'ancienne génération, qui sont précisément ceux qui donnent le plus d'effets moteurs indésirables. L'imagerie a donc permis de mieux comprendre comment une dose donnée permettait d'agir plutôt au niveau de telle ou telle région, mais d'autres informations ont été apportées : avec un neuroleptique retard, il reste des traces dans le cerveau des patients pendant près d'un an après l'arrêt du traitement.

D'autres études ont permis de connaître les doses saturantes d'antidépresseurs sur les récepteurs de la sérotonine, etc. autant d'informations utiles pour la logique de prescription.

BC : Vos études sur la schizophrénie ont permis d'identifier, pour un individu, les régions activées lors des symptômes, notamment dans le cas des hallucinations.

JLM : Oui, au cours des psychoses schizophréniques, il y a souvent une correspondance entre les anomalies fonctionnelles et la symptomatologie. Il y a une constellation d'activités chez le patient qui éprouve des hallucinations un peu différentes selon la modalité sensorielle de l'hallucination (visuelle, auditive...), mais le carrefour temporo-pariétal est très souvent impliqué. On a montré aussi qu'il pouvait y avoir des correspondances avec des syndromes de type négatif, déficitaire (le repli du patient, un appauvrissement affectif, une certaine froideur, un discours très réduit) et des diminutions d'activité de sous-régions frontales. Nous avons aussi souligné les déficits d'activation de régions impliquées dans la sélection de stimuli conflictuels conscients.

D'une manière générale, dans l'autisme, la dépression ou la schizophrénie, les résultats de l'imagerie montrent que lorsqu'il y a des régions avec des déficits fonctionnels, il y a souvent des déficits structuraux sous-jacents détectables par des méthodes informatisées. Par exemple, les résultats obtenus dans l'autisme montrent des anomalies d'activation de certaines régions temporales qui interviennent dans le traitement de la voix humaine. Les méthodes d'analyse indiquent aussi une diminution de la quantité de matière grise dans ces régions. Dans la schizophrénie, on trouve également des déficits de la densité du signal de matière grise dans les régions du

cerveau qui correspondent aux cortex hétéro-modaux, c'est-à-dire des régions du cerveau qui se développent assez tardivement, au moment de l'adolescence et au-delà. Dans certaines formes de dépression, comme les dépressions qui résistent aux thérapeutiques usuelles, on a découvert également des réductions de densité de signal de matière grise et même une réduction de la taille de certains sillons, dans la région cingulaire rostrale, sans

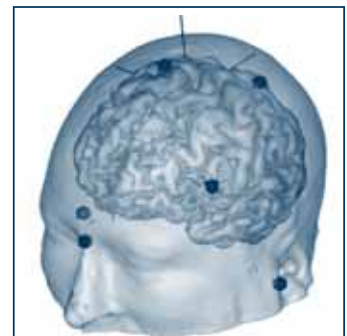


Figure 2

Imagerie anatomo-fonctionnelle individuelle chez un patient ayant un syndrome dépressif majeur. Fusion entre des images quantifiées de la consommation ^{18}F -fluorodéoxyglucose obtenues en tomographie à positons, et des images anatomiques acquises en IRM. Les régions les plus contrastées correspondent aux zones d'hypométabolisme énergétique.

Copyright : D. Ringuenet, M.L. Paillere, INSERM CEA ERM 0205, Orsay

doute un épicentre limbique pour l'intégration des émotions. Dans les états de stress post-traumatiques, d'autres chercheurs ont observé des diminutions significatives du volume et de l'activation des régions temporales internes.

En définitive, les études en imagerie ont permis, ces dernières années, d'identifier une conjonction entre des anomalies fonctionnelles et de petites anomalies structurales qui ne sont pas évidentes à détecter à l'œil nu mais que les progrès d'analyse d'images digitales peuvent faire apparaître sur un plan statistique. S'agit-il de stigmates de dysmaturation du cerveau ou de modifications liées à des phénomènes de plasticité cérébrale ? Il y a une dialectique entre ces deux hypothèses avec, en fonction des pathologies psychiatriques étudiées, une balance qui penche d'un côté ou de l'autre, sans forcément de dichotomie.

BC : L'imagerie est à la mode. Comment expliquez-vous cet engouement ? Est-ce que le fait de voir donne plus de validité aux résultats présentés ? De plus en plus de publications paraissent avec des études effectuées sur seulement 4 à 6 cas. Ne pensez-vous pas que cela pose un problème de représentativité ?

JLM : L'imagerie est "à la mode" depuis les années 1980. Je ne pense donc pas que le terme "à la mode" soit le bon terme, son développement est trop durable, croissant et international. L'imagerie a prouvé qu'elle pouvait apporter des informations fiables à partir du moment où les méthodes d'analyse d'images sont devenues beaucoup plus précises, et ceci en parallèle avec le développement d'une méthodologie informatique qui a permis de traiter un grand nombre d'informations. Le développement de l'imagerie est tout à fait parallèle aux progrès de l'informatique. Je ne crois pas que ce soit une question de mode, mais des moyens de recherche innovants apparaissent à un moment donné parce que les conditions techniques qui les sous-tendent deviennent possibles. Si les résultats produits sont novateurs, et *a fortiori* s'ils sont spectaculaires, certains parleront de mode. L'acquisition et l'analyse des images digitales n'étaient que grossièrement réalisables dans les années 70. Elles sont devenues analysables par des programmes performants tout à la fin des années 80, et au début des années 90 sont apparues de nouvelles méthodes d'imagerie. À la fin des années 80, on disposait essentiellement de la tomographie par émission de positons qui nécessite l'injection de radio-ligands et il y avait donc des limitations techniques, de savoir-faire, de coûts, difficiles à surmonter. Au début des années 90 sont apparues des techniques de mesure d'activité des différentes régions du cerveau sans injection du moindre produit : c'est l'IRM fonctionnelle (IRMf).

À partir de ce moment-là l'imagerie fonctionnelle a commencé à "se démocratiser", dans la mesure où il a été possible de l'appliquer dans des centres hospitaliers. Au cours des années 90, la sensibilité des appareils et les outils informatiques ont beaucoup progressé, les logiciels d'analyse d'images ont pu prendre en compte un grand nombre d'informations simultanément pour dégager des mesures qui aujourd'hui sont interprétables au niveau d'un individu. C'est une sorte de révolution pour ces recherches sur les maladies mentales. Pour vous donner un exemple, lorsque j'ai commencé en 1986, il fallait deux groupes d'environ quinze sujets et au moins une heure par sujet pour avoir sept coupes cérébrales ayant une résolution de plus d'un centimètre, afin d'obtenir des résultats permettant de dire qu'il existait une différence de moyenne. Actuellement un examen d'IRMf permet de générer, par sujet, de 400 à 900 "volumes cérébraux" chacun de 28 coupes, chacun en deux secondes ou moins, avec une résolution spatiale de quelques millimètres, et donc une grande masse de données quantifiables. Vous avez la réponse à la question que vous avez posée sur les petits groupes. La possibilité de quantifier et de répéter l'expérience chez le même sujet permet d'atteindre un degré de généralisation qui n'était pas possible il y a une quinzaine d'années.

BC : Ces améliorations techniques apportent une réponse par rapport au sujet dit normal mais ne permettent pas de se prononcer quant à la représentativité de cet individu autiste ou schizophrène par rapport aux autres personnes autistes ou schizophrènes, surtout dans ces catégories larges qui regroupent différents sous-types. Est-ce que le problème n'est pas la généralisation à l'ensemble de la catégorie alors même que cette catégorie est hétérogène ?

JLM : Si vous prenez un petit groupe qui est paradigmatique d'un sous-type de syndrome, le fait d'obtenir des résultats tout à fait significatifs au niveau de cet échantillon permet de l'étendre au reste du groupe qui a le même type de forme clinique. Cela n'est pas propre à la recherche en imagerie. D'autres soulignent la valeur démonstrative de l'étude de petits groupes ou de l'approche individuelle, en psychiatrie. D'ailleurs *in fine*, le psychiatre a toujours affaire à des individus, et les diagnostics peuvent être fragiles. Mais votre question souligne bien le rôle central de la relation entre la symptomatologie des patients et ce qui est mesuré par l'imagerie. C'est pourquoi son application en psychiatrie demeure de l'ordre de la recherche clinique.

D'une certaine manière, je suis d'accord avec vous pour dire qu'il est illusoire de penser qu'un "diagnostic" psychiatrique va correspondre, à tout coup, à une anoma-

lie cérébrale localisée, comme en neurologie. Cela paraît illusoire pour l'instant, mais je ne suis pas sûr que ce soit totalement insoluble. Si l'on spéculer un peu, il est vraisemblable que des syndromes comme l'autisme ou la schizophrénie correspondent à des modifications assez disséminées dans le cerveau. On est dans une situation où, en fonction de facteurs variables, le cerveau a eu un développement légèrement différent. Chez un patient adulte, on a un "mélange" de ce qui est lié au développement intrinsèque et de la manière dont le sujet a essayé de s'adapter, de réagir à une situation. Il ne peut en résulter que des changements diffus, mais il y a des régions préférentiellement modifiées en fonction des pathologies considérées. Dans la schizophrénie, ce seront les régions des cortex hétéro-modaux (régions associatives antérieures, postérieures) ; dans la dépression, certaines sous-régions frontales et les régions limbiques et para-limbiques ; dans l'autisme, les lobes temporaux pour au moins une sous-catégorie d'autistes... En fonction des grands cadres nosologiques, ce ne sont pas les mêmes régions qui sont le plus souvent citées dans la littérature. Il est donc possible d'envisager des stratégies d'analyse discriminante qui prennent en compte simultanément des modifications qui seraient repérées dans un grand nombre de régions du cerveau (taille des plissements cérébraux, surface de certaines circonvolutions, capacité d'activation...), et la clinique du sujet, et de rechercher des procédures informatiques pour évaluer les spécificités diagnostiques. Ce qui pouvait paraître utopique : faire un diagnostic grâce à l'imagerie, ne l'est pas tant que cela si l'on considère des stratégies de ce genre. Par définition, le diagnostic d'un syndrome dépressif typique est clinique, mais chez un jeune il n'est pas toujours évident de distinguer entre une schizophrénie débutante, un épisode psychotique qui va rester isolé ou un épisode affectif qui va rester isolé ou va récidiver. Si on pense qu'il s'agit d'une schizophrénie, il faut traiter par neuroleptiques et ce sera souvent un traitement quasiment à vie. Il est donc intéressant de mener des recherches pour obtenir des informations qui puissent contribuer à la typologie.

pouvant être liées à des manifestations autistiques, il n'est pas évident que tous les cas d'autisme correspondent aux mêmes modifications cérébrales. Comment aborder cette question de l'hétérogénéité clinique des maladies psychiatriques ?

JLM : Si on considère les épisodes psychotiques, il y a plusieurs facteurs qui peuvent les faire apparaître. Par exemple, certaines drogues, ou le stress, peuvent induire une désorganisation de la cohérence des activités cérébrales et l'émergence de symptômes psychotiques. Lorsque les symptômes deviennent chroniques, il y a vraisemblablement des modifications fonctionnelles qui coexistent avec des anomalies structurelles. La chronicité ou la réversibilité des symptômes psychiques est sans doute un aspect essentiel, encore trop peu étudié. Il y a vraisemblablement aussi des "épices", c'est-à-dire des régions qui sont plus souvent concernées, dont l'implication est commune à plusieurs fonctions. L'apparition d'un symptôme est évidemment pluri-déterminée et correspond au niveau cérébral à une modification de l'activité de réseau. Dans ces réseaux, il y a ces épices, carrefours cérébraux nécessaires à plusieurs fonctions. C'est sans doute la perturbation de ces épices qui a un rôle majeur dans l'apparition du phénomène psychique pathologique, quel qu'en soit le facteur. Le cortex cingulaire est un bon exemple pour illustrer cette hypothèse puisque la région la plus souvent rapportée comme activée au cours de tâches cognitives en imagerie cérébrale est le cingulum antérieur. Quand les sujets effectuent des tâches de type résolution de problèmes et sélection d'informations, la partie supérieure du cortex cingulaire est généralement activée. Il y a une autre partie souvent activée lorsque le sujet doit traiter des informations contenant des représentations affectives. Les perturbations au sein de ces régions sont fréquentes et les constellations d'anomalies associées dans les autres régions varient selon les troubles psychiques. Puisqu'il y a ces épices, on peut envisager des moyens d'action même si la description des réseaux ne sera vraisemblablement jamais totale car liée à des facteurs individuels.

BC : Nous abordons là la partie prospective et la question des thérapeutiques.

JLM : Pour les thérapeutiques, il existe plusieurs orientations. La première consiste à poursuivre l'étude de la neurochimie avec la tomographie à positons. Il est très important d'identifier, chez l'Homme, la ou les régions du cerveau sur lesquelles un médicament agit en fonction des sous-types cliniques. Si on considère des cas de dépression de forme ralentie, éteinte, avec fatigue, sur le

BC : Dans le cas des maladies psychiatriques, un même diagnostic peut correspondre à des pathologies différentes. Ainsi, différentes pathologies (sclérose tubéreuse de Bourneville, X fragile, syndrome d'Angelman, phénylcétonurie...)



mode du retrait, avec un sentiment de tristesse figé, on observe une diminution de la fonction dopaminergique dans certains noyaux gris centraux. Inversement, des sujets déprimés montrant de l'anxiété, de l'impulsivité, des passages à l'acte vont présenter des modifications de fixation du radioligand 18F-DOPA dans d'autres structures, les régions cingulaires ou l'hypothalamus, qui jouent un rôle important dans l'inhibition. Ce type de résultat montre bien qu'il est illogique de traiter tous ces différents patients avec le même type de molécule.

BC : L'imagerie permettrait d'individualiser les traitements ?

JLM : Au moins de rechercher des correspondances avec des formes "cliniques" ou "cognitives".

BC : Quelle est la deuxième orientation pour les thérapeutiques ?

JLM : À partir du moment où l'on met en évidence des modifications d'activité de certaines régions grâce à l'imagerie, et que certains épencentres sont souvent impliqués dans une forme de pathologie ou de symptômes, la tentation serait de trouver des moyens d'action pour modifier l'activité de ces épencentres. Ces recherches sont en cours en utilisant des méthodes entièrement non-invasives : les stimulations transcrâniennes qui sont des stimulations magnétiques externes. Les études en cours sur les hallucinations et la région du carrefour temporo-pariétal sont un bon exemple de cette approche. Il a été démontré que la stimulation externe de cette région pouvait diminuer, parfois arrêter les hallucinations auditives qui résistaient aux autres thérapeutiques. Même si ces méthodes de stimulation en sont à leur tout début, et que leurs résultats devront être nuancés par la complexité des troubles mentaux, elles représentent une nouvelle voie de recherche thérapeutique qui peut être guidée par les données de l'imagerie individuelle. Elles devront être explorées, relativisées, mais si elles peuvent contribuer à l'amendement de certains symptômes, à briser des cercles vicieux, il faudra alors soutenir le patient par une prise en charge intégrant plusieurs moyens de prophylaxie des rechutes de symptômes. Ce n'est pas une panacée, mais en psychiatrie, il n'est pas apparu de méthode thérapeutique réellement nouvelle depuis près de 40 ans.

BC : Y-a-t-il une troisième orientation ?

La troisième voie est celle des psychothérapies. L'imagerie commence à être appliquée, dans d'autres laboratoires européens, pour rechercher si les psychothérapies modifient les activités du cerveau. Puisqu'il a été montré que les traumatismes modifient l'activité et le volume des régions hippocampiques, je ne vois pas

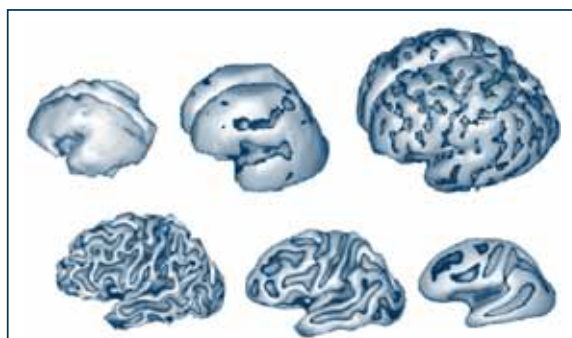


Figure 3

Des racines sulcales, ou ébauches de sillons, se dessinent progressivement sur le cerveau du fœtus humain, ici à 24, 27, et 32 semaines (les zones grisées des images de cerveaux fœtaux, en haut). Ces racines sulcales subsisteraient dans le cerveau adulte, enfouies dans la profondeur des sillons visibles à la surface du cortex. Un programme informatique vise à reconstituer virtuellement ces racines, à partir de l'image IRM d'un sujet adulte (en bas). La troisième représentation de la ligne inférieure est à comparer à la seconde de la ligne supérieure. Copyright : A. Cachia, JF Mangin, F Brunelle, P Scifo, et INSERM - CEA ERM 02-05 Orsay.

pourquoi certaines psychothérapies ne modifieraient pas l'activité cérébrale. Mais les difficultés méthodologiques sont celles des études prospectives.

Les études prospectives sont évidemment difficiles et notamment à leur début, mais elles sont également très intéressantes pour explorer la physiopathologie. Dans la schizophrénie, des études menées Outre-Atlantique ont montré que l'adolescent "normal" présente une diminution localisée de densité de signal de la matière grise dans certaines régions frontales et certaines régions temporales postérieures. Ces modifications apparaissent au cours de la puberté et peuvent durer jusqu'à l'âge de 20-25 ans et même, pour certaines régions temporales, les remaniements peuvent se produire jusqu'après 45 ans. C'est un phénomène physiologique et l'interprétation qui en est donnée actuellement est que cette réduction de signal de matière grise au cours de l'adolescence correspondrait au phénomène d'élagage des connexions synaptiques et neuronales en fonction des habiletés qui sont conservées et des potentialités qui ne se réalisent pas. Si on étudie de jeunes patients ayant des symptômes schizophréniques, au cours de l'adolescence, la perte de signal de matière grise dans différentes parties du cerveau est nettement plus importante. Cela montre bien qu'il y a une liaison intime entre la maturation du cerveau à l'adolescence et l'installation des symptômes psychotiques.

BC : Quelles autres recherches sont-elles menées dans votre unité ?

JLM : Des ingénieurs et radiologues étudient le développement du cerveau, et notamment le développement des plissements cérébraux qui sont liés à la manière dont les connectivités cérébrales vont s'établir. Des cartographies sont réalisées durant la période anténatale qu'ils tentent de mettre en relation avec les périodes ultérieures. Nous étudions également les modifications induites par les toxicomanies comme le

tabac ou l'alcool. Dans le domaine des drogues légales, nous avons mis en évidence, en étudiant des sujets alcooliques, un déficit de signal de matière grise significatif même dans des formes modérées d'alcoolisme, qui touche les régions antérieures intégratives du cerveau. L'imagerie pourrait avoir un rôle de bilan et montrer des anomalies infra-cliniques. Mais l'on ignore complètement l'impact des toxicomanies sur le développement du cerveau humain à l'adolescence. Pourtant, elles débutent la plupart du temps à cette période de la vie.

BC : En résumé, l'imagerie peut être utilisée en recherche pour étudier le développement, pour aider à poser un diagnostic différentiel, pour guider les stimulations, pour évaluer et individualiser les thérapies, pour confirmer les modèles animaux, pour préciser l'action des médicaments chez l'Homme...

JML : En ce sens, c'est une voie de recherche qui est susceptible d'avoir des retombées utiles, en contribuant à la destigmatisation, en modifiant le regard porté sur les patients et leurs familles, et de donner des idées pour favoriser l'innovation thérapeutique. Les informations sur l'imagerie des patients psychiatriques devraient s'intégrer parmi les Neurosciences, au même titre que celles d'autres voies de recherche sur les maladies mentales.

Imagerie et autisme

Sylvie Tordjman

Dans la mesure où les données en imagerie morphologique sont apparues peu contributives à la compréhension des bases cérébrales de l'autisme, plusieurs équipes ont utilisé chez des patients autistes les techniques d'imagerie fonctionnelle dès leur apparition. Deux équipes ont simultanément montré qu'au repos, on retrouvait une baisse significative de l'activité cérébrale au niveau du lobe temporal, tant en TEP (tomographie par émission de positons) (Zilbovicius et al., 2000) qu'en SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), (Ohnishi et al., 2000).

Des études d'activation en TEP ou en IRM fonctionnelle ont permis également de mettre en évidence (1) des anomalies frontales et temporales lors de tâches impliquant un traitement d'information complexe avec méta-représentation (Happé et al., 1996 ; Castelli et al., 2002) ; (2) une moindre activation du cortex temporal lors de tâches impliquant la reconnaissance de visages (Critchley et al., 2000 ; Pierce et al., 2001) avec activation de zones habituellement impliquées dans la reconnaissance des objets inanimés (Schultz et al., 2000) ; (3) une anomalie de l'activation des régions temporales gauches lors de tâches de perception auditive (Boddaert et al., 2003).

Néanmoins, il n'est pas possible de dire si ces anomalies sont la cause ou la conséquence du trouble. En effet, retrouver des anomalies dans les aires cérébrales qui sont associées à la reconnaissance des visages, aux méta-représentations ou à la perception auditive, s'articule bien avec certaines données cliniques, cognitives et neurophysiologiques de l'autisme, et le fonctionnement autistique pourrait donner lieu, par lui-même, à des modifications cérébrales fonctionnelles.

Enfin, il nous paraît important de rappeler que les aspects neuro-anatomiques et fonctionnels peuvent se modifier au cours du développement, comme en témoigne la recherche menée par M. Zilbovicius et collaborateurs (1995). Les résultats de cette étude ont été établis chez des enfants autistes à deux étapes du développement (entre 2 et 4 ans, période qui correspond normalement à l'achèvement de la maturation du lobe frontal, puis 3 ans plus tard) et montrent un retard de maturation du lobe frontal, retard en fait rattrapé vers l'âge de 6 ans, mais qui se situerait à une période critique du développement cognitif. En effet, les enfants autistes présenteraient jusqu'à l'âge de 3 à 4 ans une hypoperfusion frontale qui disparaît habituellement chez l'enfant normal vers l'âge de 1 an. L'existence d'un délai de la maturation du lobe frontal survenant dans la petite enfance pourrait ainsi fournir une base neurobiologique aux troubles cognitifs retrouvés dans l'autisme. Cette recherche met bien en évidence l'intérêt de s'inscrire dans une perspective diachronique afin de prendre en compte les changements développementaux et l'existence de processus évolutifs.

Par ailleurs, il est nécessaire de rappeler que les examens neuro-radiologiques (IRM, scanner,...) et électrophysiologiques (potentiels évoqués corticaux ou du tronc cérébral) ne sont réalisés, pour la plupart d'entre eux, que sur des personnes autistes de haut niveau (Quotient Intellectuel supérieur à 100) ou présentant un syndrome d'Asperger. La généralisation des résultats à l'ensemble des patients présentant un syndrome autistique est donc discutable, ce d'autant que le nombre de sujets recrutés est toujours extrêmement faible (le plus souvent, 5 ou 6 patients). Par ailleurs, on peut se demander pourquoi les résultats issus des études en imagerie cérébrale ont un tel impact et de telles retombées aussi bien au niveau des familles que des médias. Cet intérêt est également partagé par d'excellentes revues de psychiatrie ainsi que les commissions attribuant des financements de recherche aux Etats-Unis, au point que si l'on veut avoir plus de chances d'obtenir une subvention, il est de bon ton de rajouter une "touche" d'imagerie. Comment expliquer cet engouement ? Relève-t-il d'une simple mode ou correspond-t-il à un phénomène de société qu'il serait alors important d'analyser ?

On peut penser que l'imagerie cérébrale permet de rassurer en donnant des résultats visualisables et concrets, et en paraissant apporter de l'objectivité et du contrôlable face à ce qui est vécu comme incompréhensible et incontrôlable. Par son apparente objectivité, l'imagerie cérébrale semble relever d'une vérité scientifique. On finit même par en oublier que l'image obtenue n'est qu'une image ré-analysée par des logiciels, une transformation visuelle de l'activité cérébrale enregistrée et qui n'est pas l'exacte réplique de la réalité, une recombinaison qui est donc sujette à caution. Enfin, il nous paraît important de souligner que les anomalies cérébrales observées chez certains patients autistes pourraient très bien résulter d'un effet en cascade de facteurs aussi bien environnementaux que biologiques et n'être pas la cause directe des troubles autistiques. Ceci peut être illustré par l'étude bien connue (Hubel et Wiesel, 1970; Hubel et Wiesel ont reçu un prix Nobel pour leurs travaux) de l'effet d'un environnement anormal, comme celui créé par une déprivation visuelle unilatérale chez le chaton à une période critique de son développement, qui entraîne une cécité de l'œil fermé et des anomalies neuro-anatomiques définitives du cortex visuel pourtant parfaitement fonctionnel initialement. De même, le manque de stimulation auditive environnementale portant sur certains sons (comme par exemple, l'absence de certains contrastes phonétiques parmi les occlusives ou les nasales) et survenant à une période critique du développement, provoque des altérations définitives de l'activité fonctionnelle du système langagier avec une perte des capacités de discrimination de ces sons et, par conséquent, de leur reconnaissance et production (Best, 1994). Il est donc extrêmement difficile, voire impossible, de déterminer si les anomalies cérébrales retrouvées chez les enfants autistes sont des causes du syndrome autistique ou seulement des conséquences apparentes à considérer au même niveau que les comportements autistiques. Ainsi, l'absence d'activation de l'aire spécifique du cortex auditif impliqué dans le traitement de la voix, observée dans une étude en IRM fonctionnelle chez cinq adultes atteints d'autisme comparés à huit volontaires sains, est-elle, comme le suggèrent les auteurs, une cause possible des troubles des interactions sociales retrouvés dans l'autisme (Gervais et al., 2004 : "Abnormal processing of voice may be one of the factors underlying the social anomalies in autism") ? Ou ne serait-elle pas plutôt une conséquence à long terme de ces mêmes troubles ? On peut en effet se demander si après plus de vingt ans de retrait social (la moyenne d'âge des patients est ici de 25,8 + 5,9 ans), une personne ne finirait pas par développer des anomalies dans le traitement cortical de la voix. En l'état actuel des connaissances, il nous paraît prématuré de conclure à une implication étiologique primaire des

anomalies cérébrales neuro-anatomiques et neurophysiologiques dans l'autisme. Il serait plus prudent et cohérent, même en matière d'imagerie cérébrale, de raisonner en terme de modèle interactif bio-psycho-environnemental et non de causalité linéaire. ■

Concernant l'article sur le traitement de la voix humaine par des adultes autistes : pour ceux qui seraient intéressés par les réflexions de psychothérapeutes s'occupant d'enfants autistes, consultez le site :

<http://psydoc-fr.broca.inserm.fr:16080/Techniques-psychotherapies/Documentation/Archives/Haag0105.html>

Références

- Best, C.T. (1994). The emergence of native-language phonological influences in infants: A perceptual assimilation model. In J.C. Goodman & H.C. Nusbaum (Eds.), *The development of speech perception: The transition from speech sounds to spoken words* (pp.167-224). Cambridge MA: MIT Press.
- Boddaert N, Belin P, Chabane N, Poline JB, Barthelemy C, Mouren-Simeoni MC, Brunelle F, Samson Y, Zilbovicius M. (2003), Perception of complex sounds : abnormal pattern of cortical activation in autism, *American Journal of Psychiatry*, 160, 2057-60.
- Castelli F, Frith C., Happe F, Frith U. (2002). Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes, *Brain*, 125, 1839-49.
- Critchley H.D., Daly E.M., Bullmore E.T., Williams S.C., Van Amelsvoort Robertson D.M., Rowe A., Phillips M., McAlonan G., Howlin P, Murphy. (2000). The functional neuroanatomy of social behaviour : changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions, *Brain*, 123, 2203-12.
- Gervais H., Belin P, Boddaert N., Leboyer M., Coez A., Sfaello I., Barthélémy C., Brunelle F., Samson Y., Zilbovicius M. (2004), Abnormal cortical voice processing in autism, *Nature Neuroscience*, 7 (8), 801-802.
- Happe F, Ehlers S., Fletcher P, Frith U., Johansson M., Gillberg C., Frackowiak R., Frith C. (1996), Theory of mind' in the brain. Evidence from a PET scan study Asperger syndrome, *Neuroreport*, 8, 197-201.
- Hubel D.H., Wiesel T.N. (1970). The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in Kittens, *Journal of Physiology*, 206, 419-436.
- Ohnishi T., Matsuda H., Hashimoto T., Kunihiro T., Nishikawa M., Sasaki M. (2000), Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism, *Brain*, 123, 1838-44.
- Pierce K., Muller R.A., Ambrose J., Allen G., Courchesne E. (2001), Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism evidence from functional MRI, *Brain*, 124, 2059-73.
- Schultz R.T., Gauthier I., Klin A., Fulbright R.K., Anderson A.W., Volkn Skudlarski P., Lacadie C., Cohen D.J., Gore J.C. (2000), Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome, *Archives of General Psychiatry*, 57, 344-6.
- Zilbovicius M., Garreau B., Samson Y., Remy P., Barthélémy C., Szyrota A., Lelord G. (1995), Delayed frontal cortex maturation in childhood autism, *American Journal of Psychiatry*, 152, 248-259.
- Zilbovicius M., Boddaert N., Belin P., Poline J.B., Remy P., Mangin J.F., Barthelemy C., Samson Y. (2000), Temporal lobe dysfunction in childhood autism : a PET study Positron emission tomography, *American Journal of Psychiatry*, 157(12), 1988-93.



Alain Prochiantz

Les variations Darwin

Un spectacle de Jean-François Peyret et Alain Prochiantz
Mise en scène de Jean-François Peyret

Le clan des Darwiniens

Sans préalable, forcément, *Les Variations Darwin* sont aussi le dernier volet de notre *Traité des formes*. Bien que proposée de concert par un homme de science et un homme de théâtre, cette aventure n'a jamais prétendu réconcilier les deux cultures, la littéraire et la scientifique, ni mettre un peu de finesse dans la géométrie ou de géométrie dans la finesse. Non, frotter notre théâtre à des fragments de discours scientifiques, jeter des bouts de science en pâture à la fiction, frictionner de la poésie d'Ovide avec un peu de biologie du développement (*La Génisse et le Pythagoricien*, créée au TNS en 2002), c'est à la fois considérer la poésie comme une forme plénière de connaissance et la connaissance scientifique comme un exercice de la poésie. Ceci aussi : un théâtre comme le nôtre, qui ne pose pas en principe qu'il est vivant, mais doit en apporter à chaque fois la preuve, un théâtre soucieux de ce que la science dit du vivant, ne pouvait qu'être fasciné par ce grand "inventeur" des formes que fut Darwin. L'épisode précédent, *Des chimères en automne*, montré à Chaillot l'an dernier, était en quelque sorte le "portrait du savant en hypocondriaque". Darwin ne voulait pas que nous en restions là ; il s'est sélectionné à nouveau pour ce qui sera cette fois-ci davantage un "portrait du savant en artiste" (ou en poète ?). François Jacob dit qu'il y a un "style en science" ; de son côté, Mandelstam écrit sur le style de Darwin. L'un comme l'autre, le savant comme le poète, nous invitent à voir en Darwin l'écrivain tout autant que l'homme de science. Notre théâtre n'est pas là pour vulgariser l'Évolution, - franchement, elle n'a pas besoin de nous pour ça -, mais pour nous ouvrir à l'imagination créatrice de Darwin, le Darwin artiste, capable de lire dans la partition de la nature les variations du vivant et de les écrire, et qui retrouve par là les paroles d'Ovide chantant les formes qui changent dans les corps... "Métamorphoses, métamorphoses, métamorphoses", dit l'un ; "variations, variations, variations", répondit l'autre.

Jean-François Peyret
et Alain Prochiantz

Interview par Thierry Galli

TG : Quand as-tu découvert Darwin ? Pourquoi une telle admiration ? Et Lamarck, que penses-tu de Lamarck ?

AP : Pour la date, ça dépend. Comme tout le monde j'avais lu "du" Darwin, jamais les essentiels de Darwin, une petite dizaine d'ouvrages dont les plus connus sont *L'origine des espèces* et *La descendance de l'homme*. L'admiration va à l'œuvre, la fin de Dieu, la fin de sapiens comme centre de du monde (vexation, vexation, vexation), mais aussi à l'homme Darwin, cette force et cette habileté qu'il lui a fallu pour tenir, accumuler des données, vaincre le doute interne et affronter le consensus social. Lamarck n'est pas moins admirable. Surtout si on prend en compte la différence de génération, Lamarck est contemporain du grand-père de Darwin, Erasmus. Il est un adepte de l'évolution des espèces, même s'il ne propose pas de mécanisme évolutif (Darwin c'est la sélection sur la base l'existence de petites variations). Sa fin est misérable, il est méconnu, aveugle (guidé par sa fille) et ses cours sont peu suivis (par Geoffroy Saint Hilaire, cependant). On devrait relire Lamarck, quand ce ne serait que pour ses réflexions sur le cerveau.

TG : Si tu devais aborder la complexité du cerveau comme un étudiant en thèse de nos jours, comment t'y prendrais-tu ?

AP : Par le biais du développement, en partant de l'oeuf, et de l'évolution en montrant les similarités et les distinctions entre les espèces, des métazoaires les plus primitifs, comme l'hydre, aux mammifères, sapiens compris.

TG : *Les Variations Darwin* pose la question de l'évolution future de l'homme et de son cerveau, et de comment son cerveau pourra jouer un rôle dans son évolution. Crois-tu que l'homme sera le responsable de son évolution ? ou le hasard ? Et si un "autre homme" était sélectionné dans le futur ? Quelle forme aurait-il ?

AP : Le parti pris est que l'homme est un animal qui n'a survécu que par la technique. Évident, si on considère son dénuement initial et le côté foudroyant de son succès évolutif, pour l'instant. Il est peu probable que nous ayons évolué biologiquement depuis 100 000 ans, et pourtant,



Marion Stoufflet
(Dramaturge)
et Irène Jacob
(actrice dans *Les Variations Darwin*)
entourant
Alain Prochiantz
lors des répétitions
de la pièce.

nous avons marché sur la lune. Le cerveau - les fameux 1500 cm³ - a donc déjà joué un rôle essentiel dans notre évolution, destin technique que le nôtre. Je ne vois pas comment le processus naturel (variation/sélection) pourrait jouer un rôle dans ces conditions, ça prend trop de temps, demande une reproduction rapide et importante (nous, on se met à 2 pour en faire presque 3 et ça nous prend 30 à 40 ans !) et une élimination naturelle des inadaptés. Pas compétitif au regard de la technologie. Si nous évoluons encore, ce sera donc de notre fait, par l'outil. Mais les outils futurs ne se contenteront pas de prolonger le corps de l'extérieur (l'ordinateur prolonge mon cerveau, le vélo déjà avait prolongé mes jambes), ils en modifieront la structure interne, introduction ou élimination de gènes, greffes de puces cérébrales, réparation par cellules souches des organes défaillants.

TG : Les Variations parlent aussi de Dieu. Y aurait-il un avantage sélectif aux croyances divines ? ou l'athéisme correspond-il à une forme plus évoluée ? Rien de tout cela ? Et si Dieu représentait l'ensemble des règles qui régissent l'univers sans aucun autre formalisme : y croirais-tu ?

AP : Le cerveau humain a une exigence de cohérence, de sens. D'où l'avantage sélectif des croyances. Expliquer ce qu'on voit parce qu'on ne voit pas, par un invisible sous-jacent. Pour la recherche de cohérence, je préfère la science parce que ses vérités sont évolutives, elle tient un discours du doute, pas de la vérité. Enfin, elle le devrait. Non, je me passe fort bien de Dieu et encore plus de ses adorateurs. La vie, rien avant, rien après, à consommer sur place.

TG : Dans l'une des scènes mémorables de la pièce, on voit une femme à tête de chou se faire dévorer la cervelle. Est-ce une vision cannibale de l'amour ?

AP : Il faut demander à Peyret, je crois que la scène est sortie des répétitions. Marie Payen était partie avec mission de revenir avec un poireau (pour cause de ressemblance avec un neurone) et elle est revenue avec un chou ! Il reste les métaphores. Mais où naissent les bébés ? Quand on s'approche trop près de l'origine du monde, on n'y voit plus grand-chose. Question cannibalisme, es-tu bien certain qu'il s'agissait d'un cerveau ?

TG : Tu es connu en pour tes travaux de recherche en Neurosciences ; le théâtre, après les livres te propulse sur une scène d'un genre différent. Laquelle des deux scènes préfères-tu ?

AP : L'écriture est une façon de poursuivre une conversation entre amis avec d'autres scientifiques, morts ou vivants. De faire des rencontres, D'Arcy Thompson, Turing, Claude Bernard, Darwin. Ça laisse des traces et ça remet les choses à leur place. Ça peut aussi donner des idées. Une façon de faire de la science sur un autre tempo, de lever le nez du guidon. Je ne sépare pas les deux activités, ce n'est pas de la littérature, j'ai horreur de cette image convenue du savant cultivé. Non je fais de la science simplement, c'est la seule chose qui m'excite (enfin presque...).

TG : Quel effet cela fait-il d'être joué par des grands acteurs comme Mathieu Amalric et Irène Jacob ?

AP : Ce sont des gens gracieux et très gentils. On s'est tous bien amusés, avec les autres acteurs aussi, pas si petits que ça. Quant à l'effet que ça me fait, voilà une question que je ne m'étais pas posée.

TG : Qu'est-ce qui se porte le mieux en France entre la recherche et le théâtre ?

AP : Les deux vont mal, pour des raisons probablement assez proches. Le théâtre de Peyret est un théâtre expérimental, une prise de risque, un jeu de l'imagination, pas du répertoire. Je n'ai rien contre le répertoire, mais il faut aussi des inventeurs, pas seulement des conservateurs (de musée évidemment). Pour la science, j'ai peur de ne pas être plus optimiste. Réinventer la part du jeu, celle du risque, en finir avec l'esprit puritain, beau programme, mais pas vraiment d'actualité.

TG : Quels sont tes projets littéraires maintenant ?

AP : Je ne suis pas un littéraire, je voudrais continuer à travailler dans mon laboratoire, tester deux ou trois idées, dont la maturation n'est pas étrangère aux lectures faites à l'occasion du travail avec Peyret. ■

prochian@wotan.ens.fr

Fiche technique

Mise en scène : Jean-François Peyret. Scénographie, Nicky Rieti. Musique : Alexandros Markéas. Résidence de création : Ircam-Centre Pompidou. Informatique musicale : Ircam-Centre Pompidou. Réalisation informatique musicale : Alexis Baskind, Benoît Meudic / Ircam Centre Pompidou. Dispositif électro-acoustique : Thierry Coduys, Elsa Biston - la kitchen. Lumière, Bruno Goubert. Costumes : Cissou Winling assisté de Elisabeth Dordevic et de Christine Thépenier. Web, Agnès de Cayeux. Chat : Géraldine Bourgue (pseudo Sainte-Lucie). Dramaturgie : Marion Stoufflet. Assistante à la mise en scène : Stéphanie Cléau. Productrice : Claire Béjanin. Avec : Mathieu Amalric, Marc Bodnar, Irène Jacob, Maud Le Grevellec, Marie Payen, Jean-Baptiste Verquin, Clément Victor.
Production : Théâtre National de Chaillot / Théâtre national de Strasbourg / TF2-Cie Jean-François Peyret. Avec la participation artistique du Jeune Théâtre National et le soutien de l'Ircam. La compagnie TF2 est subventionnée par la DRAC Ile-de-France. www.tf2.asso.fr

Conférences en Neurobiologie Ladislav Tauc 2004



La 4^e Conférence en Neurobiologie Ladislav Tauc, intitulée "Le monde de la synapse : bases moléculaires, pathologie et découverte de médicaments" s'est tenue les 9 et 10 décembre 2004 sur le campus du CNRS à Gif-sur-Yvette.

La conférence a été organisée par le Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire (UPR 9040), elle a accueilli 20 conférenciers et a permis la présentation de 60 posters.

Elle a suscité une très large audience : 350 participants nationaux et internationaux de laboratoires publics et privés.

La conférence a d'abord permis de dégager le rôle émergent des cellules gliales dans la modulation de la transmission synaptique et de vulgariser la notion de "synapse tripartite".

Le second thème, concernant la signalisation calcique intracellulaire, était conçu pour suivre le cheminement des signaux calciques depuis leur élaboration jusqu'à leurs effecteurs nucléaires permettant de moduler spécifiquement l'expression de certains gènes.

Enfin, les grandes pathologies du système nerveux et la conception de nouveaux agents pharmacologiques ont constitué la thématique de la seconde journée.

Les résultats récents dans ce domaine font émerger l'aspect original de l'apport des nouvelles technologies (bioinformatique, puces à ADN) dans la conception de nouvelles molécules à visée thérapeutique et dans le décriptage moléculaire des pathologies.

Les résumés de la conférence sont visibles sur le site internet de la conférence (www.confatauc.cnrs-gif.fr).

T. Shimahara
conf2004@nbcn.cnrs-gif.fr

Symposium en l'honneur de Marie-Jo Besson

Le 4 Juin 2004 s'est déroulée au collège de France une journée scientifique et amicale en l'honneur du Pr Marie-Jo Besson

La carrière scientifique de M.J. Besson a débuté dans le laboratoire de Neuropharmacologie dirigé par le Pr J. Glowinski. Elle a ensuite créé et dirigé le laboratoire de *Neurochimie Anatomie* au sein de l'Institut des Neurosciences de l'Université Paris 6, et participé de façon importante à l'édifice des connaissances dans le domaine de la physiologie des Ganglions de la Base. Le Pr Besson s'est également investie dans les plus hautes responsabilités d'enseignement avec, notamment, la direction de l'École Doctorale 3C Cerveau, Cognition et Comportement. Plusieurs de ses anciens élèves et collaborateurs étaient fiers d'honorer, sous l'égide du Pr J. Glowinski, la carrière scientifique de cette Grande Dame des Neurosciences Françaises. De nombreuses personnalités scientifiques Françaises et internationales ont ainsi participé à cette réunion sur *les Ganglions de la Base : de la structure aux fonctions*.

La première session était organisée autour de l'évolution des systèmes dopaminergiques chez les mammifères (P. Vernier), le développement et l'évolution de la spécification neuronale dans les ganglions de la base (S. Retaux) et l'organisation architecturale et fonctionnelle du système dopaminergique nigro-striatal (M. Deniau).

La deuxième session abordait propriétés des neurones dopaminergiques de l'ATV en réponse à des stimuli prédictifs d'une récompense (W. Schultz) ou, *a contrario*, aversifs (P. Bolam), la synchronisation spatio-temporelle des neurones cortico-striataux et les réponses striatales (S. Charpier) et l'analyse des codes corticaux dans les décisions perceptuelles (R. Romo). Les mécanismes de

régulation des équilibres DA-cholinergiques (M.L. Kemel) et sérotoninergiques (U. Spampinato) ont ensuite été abordés, puis les voies de signalisation intrastriatale : phosphorylations en aval des récepteurs D1 (J-A Girault), mécanismes d'activation des voies ERK par les drogues toxico-manogènes (E. Valjent), régulation de l'adressage des voies ERKs et de leur substrat Elk-1 par le transport vésiculaire (P. Vanhoutte). La dernière session abordait des modèles expérimentaux de pathologie des ganglions de plasticité synaptique cortico-striatale (P. Calabresi), les effets d'un traitement à la L-dopa sur les régulations géniques chez le rat 6-hydroxy-dopamine (V. Sgambato) et le rôle de la dopamine dans la dégénérescence striatale dans un modèle *in vitro* de maladie de Huntington (J. Caboche).

L'ensemble de cette journée, d'une grande qualité scientifique, s'est déroulée dans la bonne humeur, et dans une ambiance de franche amitié et reconnaissance pour l'ensemble de la carrière du Pr Besson. ■

jcaboche@mail.snv.jussieu.fr



Le Club EpilepsieS

Actuellement, plus de 200 chercheurs, cliniciens, ingénieurs ou techniciens s'intéressent, en France, de près ou de loin à l'Épilepsie. À l'initiative de chercheurs et cliniciens, un Club EpilepsieS a été créé en 2002 sous l'égide de la *Société de Neurosciences*. Ce Club EpilepsieS a pour ambition de favoriser des échanges de questions et de connaissances et d'inciter ses membres à développer des projets transversaux. Il souhaite être tout particulièrement une plate-forme permettant au monde médical d'échanger avec le monde de la recherche (et inversement), mais aussi aux neuroscientifiques, aux physiciens, aux mathématiciens (etc.) de trouver facilement des interlocuteurs dans le domaine de l'épileptologie.

De même, le club EpilepsieS souhaite entretenir des relations suivies avec les sociétés savantes et les associations qui s'intéressent à la recherche en épileptologie.

Le Club EpilepsieS organise régulièrement des réunions et/ou des journées d'animation pour ses membres. Ainsi, en mai 2003, durant le 6^e Colloque de la Société à Rouen, le Club a organisé sa première journée scientifique. En octobre 2004, un mini-colloque sur les différents aspects scientifiques, cliniques et éthiques de l'utilisation des pièces de résection en chirurgie de l'épilepsie a été organisé au Collège de France, réunissant 70 personnes. En mai 2005, une session sur l'apport de l'épileptologie dans la connaissance du cerveau aura lieu lors du 7^e Colloque de la Société à Lille.

Un effort tout particulier est mené pour laisser l'expression aux étudiants et jeunes chercheurs.

Le Club EpilepsieS a développé un site web qui s'adresse aux membres du Club ainsi qu'au grand public et tout particulièrement aux personnes épileptiques. Une page est spécialement dédiée aux patients épileptiques qui désirent s'impliquer dans des programmes de recherche. Avec le souci de respecter les règles émises par la CNIL, le Club met en relation patients et chercheurs. Les données transmises par le Club ne sont pas intégrées dans une base de données de quelque nature que ce soit. ■

contact@club-epilepsies.asso.fr
http://www.club-epilepsies.asso.fr

Le Club des Ganglions de la Base

Le Club des Ganglions de la Base (CGB) regroupe aujourd'hui une communauté forte de plus de 200 membres. Il revendique sa filiation avec la Société des Neurosciences et organise, en plus de ses rencontres propres, pour chacun des Colloques de la Société, des réunions spécifiques, très suivies. Il faut rendre hommage à Jacques Glowinski d'avoir été à l'origine du Club et à Yves Agid d'avoir su mobiliser les chercheurs-cliniciens du Club des Mouvements Anormaux (CMA) autour de l'idée d'échanges réguliers entre les deux Clubs. A ce jour, pas moins de 4 colloques mixtes ont été tenus ou sont en voie de l'être, le dernier à l'occasion du Colloque de Lille de la *Société des Neurosciences*.

De fait, les recherches ayant pour préoccupation le même objet -le mouvement- la fécondation croisée s'est rapidement imposée à tous comme une évidence et une nécessité. Une évidence, parce que l'approche expérimentale est centrée sur des problématiques de recherche de plus en plus proches de la pathologie humaine ; une nécessité, parce que les

progrès des Neurosciences permettent au chercheur-clinicien de finaliser ses hypothèses physio-pathologiques pour rendre compte de la symptomatologie, optimiser les traitements actuels et en imaginer de nouveaux. De façon concomitante, les chercheurs expérimentalistes -ce que l'on nomme parfois, de façon discutable, les fondamentalistes- trouvent dans ces échanges un moyen unique de ne pas se couper, voire de découvrir, la réalité clinique et, *in fine*, l'objectif véritable de leur recherche de biologie intégrative.

Les objectifs du CGB sont donc centrés sur la promotion d'échanges informels entre équipes, avec l'idée de favoriser la formation des jeunes doctorants en décloisonnant les disciplines, toutes au service d'une même problématique de recherche. Par ailleurs, fort d'une interdisciplinarité exemplaire, l'intérêt de ces rencontres réside aussi dans la confrontation de méthodes d'approches d'une très grande diversité, de la neurologie à la génétique moléculaire, à titre d'illustration. De ce point de vue, de tels échanges entre cliniciens-chercheurs et fondamentalistes apparaissent comme une démarche originale et susceptible de créer des émules.

Depuis l'origine, grâce à la volonté et à l'énergie de quelques uns qu'il faut saluer ici, le CGB dispose d'un site web très visité. En 2004, grâce aussi à des sponsors éclairés, le CGB s'est doté d'un outil de communication nouveau, sous forme d'une revue bisannuelle *Mouvements - Neurosciences Biologiques*, qui fait aujourd'hui notre fierté. Notre revue n'en est qu'à ses balbutiements mais nous sommes confiants dans son avenir, eu égard à l'écho que son premier numéro a rencontré.

Ainsi, rassembler et échanger sur le mouvement et ses pathologies, dans des confrontations pluridisciplinaires résultant en un dialogue constructif, dans le respect de l'autre et dans l'intérêt de la discipline, avec en plus le souci de la formation d'excellence pour nos jeunes, reste l'objectif central du CGB. Notre Club, partie prenante de la *Société des Neurosciences*, a en son sein des forces vives considérables. Nous savons que ces talents adhèrent à notre projet et partagent nos ambitions. Encore faut-il les mobiliser ! ■

André Nieoullon

katia.mattei@lncf.cnrs-mrs.fr

Site web : <http://sommeil.univ-lyon1.fr/cgb/index.htm>

Mai 2005

**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 Bueé*
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** *J.-G. Barbara (Paris),*
J. Brocard (Grenoble),
B. Chamak (Paris),
F. Coussen (Bordeaux),
P. Derkinderen (Nantes),
A. Didier (Lyon), T. Galli (Paris),
J.C. Poncer (Paris),
V. Perrier (Montpellier)
L. Prézeau (Montpellier),
L. Venance (Paris).
- Ont participé à ce numéro** *J. Caboche, A. Depaulis, J.-L. Martinot,*
A. Nieoullon, J.F. Peyret,
A. Prochiantz, T. Shimahara,
S. Tordjman.
- 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^{er} octobre
pour le numéro d'hiver.

Photographie de couverture :

*Reconstruction tridimensionnelle d'un interneurone hippocampique
en microscopie confocale après injection à la biocytine.*

J.C. Poncer (INSERM U739) et R.A. McKinney (Univ. Zurich, Suisse).