

Sommaire

Éditorial	p. 2
Histoire des Neurosciences	p. 3
• Théorie de la transmission nerveuse à la plaque motrice d'Alfred Vulpian	
La revue Neuropsychologie	p. 5
Tribune libre	p. 6
• Une nouvelle ère pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer : les microARNs	
Dossier	p. 9
• L'expérimentation animale au troisième millénaire	
Lecture Alfred Fessard	p. 18
• Christine Petit	
Colloque biennal	p. 19
• Colloque de la Société 2009 : un grand millésime !	
Assemblée Générale	p. 20
Prix de la Société	p. 26
Semaine du Cerveau	p. 27

Éditorial

par Yves Tillet

Cette Lettre est aussi la vôtre ! N'hésitez donc pas à nous envoyer vos suggestions, réactions et billets d'humeur, le Comité de rédaction, sans qui cette Lettre ne serait pas, examinera attentivement toutes vos propositions pour la rendre encore plus attractive.

Je terminais mon éditorial de la *Lettre* précédente en espérant vous retrouver nombreux à Bordeaux pour le 9^e Colloque de la Société. Je ne crois pas que c'est mon invitation mais plutôt la qualité du programme proposé par le Comité d'organisation qui vous a incités à venir en grand nombre à Bordeaux en mai dernier. Je ne reviendrai pas dans le détail sur le programme scientifique de très haut niveau, je voudrais simplement à nouveau remercier et souligner la qualité de l'accueil, sans faille, qu'Abdelhamid Benazzouz, Stéphane Oliet et leur équipe nous ont réservés en faisant de ce colloque un moment de rencontre et d'échanges fructueux tant sur le plan humain que scientifique. Pour reprendre le titre du compte rendu que vous lirez dans ces pages, le colloque 2009 aura été un grand millésime, à l'image de ceux dégustés lors du dîner à Giscours. Ce colloque nous a permis de suivre, entre autres, la *Lecture Fessard* donnée par Christine Petit, "des gènes de la surdité à la physiologie auditive", une belle démonstration de l'apport de la clinique à la physiologie fondamentale et de l'étude d'une sensorialité encore très peu étudiée et donc mal connue. Vous trouverez un aperçu de tout cela dans les divers comptes rendus présents dans la *Lettre*.

Avec le Comité de rédaction, nous avons jugé utile de consacrer un dossier sur l'expérimentation animale, à un moment où l'Union Européenne propose une révision de la législation dans ce domaine. Certes, l'expérimentation animale n'est pas spécifique des neurosciences mais il me semble qu'elle est ressentie différemment dès que l'on expérimente sur le cerveau, organe de la pensée par excellence qui gouverne nos choix et caractérise chacun. L'expérience en neurobiologie se doit donc d'être menée, peut-être encore plus qu'ailleurs, en accord avec toutes les règles éthiques et la législation en vigueur. Ce dossier fait un point complet sur le sujet. Nous avons recueilli l'avis de personnes plus directement confrontées à cette réglementation comme les présidents de comité régional d'éthique ou bien les responsables de plate-forme. Cette synthèse montre bien les avancées réalisées pour les espèces de laboratoire plus traditionnelles, comme les rats et les souris, mais elle montre aussi ses limites pour les espèces moins conventionnelles.

Après "L'expérimentation animale au troisième millénaire", cette *Lettre* se veut résolument tournée vers l'avenir avec la *Tribune Libre* de Sébastien Hébert qui nous fait découvrir "Une nouvelle ère pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer..." avec l'utilisation des microARNs. Comme vous le lirez, cette approche est très prometteuse et, à défaut de proposer un nouvel outil thérapeutique dans un proche avenir, elle devrait permettre d'améliorer nos connaissances sur cette maladie.

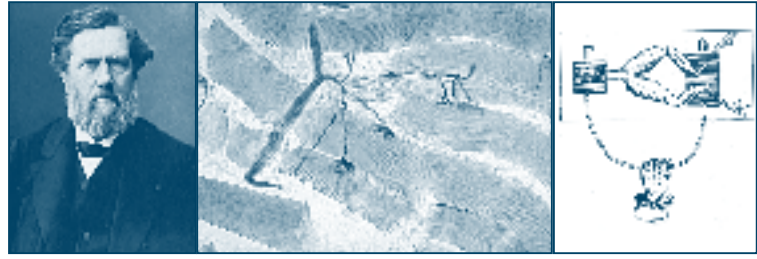
De la nouveauté il en est encore question avec la *Revue de Neuropsychologie* qui fait peau neuve sous la houlette de son dynamique rédacteur en chef, Francis Eustache.

Vous trouverez encore bien d'autres informations dans cette *Lettre* avec la rubrique *Histoire des Neurosciences*, sur la vie et les activités de la Société parmi lesquelles la Semaine du Cerveau est un élément essentiel pour établir, puis maintenir, un lien entre Recherche et Société. Cette manifestation est particulièrement importante pour nous car c'est un extraordinaire outil de promotion de notre discipline. C'est aussi un formidable moment d'échange où chacun peut faire partager ses connaissances avec un public toujours plus intéressé et curieux, avide d'explications. Un moment privilégié aussi pour recueillir le regard de nos concitoyens sur nos recherches. J'ai eu souvent l'impression que les explications données au cours des conférences et débats avec le public rendent mieux compte de notre place dans la Société comme "producteur" de savoir que les publications dans les meilleures revues, si importantes soient-elles, mais seulement lues par quelques spécialistes. Ce moment d'échange particulier avec le public est aussi le moment d'expliquer le pourquoi et le comment de nos recherches, la nécessité d'avoir recours à l'expérimentation animale non sans avoir longuement réfléchi aux dimensions éthiques de ce choix. Nous devons encourager nos étudiants en thèse à s'impliquer dans cette démarche, peut-être, hélas, insuffisamment valorisée dans leur formation doctorale.

En attendant, je vous laisse découvrir cette nouvelle édition en formulant tous mes vœux de réussite pour 2010 pour tous vos projets en cours ou à venir. ■

Théorie de la transmission nerveuse à la plaque motrice d'Alfred Vulpian⁽¹⁾

par Jean-Gaël Barbara



Alfred Vulpian (1826-1887)

Plaques motrices

Galvanisation de la moelle épinière

La polémique au sujet du mode d'action du curare aura duré plus de trente années. Après une période de mise au point technique des protocoles d'empoisonnement sur divers animaux, succède une seconde période où l'électrophysiologie allemande entre en scène et se combine avec les nouvelles données histologiques sur les plaques motrices. Une nouvelle théorie voit le jour, soutenue par de jeunes physiologistes qui s'affrontent à Claude Bernard et finissent par le convaincre. Selon Vulpian, le curare abolit la transmission entre la plaque motrice et le muscle. Cette première ébauche d'une théorie de la neurotransmission permet de comprendre l'essor d'une nouvelle physiologie dans le sillage de l'école bernardienne par une meilleure intégration des disciplines, une foi plus grande accordée au réductionnisme et au matérialisme.

La proposition de Vulpian sur le mode d'action du curare est l'hypothèse d'un groupe de physiologistes attentifs aux données de l'histologie et de l'électrophysiologie, qui invente un cadre théorique de discussion approfondi sur la nature de la transmission entre le nerf et le muscle. Cette élaboration conceptuelle est la conclusion de recherches menées sur les effets des poisons, dont les plus anciennes, parmi celles citées par les physiologistes du XIX^e siècle, remontent à Felice Fontana (1730-1805).

Qu'elles aient été réalisées par Bernard, Brown-Séquard, Vulpian, et bien d'autres, mais également précédemment par François Magendie dès le début du XIX^e siècle, ces expériences répondent à une curiosité commune pour les pouvoirs de substances le plus souvent végétales. Elles peuvent nous paraître naïves ; cependant, le projet bernardien s'inscrit dans un édifice large avec la valorisation du sang et l'usage du concept de milieu intérieur.

Vulpian, de treize ans le cadet de Bernard, entreprend ses propres recherches dans un style très proche ; cependant, il ne souhaite pas seulement reproduire les expériences du maître, mais très tôt, mettre à l'épreuve les hypothèses gratuites que Bernard a négligé de tester systématiquement.

Vulpian contredit Bernard sur plusieurs points, complète ses études et gagne ainsi son autorité dans ce domaine. Il observe que le curare, introduit dans la bouche d'une grenouille, la tue en quelques jours. Vulpian réussit aussi à empoisonner une grenouille en la badigeonnant de poison. Il étudie plus systématiquement les venins de différentes espèces, dont celui des crapauds et obtient des empoisonnements mortels. Il intoxique une grenouille qui se paralyse en vérifiant au microscope le maintien de la circulation capillaire dans la transparence du muscle de la langue - selon la méthode d'Augustus Waller (1816-1870) - et obtient même un retour de l'animal à la vie, également produite sur le chien avec une ventilation pulmonaire.

Toutes ces dernières expériences, Bernard les confirme et les accepte, de même que la communauté des physiologistes dans son ensemble. Ces travaux montrent comment Vulpian cherche sa place dans la physiologie des poisons et la façon par laquelle il parvient à se faire respecter et juger par Claude Bernard comme bon expérimentateur, mais aussi interprète pertinent de ses résultats. Ainsi, Bernard reprend-il la célèbre expression de Vulpian dans ses cours selon laquelle, chez la grenouille curarisée, la sensibilité demeure intacte, mais elle ne peut s'exprimer, elle est "muette", selon Vulpian.

La seconde série d'expériences vise à localiser le site d'action du curare, son action "intime", c'est-à-dire pour reprendre la terminologie de Bernard, à déterminer les éléments histologiques tués par le poison. Ces expériences sont classiques et reposent sur des ligatures d'un membre de grenouille ou la séparation physique de la partie postérieure d'une grenouille, isolée de la circulation générale, avec intégrité des nerfs lombaires entre les régions antérieure et postérieure. Bernard conclut que la grenouille empoisonnée conserve sa sensibilité et la motricité de ses régions non atteintes par le curare circulant, le sang étant conçu au moins comme véhicule obligé de l'action toxique, ou comme site d'action du poison. Le curare tue donc le nerf moteur et non le sensitif, en agissant sur son bout périphérique.

Dans ses leçons de physiologie et pathologie du système nerveux (1858), Bernard énonce que la mort du nerf moteur réalisée par le curare procède de la périphérie au centre nerveux, en mentionnant qu'il s'agit du processus inverse de la dégénérescence wallérienne atteignant le nerf coupé. En effet, l'action est bien d'abord périphérique, car, comme l'a déjà montré Fontana, le nerf moteur, plongé dans le curare, continu d'exciter le muscle, si son extrémité est préservée du poison. Ensuite, l'élément moteur meurt dans son intégralité, selon Bernard, jusqu'au centre nerveux, une opinion qu'il

⁽¹⁾ Un article sur ce thème est publié dans les comptes rendus de la Société de Biologie (2009).

Théorie de la transmission nerveuse... (suite)

professe encore en 1875. Mais Brown-Séquard, Vulpian, ainsi que d'autres physiologistes allemands, nient cette atteinte rétrograde du nerf moteur. Comment le curare pourrait-il avoir une action qui se propage? D'autre part, la "force-électromotrice", le "courant nerveux", la "force électro-tonique", ou encore, selon les auteurs, la "variation négative" du nerf sont préservés en présence du poison, comme l'ont montré notamment Otto Funke (1828-1879) et Emil du Bois-Reymond. Pour Claude Bernard, l'idée qu'un nouvel indice électrophysiologique ne soit pas obligatoirement un corrélât fonctionnel du nerf ne le dérange nullement; il se dit prêt à accepter l'idée qu'un nerf empoisonné puisse continuer à être le siège d'une telle variation de courant. Pour Bernard et Koelliker, l'excitabilité du nerf moteur, c'est uniquement son aptitude à contracter un muscle. Pour Vulpian en revanche, l'excitabilité du nerf moteur n'est pas atteinte, puisqu'un nerf en présence de curare conserve sa possibilité de contracter un muscle, si son extrémité est préservée du poison. Dès lors, si la propriété du muscle n'est pas en cause, ni celle du nerf moteur, le curare porte ses effets sur la "transmission de l'excitation nerveuse à la fibre musculaire" selon l'expression de Vulpian dans son cours de 1863. La nuance semble tenir à la distinction entre fonction et propriété d'un nerf, et à la valeur physiologique portée à un indice électrophysiologique. Elle tient aussi à l'interprétation d'une structure histologique récemment découverte par les histologistes Willy Kühne (1837-1900) et Charles Rouget (1824-1904) : la plaque motrice auquel Vulpian attribue une propriété particulière, bloquée par le curare et impliquée dans la transmission neuromusculaire, en suivant la conjecture de Funke.

Bernard n'admet pas cette hypothèse et base son interprétation sur une observation qui, selon lui, explique beaucoup mieux l'action du curare. Au cours de l'empoisonnement lent d'une grenouille par une dose faible de curare, les actions spontanées sont bloquées, alors que la stimulation galvanique d'un nerf moteur demeure quelque temps efficace pour contracter un muscle. Ce résultat ne nous surprend pas, une forte libération d'acétylcholine pouvant déplacer une faible concentration synaptique de curare. De son côté, Bernard en déduit que l'action première du poison est un découplage – il parle de décrochement – entre le nerf moteur et la moelle épinière, puisque les actions spontanées impliquant la moelle épinière peuvent être supprimées par le curare, alors que les nerfs moteurs conservent leur fonction au cours de la stimulation galvanique. De sorte que Bernard place une abolition de transmission non pas entre le nerf et le muscle, mais entre le centre et le nerf moteur, en niant l'importance de la plaque motrice dans le phénomène. Cette interprétation lui semble si séduisante qu'il renie sa

première loi d'une action du curare allant de la périphérie au centre pour l'inverse, et affirme dans son cours de 1864 que "le nerf moteur empoisonné par le curare perd ses propriétés du centre à la périphérie".

De son côté, Vulpian a franchi un pas de plus vers un certain réductionnisme et une foi en l'adéquation d'une propriété nerveuse – l'excitabilité – et une mesure physique : la variation négative. Par ailleurs, Vulpian avait miniaturisé une expérience de Bernard en isolant une préparation nerf – muscle de grenouille et en soumettant à l'action du curare des portions de plus en plus grêles des filets nerveux, en montrant que l'excitation électrique du nerf continuait d'engendrer une contraction musculaire. Ce résultat indiquait par une méthode physiologique d'organe isolé ce fait incontestable que l'action du curare s'exerçait, sinon entre le nerf et le muscle, du moins dans une région très localisée de la fibre nerveuse. Certains physiologistes avaient pensé à la portion de la fibre pénétrant dans le muscle, d'autres à la partie non myélinique de cette fibre, d'autres enfin à la plaque motrice, alors conçue comme un réseau de boucles de filets nerveux issues du nerf moteur et repartant par un nerf sensitif, la question de la présence d'extrémités libres dans cette plaque étant seulement posée.

Vulpian optait pour la plaque motrice en rejetant l'idée d'une immunité au curare de la fibre nerveuse dans sa partie myélinisée, en raison de la perméabilité de sa membrane au niveau des nœuds décrite par Ranvier. D'autre part, si le cylindre-axe était essentiellement insensible au curare, alors Vulpian en venait naturellement à mettre en doute la nature cylindraxile de la plaque motrice ! Il peut nous sembler que dans l'esprit de Vulpian, la physiologie définissait la plaque motrice comme une structure non-musculaire et non-nerveuse qui se mariait finalement bien avec l'idée d'une fonction intermédiaire dans la communication entre nerf et muscle, alors que, pour nous aujourd'hui, elle est à la fois musculaire et nerveuse.

Mais cette reconnaissance par Vulpian d'une nature non-seulement-musculaire, non-seulement-nerveuse de la plaque motrice, le mit sur le chemin d'un concept de transmission neuromusculaire. Une nouvelle physiologie semble alors se dessiner avec la participation d'une plus jeune génération de physiologistes ayant le plus souvent des compétences multiples, à l'instar de Vulpian qui pratique la physiologie classique, l'électrophysiologie, l'histologie fine et l'anatomopathologie avec la même rigueur. Sur un plan épistémologique, cette combinaison de talents permet de faire circuler une normativité scientifique à travers différents champs techniques, essentielle dans la constitution de tout objet biologique. Un autre caractère de cette nouvelle façon de concevoir les problèmes physiologiques

est l'adoption d'un certain réductionnisme, présent dans la théorie de Vulpian, car l'explication fait intervenir une structure microscopique située entre nerf et muscle.

Une conséquence de ce point de vue est la distinction très nette entre la fonction d'un élément histologique définie à l'échelle de l'organisme et ses propriétés reposant sur des caractéristiques matérielles. Sur ce point également, Vulpian a développé des idées très claires. Selon lui, Flourens et Bernard ont eu tort de confondre les deux concepts (fonction et fonctionnement) en soutenant que les fibres sensibles et motrices étaient des entités essentiellement différentes. Les élèves de Claude Bernard penchèrent progressivement pour une autre solution, à savoir qu'une fibre demeurait un élément conducteur de l'organisme qu'elle soit impliquée dans une fonction motrice ou sensitive. Après tout, la variation négative était comparable pour ces deux types de nerfs. Pour Vulpian, les données électrophysiologiques relatives aux nerfs représentaient donc une preuve que les fibres partageaient une même propriété d'excitabilité et de conduction de l'excitation pour laquelle différents auteurs cherchaient un nouveau terme plus spécifique, comme la "neurilité" proposé par Lewes, ou le "neuréréthisme" et la "névrilité" de Vulpian. Dès lors, l'action du curare était considérée comme indépendante de la propriété nerveuse fondamentale, alors que ce jugement était difficile à justifier par le rationalisme bernardien. Dans cette nouvelle perspective physiologique, proposant une mise à distance du concept même de fonction, l'abolition d'une fonction – la contraction du muscle par excitation du nerf moteur – s'interprétait non pas par la mort d'un élément histologique (Bernard), mais par l'abolition d'une propriété nouvelle à définir et localiser : la propriété de transmission de la plaque motrice. ■

Jean-Gael.Barbara@snv.jussieu.fr



COLLOQUE DE LA SOCIÉTÉ INTERNATIONALE D'HISTOIRE DES NEUROSCENCES (ISHN)

Paris, 15-19 juin 2010

École normale supérieure, salle Dussane.

Organisé en collaboration avec le CHN, UPMC, ENS, lab. SPHERE

(Paris 7). Contact ISHN : <http://www.ishn.org>

Contact local : CHN, <http://www.bium.univ-paris5.fr/chn>



La Revue de
Neuropsychologie :
un lien privilégié
entre chercheurs
et cliniciens

par Francis Eustache

La neuropsychologie se définit comme la discipline qui étudie les relations entre le fonctionnement du cerveau et le comportement. Elle a développé progressivement des applications dans le diagnostic, l'analyse des troubles, la rééducation et la prise en charge des patients. La neuropsychologie est ainsi animée d'une double ambition : décrire les substrats cérébraux sous-tendant les conduites humaines, y compris les plus élaborées, et utiliser ces nouvelles connaissances pour une meilleure compréhension des maladies du cerveau avec comme finalité le mieux-être des patients. La neuropsychologie a pris un essor particulier depuis une trentaine d'années, du fait du développement des neurosciences cognitives (psychologie cognitive, neuroimagerie...) et de l'évolution démographique conduisant à l'incidence accrue des maladies neurodégénératives.

Synthèse emblématique des progrès accomplis, de nouvelles méthodes d'analyse d'images permettent de visualiser les anomalies structurales et fonctionnelles dans diverses maladies (y compris en l'absence de lésion cérébrale focale) et de les mettre en relation avec des altérations cognitives et mentales spécifiques. Ces études ont aussi permis de décrire et de mieux comprendre des mécanismes cérébraux compensatoires, pistes pour de nouvelles thérapeutiques. De façon encore plus novatrice (car insoupçonnée il y a encore une dizaine d'années), cette approche s'étend maintenant à des désordres psychopathologiques. En associant élégamment neuropsychologie cognitive et neuroanatomie fonctionnelle, nous sommes entrés dans une nouvelle approche scientifique : la physiopathologie cognitive.

La Revue de Neuropsychologie, organe officiel de la Société de Neuropsychologie de Langue Française (SNLF), est le témoin privilégié du progrès des connaissances dans la communauté francophone. Elle publie, au rythme de quatre numéros par an, des articles scientifiques, expertisés par des pairs, sous la forme de contributions originales, de revues de synthèse et de notes méthodologiques. La Revue couvre l'ensemble des domaines de la neuropsychologie, de ses aspects les plus théoriques à ses applications pratiques. Elle constitue enfin l'outil de communication privilégié de la vie de cette Société. ■

neuropsych@chu-caen.fr

Rédacteur en chef de la revue de Neuropsychologie
www.revuedeneuropsychologie.com

Une nouvelle ère pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer : les microARNs

par Sébastien S. Hébert

Le séquençage du génome humain nous a appris qu'il fallait relativement peu de gènes pour construire un être humain. La complexité provient de l'assemblage de ces blocs de gènes en espace et en temps lors de la différenciation cellulaire. La majeure partie de cette complexité est régulée par les microARNs. Découverts chez le nématode il y a plus de 10 ans, les microARNs constituent une classe de petits ARNs non codants (ne codant pas pour une protéine) qui régulent la transcription génétique au niveau post-transcriptionnel. Depuis ces dernières années, des études ont montré que les microARNs sont impliqués dans les maladies humaines, les plus communes étant les maladies cardiaques et le cancer. Toutefois, des études récentes démontrent que les microARNs contribuent à la régulation de gènes clés associés aux maladies neurodégénératives et, plus particulièrement, la maladie d'Alzheimer (MA). Des changements spécifiques du niveau d'expression de microARNs sont observés chez les gens souffrant de la MA. De plus, une perte de microARNs dans des modèles animaux induit une dégénérescence neuronale. L'étude de la (des) fonction(s) des microARNs dans le neurone constitue donc une nouvelle ère pour la recherche sur la MA et les démences connexes.

Les microARNs : un petit aperçu

Le dogme central de la biologie moléculaire qui stipule que les gènes sont transcrits en ARN messagers (ARNm) puis en protéines s'est complexifié de façon importante au cours des dernières années. L'avancée la plus récente concerne la découverte d'une nouvelle famille de petits (~20 nucléotides) ARNs régulateurs non codants appelés microARNs [1]. Comme la plupart des gènes, les microARNs sont enfouis dans le génome et transcrits par l'ARN polymérase II dans le noyau [2] (Figure 1A). Les microARNs primaires (pri-microARNs) sont généralement très longs, jusqu'à plusieurs milliers de kilobases, et sont clivés par deux enzymes, Drosha et Dicer, pour produire des molécules matures et fonctionnelles. Dans la majorité des cas, les microARNs fonctionnent en inhibant la synthèse protéique. Spécifiquement, ils se lient de manière partiellement complémentaire dans la région 3' non traduite (3'UTR) de l'ARNm, ce qui entraîne une inhibition de la traduction et/ou une dégradation d'ARNm. On estime qu'environ 25 % des microARNs sont transcrits à partir d'un ARNm hôte et qu'environ 15 % sont co-exprimés en groupe. Le reste est sous le contrôle d'un promoteur indépendant.

Des études ont démontré que chaque microARN peut se lier à plusieurs centaines d'ARNm à la fois et par conséquent réguler un réseau important de gènes et voies métaboliques. Un changement dans l'homéostasie de la régulation des microARNs dans le neurone, qui exprime beaucoup de gènes, pourrait donc avoir des conséquences biologiques graves. Actuellement, on a identifié 706 microARNs chez l'humain (547 chez la souris) (<http://microrna.sanger.ac.uk>), dont plusieurs sont

spécifiquement exprimés dans le cerveau. Dans ce cadre, il a été démontré que les microARNs sont essentiels pour le développement du cerveau et pour le développement et le fonctionnement du neurone et de la synapse [2].

La maladie d'Alzheimer et les microARNs

La MA est une maladie neurodégénérative menant progressivement à la détérioration du cerveau et qui porte gravement atteinte à la faculté de penser et à la mémoire. C'est la forme la plus commune de démence, elle touche environ 26 millions de personnes à l'échelle mondiale. Pour l'instant, il n'existe pas de traitement efficace pour la MA et les causes exactes demeurent incomprises. Les deux caractéristiques pathologiques principales de la MA sont les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires dans le cerveau. Les plaques sont constituées principalement de peptides amyloïdes insolubles dérivés du clivage enzymatique de la Protéine précurseur de l'amyloïde (APP). Les enchevêtrements sont constitués d'une forme hyperphosphorylée et agrégée de la protéine Tau.

Au cours des dernières années, des études ont pu mettre en évidence qu'une altération de la régulation transcriptionnelle de gènes peut conduire à la MA. En effet, une duplication du gène APP ainsi que des mutations dans son promoteur, qui mène à une augmentation de l'expression de la protéine APP, ont été retrouvées chez des individus atteints d'une forme familiale (héréditaire) de la MA. Aussi, pour une raison qui demeure toujours inconnue, une augmentation de la protéine BACE1 (Beta-site APP cleaving enzyme 1), l'enzyme clé qui clive APP pour générer les peptides amyloïdes, est observée chez les individus souffrant de la forme dite

sporadique de la MA [3], qui constitue environ 99 % de tous les cas. Ainsi, l'ARNm de BACE1 reste stable, ce qui suggère qu'une partie de cette régulation est post-transcriptionnelle. Une telle augmentation de l'expression de BACE1 constituerait donc un facteur de risque important pour développer la MA. L'étude des mécanismes moléculaires qui régulent l'expression de ces gènes, et peut-être d'autres, peut ainsi contribuer à l'avancement des connaissances sur le développement de la MA et plus particulièrement la forme sporadique : la plus commune et la moins étudiée.

L'hypothèse qu'un changement dans la régulation du réseau de gènes contrôlé par les microARNs peut contribuer aux maladies neurodégénératives [4] a été testée sur plusieurs modèles animaux. Par exemple, des études génétiques réalisées chez la souris et la Drosophile démontrent qu'une suppression de Dicer dans le cerveau mène à une dégénérescence neuronale et une mort prématurée [3]. Certains animaux mutants, plus particulièrement des souris, développent un phénotype caractéristique des maladies neurodégénératives étudiées (perte de mémoire, ataxie, etc.). Évidemment, d'autres études seront nécessaires afin d'élucider le nombre exact de microARNs impliqués (et les gènes régulés par ceux-ci) dans le fonctionnement et le contrôle de la survie neuronale.

Parmi les gènes ciblés par les microARNs, on trouve APP et BACE1. En effet, certains microARNs peuvent réguler l'expression de ces deux gènes clés impliqués dans la production des peptides amyloïdes [3,5-7] (Figure 1B). De surcroît, une forte corrélation existe entre le niveau d'expression de BACE1 et d'un microARN spécifique, nommé miR-29, chez un des patients atteints de la forme sporadique de la MA. De surcroît, miR-29 peut réguler la production des peptides amyloïdes dans un modèle cellulaire pour la MA. Ces études supportent donc l'hypothèse qu'un changement dans le niveau d'expression de microARNs, comme miR-29, peut contribuer à la production des peptides amyloïdes et accélérer le développement de la MA.

En plus de cibler la production des peptides amyloïdes toxiques, il est possible que les microARNs participent au rôle pathologique de la protéine Tau. En effet, des études génétiques réalisées chez la Drosophile démontrent qu'un blocage de la maturation des microARNs dans les cellules neuronales de l'œil rehausse la toxicité médiée par Tau [8]. Récemment, il a été montré qu'un microARN exprimé spécifiquement dans le neurone, miR-124, contribue à la régulation de l'expression de BAG2, une protéine chaperonne impliquée dans le transport et l'agrégation de Tau [9]. De plus, une absence complète de

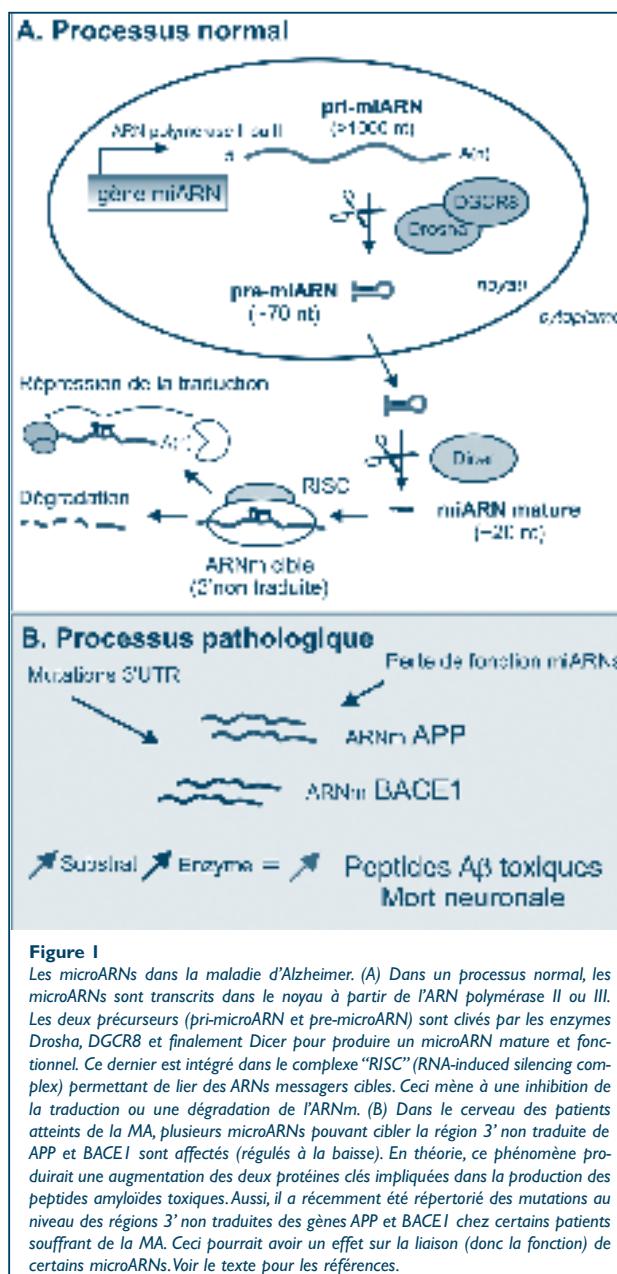


Figure 1
 Les microARNs dans la maladie d'Alzheimer. (A) Dans un processus normal, les microARNs sont transcrits dans le noyau à partir de l'ARN polymérase II ou III. Les deux précurseurs (pri-microARN et pre-microARN) sont clivés par les enzymes Drosha, DGCR8 et finalement Dicer pour produire un microARN mature et fonctionnel. Ce dernier est intégré dans le complexe "RISC" (RNA-induced silencing complex) permettant de lier des ARNs messagers cibles. Ceci mène à une inhibition de la traduction ou une dégradation de l'ARNm. (B) Dans le cerveau des patients atteints de la MA, plusieurs microARNs pouvant cibler la région 3' non traduite de APP et BACE1 sont affectés (régulés à la baisse). En théorie, ce phénomène produirait une augmentation des deux protéines clés impliquées dans la production des peptides amyloïdes toxiques. Aussi, il a récemment été répertorié des mutations au niveau des régions 3' non traduites des gènes APP et BACE1 chez certains patients souffrant de la MA. Ceci pourrait avoir un effet sur la liaison (donc la fonction) de certains microARNs. Voir le texte pour les références.

microARNs dans le cerveau de souris mène à une hyperphosphorylation de Tau telle que celle observée chez les patients souffrant de la MA (Hébert S.S. et al. non publié). Le réseau de gènes contrôlé par les microARNs est donc directement (ou indirectement) impliqué dans la régulation du métabolisme de Tau.

Plusieurs groupes ont fait des études préliminaires pour détecter la présence de microARNs dans le cerveau et le sang d'individus atteints de la MA [3,7,10,11]. Brièvement, celles-ci démontrent qu'il existerait un réseau complexe de microARNs (et de gènes) dérégulés spécifiquement chez les patients souffrant de la maladie. Bien sûr, d'autres études seront nécessaires afin de comprendre le (les) effet(s) biologique(s) de tels changements. Aussi, il faudra déterminer si ces modifications sont associées à la cause ou la conséquence de la maladie. Curieusement, des prédictions bioinformatiques montrent que la majorité des microARNs diminués dans le cerveau des patients

atteints de la maladie d'Alzheimer pourraient théoriquement réguler l'expression d'APP et/ou de BACE1 [3]. D'un point de vue mécanistique, une diminution du niveau des microARNs induirait une augmentation de la protéine ciblée. Bien évidemment, des études plus approfondies avec des modèles biologiques appropriés seront nécessaires pour valider de telles prédictions. Toutefois, ces observations sont très encourageantes pour la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le développement de la forme sporadique de la MA.

En plus d'une perte de fonction des microARNs liée à l'âge et/ou aux facteurs environnementaux, il est possible que des mutations génétiques puissent augmenter le risque de développer la MA et d'autres maladies neurodégénératives. En effet, il a déjà été démontré que certains polymorphismes dans l'extrémité 3' non traduite d'un ARNm peuvent moduler l'interaction avec un microARN. De telles mutations peuvent causer soit une perte (suppression du site de liaison du microARN) ou un gain (création d'un site de liaison pour un microARN) de fonction. Une étude récente a mis en évidence plusieurs polymorphismes dans l'extrémité 3' non traduite de BACE1 et APP, dont certains sont spécifiquement retrouvés chez les individus atteints de la MA et potentiellement impliqués dans l'interaction avec des microARNs [12]. D'autres études cliniques et biochimiques seront nécessaires pour valider ces observations.

Conclusion

En résumé, de plus en plus de neurobiologistes se tournent vers l'étude des microARNs. Les études actuelles démontrent que les ARNs non codants comme les microARNs peuvent contribuer significativement au développement de plusieurs maladies humaines, incluant les maladies neurologiques. En effet, un nombre croissant d'études démontre que les microARNs pourraient jouer aussi un rôle important dans le développement de la maladie de Parkinson [13], la maladie de Huntington [14,15] et une forme de démence frontotemporale [16]. Une thérapie génique basée sur la modulation des microARNs *in vivo* demeure peu probable à l'heure actuelle. Toutefois, les efforts dans le domaine du cancer, appuyés par des données préliminaires mentionnées précédemment, nous démontrent que la mesure de microARNs reste une voie de diagnostic très prometteuse. ■

sebastien.hebert@crchul.ulaval.ca

Références

- [1] Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004; 431: 350-355.
- [2] Hebert SS, De Strooper B. Alterations of the microRNA network cause neurodegenerative disease. *Trends Neurosci* 2009; 32: 199-206.
- [3] Hebert SS, Horre K, Nicolai L, Papadopoulou AS, Mandemakers W, Silaharoglu AN et al. Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer's disease correlates with increased BACE1/beta-secretase expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 6415-6420.
- [4] Hebert SS, De Strooper B. Molecular biology. miRNAs in neurodegeneration. *Science* 2007; 317: 1179-1180.
- [5] Hebert SS, Horre K, Nicolai L, Bergmans B, Papadopoulou AS, Delacourte A et al. MicroRNA regulation of Alzheimer's Amyloid precursor protein expression. *Neurobiol Dis* 2009; 33: 422-428.
- [6] Patel N, Hoang D, Miller N, Ansaloni S, Huang Q, Rogers JT et al. MicroRNAs can regulate human APP levels. *Mol Neurodegener* 2008; 3: 10.
- [7] Wang WX, Rajeev BW, Stromberg AJ, Ren N, Tang G, Huang Q et al. The expression of microRNA miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1. *J Neurosci* 2008; 28: 1213-1223.
- [8] Bilen J, Liu N, Burnett BG, Pittman RN, Bonini NM. MicroRNA pathways modulate polyglutamine-induced neurodegeneration. *Mol Cell* 2006; 24: 157-163.
- [9] Carrettiero DC, Hernandez I, Neveu P, Papagiannakopoulos T, Kosik KS. The chaperone BAG2 sweeps paired helical filament-insoluble tau from the microtubule. *J Neurosci* 2009; 29: 2151-2161.
- [10] Cogswell JP, Ward J, Taylor IA, Waters M, Shi Y, Cannon B et al. Identification of miRNA changes in Alzheimer's disease brain and CSF yields putative biomarkers and insights into disease pathways. *J Alzheimers Dis* 2008; 14: 27-41.
- [11] Lukiw WJ. Micro-RNA speciation in fetal, adult and Alzheimer's disease hippocampus. *Neuroreport* 2007; 18: 297-300.
- [12] Bettens K, Brouwers N, Engelborghs S, van Miegroet H, De Deyn P, Theuns J et al. APP and BACE1 miRNA genetic variability has no major role in risk for Alzheimer's disease. *Hum Mutat* 2009; in press.
- [13] Wang G, van der Walt JM, Mayhew G, Li Y, Zuchner S, Scott WK et al. Variation in the miRNA-433 binding site of FGF20 confers risk for Parkinson disease by over-expression of alpha-synuclein. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 283-289.
- [14] Johnson R, Zuccato C, Belyaev ND, Guest DJ, Cattaneo E, Buckley NJ. A microRNA-based gene dysregulation pathway in Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2008; 29: 438-445.
- [15] Packer AN, Xing Y, Harper SQ, Jones L, Davidson BL. The bifunctional microRNA miR-9/miR-9* regulates REST and CoREST and is downregulated in Huntington's disease. *J Neurosci* 2008; 28: 14341-14346.
- [16] Rademakers R, Eriksen JL, Baker M, Robinson T, Ahmed Z, Lincoln SJ et al. Common variation in the miR-659 binding-site of GRN is a major risk factor for TDP43-positive frontotemporal dementia. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 3631-3642.



VIENT DE PARAÎTRE

“KANT ET LE CHIMPANZÉ
ESSAI SUR L'ÊTRE HUMAIN,
LA MORALE ET L'ART”

Georges Chapouthier

Éditions Belin, 2009

ISBN 978-2-7011-4698-0

Prix : 17 euros

L'expérimentation animale au troisième millénaire

par Stéphane Gaillard et David Blum

Un rapport de la Commission Européenne datant de 2007 précise que plus de 12 millions d'animaux sont utilisés par an à des fins expérimentales et scientifiques dans l'ensemble des États membres de l'Union Européenne (1). Aujourd'hui, de nombreux groupements d'intérêt militent en faveur de la réduction voire la suppression de l'expérimentation animale, donnant à la question le statut de véritable débat de société, débat malheureusement trop souvent houleux. Conscientes de cette situation, les instances dirigeantes tant françaises qu'européennes ont, tout récemment, réactualisé les différents textes qui encadrent l'expérimentation animale et des structures chargées d'étudier de manière approfondie le sujet ont été mises en place, à l'exemple du groupe de travail "Animal et Société" instauré en 2008 par Michel Barnier, alors ministre de l'agriculture et de la pêche. La Communauté Européenne, quant à elle, vient, en 2009, de proposer une révision de sa législation en matière d'expérimentation animale, vieille de près d'un quart de siècle. Face à ces récentes évolutions et à l'importance de la pratique expérimentale chez l'animal dans le domaine des neurosciences, la Lettre propose de faire le point dans ce dossier.

Les réglementations

L'utilisation d'animaux dans le but d'acquérir et d'augmenter les connaissances biologiques et médicales remonte à l'antiquité. Le droit romain interdisant la dissection de cadavres humains, on peut attribuer à Galien (environ 130-200 après JC) la pratique systématique de l'expérimentation animale, principalement sur des cochons et des singes. En dépit de l'ancienneté de cette pratique, aucune réglementation, tant législative que morale ne sera mise en place avant le XX^e siècle. En France, malgré la florissante école de physiologie du XIX^e siècle - et si l'on fait abstraction de la Loi Grammont, votée en 1850, essentiellement axée sur la protection des animaux domestiques - il faut attendre 1968 pour voir apparaître la notion légale d'autorisation pour l'expérimentation ou les recherches scientifiques pratiquées sur des animaux vivants (décret n° 68-139 du 9 février 1968) et 1976 pour que soit votée la première loi accordant à l'animal son statut d'être sensible. Cette loi (n° 76-629 du 10 juillet 1976) ordonne en effet, dans son article 12 (au milieu de considérations sur la divagation des chiens et des chats, dont les maires peuvent ordonner qu'ils soient tenus en laisse), que "l'article 276 du code rural soit remplacé par les dispositions suivantes :

- Il est interdit d'exercer des mauvais traitements envers les animaux domestiques ainsi qu'envers les animaux sauvages apprivoisés ou tenus en captivité.
- Des décrets en Conseil d'État déterminent les mesures propres à assurer la protection de ces animaux contre les mauvais traitements ou les utilisations abusives et à leur éviter des souffrances lors des manipulations inhérentes aux diverses techniques d'élevage, de parage, de transport et d'abattage des animaux".

Conscients (!) de l'importance des problèmes liés à l'expérimentation animale, les législateurs de 1976 lui consacrent néanmoins UNE phrase, ajoutant laconiquement :

"Il en est de même pour ce qui concerne les expériences biologiques médicales et scientifiques qui doivent être limitées aux cas de stricte nécessité". Ce troisième alinéa de l'article 276 du code rural constituera, pendant plus de dix ans, la seule référence législative française en matière d'expérimentation animale et ne sera définitivement abrogé que le 15 juin 2000, par l'ordonnance n° 2000-550.

C'est à l'échelon européen qu'apparaissent en 1985 les premiers textes encadrant l'utilisation des animaux à des fins expérimentales. Ces travaux aboutiront à la Convention STE 123, signée à Strasbourg par les 21 états membres du conseil de l'Europe le 18 mars 1986. Ce texte sera repris et consolidé sous la forme de la directive 86/609/CEE du Conseil des Communautés Européennes du 24 novembre 1986 "relative à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques". Cette directive 86/609 donne la ligne de conduite à suivre par les états membres pour sa traduction en droit national ; elle est toujours d'actualité en 2009.

À l'inverse de la loi française de 1976, la directive européenne 86/609 se veut très détaillée (on y apprend même dans son annexe II, relative à l'hébergement et aux soins des animaux que dans les cages destinées à recevoir des oiseaux "les abreuvoirs devraient avoir la même longueur que les mangeoires"). Les principaux volets de cette directive définissent ou précisent : les espèces animales concernées et les finalités de leur utilisation ; les conditions de soins et d'hébergement des animaux ; les conditions de contrôle de la bonne exécution de la directive ; les compétences et autorisations requises pour la pratique des expérimentations ; la nécessité d'une réflexion en vue de la mise en place de méthodes alternatives à l'expérimentation ; les types d'anesthésie ; la nécessité d'une notification préalable précisant les expériences et leurs protocoles ; la formation des personnels ; les condi-

tions de fonctionnement des établissements d'élevage fournisseurs d'animaux destinés à l'expérimentation et des établissements utilisateurs de ces animaux ; les caractéristiques des locaux destinés aux expérimentations. La directive 86/609 précise également qu'elle "ne limite pas le droit des États membres d'appliquer ou d'adopter des mesures plus strictes pour assurer la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou pour contrôler et restreindre l'utilisation d'animaux dans des expériences".

Initialement limitée aux expériences réalisées sur des animaux vertébrés à des fins de mise au point et de production de médicaments, de prévention, de diagnostic ou de traitement de maladies et d'évaluation de caractéristiques physiologiques, la directive européenne de 1986 a été rapidement élargie à tous les types d'animaux utilisés en expérimentation, y compris ceux utilisés en recherche fondamentale ou à des fins d'enseignement. Le texte de la directive 86/609 est consultable à l'adresse suivante :

http://ec.europa.eu/food/fs/aw/aw_legislation/scientific/86-609-eec_fr.pdf

La directive 86/609 a été traduite en droit français par le décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 relatif aux expériences pratiquées sur les animaux et par trois arrêtés du 19 avril 1988 fixant les conditions de fourniture d'animaux aux laboratoires agréés ; les conditions d'attribution de l'autorisation de pratiquer des expériences sur les animaux et les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements d'expérimentation animale. Ces textes, toujours en vigueur en 2009, seront complétés par les décrets 2001-464 du 29 mai 2001 et 2003-768 du 1^{er} août 2003 qui précisent encore les types d'expériences et d'animaux autorisés, l'origine des animaux, les conditions d'obtention de l'autorisation d'expérimenter, les conditions nécessaires à l'agrément des établissements ainsi que les modalités de leur contrôle. Ces arrêtés précisent par ailleurs les divers niveaux de responsabilité des personnels ainsi que les peines encourues en cas de manquement aux différentes dispositions.

Un quart de siècle déjà...

Bien qu'étant fort détaillée, la directive européenne 86/609, à la base de notre législation nationale date de près d'un quart de siècle. Les techniques, les thématiques et surtout les mentalités ont profondément évolué depuis sa rédaction et de nombreuses initiatives ont vu le jour au cours des dernières années pour actualiser, réviser, voire totalement réformer cette directive. L'une de ces initiatives émane de l'European Coalition for Biomedical Research (ECBR). Fondée en novembre 2006, l'ECBR

regroupe une cinquantaine d'associations académiques, sociétés savantes et instituts de recherches biomédicales européens autour d'un projet de révision de la directive 86/609. À travers ces différentes associations, l'ECBR compte environ 50 000 scientifiques, parmi lesquels tous les membres de notre *Société des Neurosciences*⁽¹⁾.

Face à ces diverses initiatives, la Commission des Communautés Européennes a présenté, en novembre 2008, une proposition de révision de la directive 86/609. Cette proposition vise à renforcer, conformément au protocole de l'Union Européenne sur le bien-être des animaux, la protection des animaux encore utilisés dans le cadre de procédures scientifiques, à assurer à l'industrie des conditions de concurrence équitables dans toute l'Union Européenne et à améliorer la qualité des activités de recherche qui y sont menées. Les nouvelles dispositions doivent contribuer également à limiter, autant qu'il est possible, le nombre d'animaux utilisés à des fins expérimentales.

En bref, la proposition comporte des dispositions concernant :

- l'acquisition, l'élevage, le marquage et la détention d'animaux, y compris des obligations en matière d'hébergement et de soins ;
- l'autorisation et le fonctionnement des établissements d'élevage qui fournissent ou utilisent des animaux et les inspections de ces établissements ;
- l'autorisation des personnes qui utilisent des animaux ou s'en occupent, qui supervisent ou sont chargées de concevoir des projets utilisant des animaux ;
- l'évaluation et l'autorisation de projets utilisant des animaux, y compris leur appréciation rétrospective ;
- le choix des procédures et leur exécution ;
- la mise au point, la validation, l'acceptation réglementaire et l'adoption d'approches alternatives ;
- la transparence assurée par la publication d'informations non techniques sur les projets, par des règles d'application nationales et des lignes directrices, ainsi que par des rapports sur la mise en œuvre et des statistiques.

À cet effet, la nouvelle proposition fixe des règles relatives aux aspects suivants :

1. le remplacement et la réduction de l'utilisation d'animaux dans les procédures scientifiques et le perfectionnement des conditions d'élevage, d'hébergement, de soins et d'utilisation des animaux dans ces procédures ;
2. l'origine, l'élevage, le marquage, les soins et l'hébergement des animaux ;
3. le fonctionnement des établissements d'élevage et des établissements fournisseurs ou utilisateurs ;
4. l'évaluation et l'autorisation de projets impliquant l'utilisation d'animaux dans des procédures.

⁽¹⁾ La Société des Neurosciences est membre de la FENS qui est affiliée à l'European Brain Council, un des membres de l'ECBR.

Le texte de cette proposition a été débattu et amendé par diverses commissions (environnement, agriculture) au sein du parlement européen entre mars et avril 2009 pour être finalement voté et adopté le 5 mai 2009. Le texte intégral peut être consulté à l'adresse suivante : www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=TA&reference=P6-TA-2009-0343&language=EN&ring=A6-2009-0240

Pour que cette proposition devienne loi, elle doit encore faire l'objet d'une seconde lecture au Parlement Européen et être approuvée par le Conseil.

Et l'éthique dans tout ça ?

Quel que soit son encadrement législatif, l'expérimentation animale repose sur le principe selon lequel l'homme s'autorise à la pratiquer. Ce principe n'a commencé à être remis en cause qu'à partir du milieu du XIX^e siècle. C'est le physiologiste anglais Marshall Hall (connu pour ses travaux sur l'arc réflexe) qui en 1831 a, le premier, établi des recommandations destinées à améliorer le bien-être des animaux utilisés à des fins expérimentales (2). Selon lui, l'expérimentation animale doit obéir aux cinq principes fondamentaux suivants :

1. On ne doit jamais avoir recours à l'expérimentation si la simple observation peut nous permettre d'obtenir l'information désirée.
2. Aucune expérimentation ne doit être réalisée sans avoir défini un objectif précis et sans la certitude que cet objectif sera atteint par cette expérimentation.
3. On ne doit pas, sans nécessité, répéter des expériences qui ont été déjà réalisées par d'autres physiologistes.
4. Toute expérience justifiée doit être réalisée avec le minimum de souffrance pour l'animal.
5. Toute expérience de physiologie doit être réalisée de façon à donner les résultats les plus précis et les plus documentés afin d'éviter autant que possible la nécessité de la répéter.

Dans l'introduction de son ouvrage de 1831, Hall précise : "In order fully to accomplish these objects, it will be desirable to form a society for physiological research. Each member should engage to assist the others. It should be competent to any member to propose a series of experiments, its mode, its objects. These should be first fully discussed, - purged from all sources of complication, prejudice, or error, - or rejected. If it be determined that such series of experiments be neither unnecessary nor useless, [...], they should then be performed, repeated if necessary, and duly attested. Lastly, such experiments, with the deductions which may flow from them, may then be published with the inestimable advantage of authenticity". Dans ce paragraphe, Marshall Hall pose précisé-

ment les principes de création et de fonctionnement des comités d'éthique qui ne seront mis en place que plus de 150 ans plus tard. Ces principes fondamentaux ne reçurent, en effet, en leur temps que peu d'écho, le bien-être de l'animal de laboratoire n'était pas la préoccupation principale du XIX^e siècle, époque où, dans nos campagnes, les animaux domestiques étaient encore menés à l'aiguillon⁽²⁾. Il faut attendre 1959, avec la publication de l'ouvrage de William Russel et Rex Burch (3), pour que les principes énoncés par Marshall Hall soient repris et développés par l'introduction de la règle des "3R" : "Replacement, Reduction, Refinement" (voir encadré) devant être appliquée à toute expérimentation animale et qui constitue encore aujourd'hui l'un des fondements de toute démarche éthique en matière d'expérimentation animale en Europe.

Les structures d'encadrement en France

Quelle que soit sa qualité, la législation ne peut encadrer totalement la pratique quotidienne à la paillasse et d'autre part la recherche, d'une façon générale, nous amène nécessairement à travailler dans des domaines et avec des techniques sur lesquels la législation n'a pas encore statué. C'est pourquoi, certains comités se sont spontanément créés dans les années 1970 afin d'établir des règles de base permettant de concilier recherche expérimentale et éthique morale. La première charte fran-

La règle des 3R

- **Replacement** : Remplacer l'expérimentation animale chaque fois que possible par une méthode alternative : développement des cultures cellulaires et de modèles mathématiques par exemple. Remplacer les expériences sur des animaux "sensibles" (primates, chien, chat) par des expériences sur des animaux "moins sensibles".
- **Reduction** : Réduire le nombre des animaux utilisés. Étude statistique préalable pour une bonne estimation du nombre d'animaux nécessaire et suffisant à l'obtention de résultats statistiquement exploitables. Harmonisation des procédures européennes permettant ainsi la reconnaissance réciproque des résultats.
- **Refinement** : Raffiner les méthodes expérimentales de façon à réduire la souffrance et le stress de l'animal tout en obtenant des résultats de meilleure qualité qui n'auront pas à être répétés. Développer et améliorer les méthodes d'analgésie et d'anesthésie. Développer de nouvelles méthodes moins invasives (les techniques modernes d'exploration fonctionnelle in vivo comme le PETscan ou l'échographie ainsi que l'utilisation des mesures téléométriques répondent parfaitement à ce critère).

(2) L'usage de l'aiguillon ne sera définitivement interdit en France qu'en octobre 1980 (Décret n° 80-791).

çaise de l'éthique de l'expérimentation animale a été établie au Centre Européen de la Tufts University à Talloires sous les auspices de la fondation Marcel Mérieux en août 1979, à la suite du Symposium International sur "l'animal de laboratoire au service de l'homme" qui a eu lieu à Lyon en septembre 1978 à l'occasion du centenaire de la mort de Claude Bernard. Cette charte rappelait la nécessité de l'expérimentation animale et précisait les devoirs de l'homme en matière de respect de l'animal, de sa sensibilité et de sa souffrance. La Charte de Talloires est consultable sur le site de l'École Vétérinaire de Lyon à l'adresse suivante : www2.vet-lyon.fr/ens/expa/docs/ethique_Cl.Bernard.html

Depuis la fin des années 70, les comités d'éthique se sont peu à peu structurés dans la majeure partie des pays européens. En France, ces comités existent principalement sous deux formes : les comités internes et les comités régionaux. Les comités internes sont mis en place par un établissement de recherche (privée ou public) dans le but de contrôler les expérimentations qui y sont réalisées. Ils sont constitués de scientifiques et de non scientifiques, appartenant ou non à l'établissement. Le fonctionnement de ces comités est conforme à la charte du Groupe de Réflexion Interprofessionnel sur les Comités d'Éthique (GRICE), l'une des commissions du Groupe Interprofessionnel de Réflexion et de Communication sur la Recherche (GIRCOR) qui est une association régie par la loi de 1901 et dont les membres sont des entreprises privées et des établissements publics français de recherche biologique. Les comités régionaux ont, quant à eux, été mis en place à partir de 2001 par la recherche publique pour répondre aux besoins des grandes structures de recherche. Ces comités régionaux sont interorganismes et ont un rôle consultatif mais non réglementaire à l'heure actuelle ; cependant leur approbation est de plus en plus fréquemment exigée pour les publications ou pour l'obtention de financements européens ; ils sont aujourd'hui au nombre de vingt. *(Pour plus de détails, lire plus bas le témoignage de Raymond Nowak sur le fonctionnement au quotidien des comités d'éthique).*

Au cours des dernières années, plusieurs structures ont été mises en place afin d'harmoniser le fonctionnement de ces différents comités. La Commission Nationale de l'Expérimentation Animale (CNEA) a été instituée en 2003 (décret 2003-768) auprès des ministres chargés de la recherche et de l'agriculture, en application des articles R. 214-116 et suivants du Code Rural. Elle regroupe des représentants de l'État, des représentants des milieux professionnels publics et privés et des représentants des associations de protection animale. Cette commission donne son avis sur tout projet de modification de la législation ou de la réglementation relative à l'expérimentation animale. Elle peut également être consultée par les

ministres auprès desquels elle est placée, donner des avis et faire toute proposition qu'elle juge utile sur :

1. La mise en place de méthodes expérimentales permettant d'éviter l'utilisation d'animaux vivants ;
2. L'élevage d'animaux de laboratoire lorsque l'utilisation de ceux-ci est indispensable ;
3. Les méthodes de nature à améliorer les conditions de transport, d'hébergement et d'utilisation des animaux de laboratoire ;
4. La formation des personnes appelées à utiliser des animaux à des fins scientifiques et expérimentales et celle des techniciens de laboratoire.

Sur proposition de la CNEA, un Comité National de Réflexion Éthique sur l'Expérimentation Animale (CNREEA) a été créé en 2005 par les ministres chargés de la recherche et de l'agriculture. Ce comité national tire sa légitimité à la fois du décret fondateur et de sa composition : il est en effet constitué de représentants de la société civile (philosophes, sociologues, juristes), d'associations de protection animale, de représentants des professionnels de l'expérimentation animale, privés et publics, et de l'État. Il a pour mission d'émettre des avis sur les questions éthiques soulevées par l'expérimentation animale et d'harmoniser les principes et le fonctionnement des différents comités d'éthique locaux et régionaux. L'une de ses premières actions a été d'élaborer la charte nationale de l'expérimentation animale. Cette charte illustre l'engagement des chercheurs et des organismes de recherche à l'égard du respect de l'animal, elle est destinée à encadrer en France la démarche éthique des expérimentateurs et à harmoniser le travail des comités d'éthique, qui nous l'avons vu, se sont constitués en dehors de toute disposition légale. Cette absence de contrainte caractérise l'éthique qui doit demeurer indépendante d'obligations réglementaires, parce qu'elle fait appel à la conscience des individus. Outil de référence pour les expérimentateurs, les institutions et les comités d'éthique, la charte nationale portant sur l'éthique de l'expérimentation animale énonce les principes qui doivent s'appliquer à cette démarche. L'article 7 de la charte nationale met en place et définit le rôle des comités d'éthique en expérimentation animale qui sont des instances consultatives dont la mission est de promouvoir l'ensemble des principes et pratiques éthiques en expérimentation animale. Tout établissement d'expérimentation animale doit relever d'un, et d'un seul, comité d'éthique. Plusieurs établissements peuvent dépendre du même comité en s'associant pour créer ce comité qui leur est commun. La charte nationale peut être consultée à l'adresse suivante : http://media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Science_et_societe/11/8/chartexpeanimale_20-01-09_62118.pdf

La formation des personnels

Les différents textes législatifs ainsi que les chartes émanant des divers comités d'éthique insistent particulièrement sur la nécessité d'une formation adéquate des personnels autorisés à expérimenter sur les animaux ou chargés de leur hébergement et de leurs soins.

Trois niveaux de formation existent en France, ils sont approuvés par le Ministère de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche et des affaires rurales après avis de la commission nationale de l'expérimentation animale.

Le niveau I (ou niveau C dans les autres états de l'Union européenne) est assorti à une obligation de formation initiale ou d'expérience professionnelle, cette formation est obligatoire pour obtenir une autorisation nominative d'expérimenter sur animaux vivants.

Le niveau II (niveau B) est la formation exigible pour les personnes appelées à participer directement aux expériences mais non titulaires de l'autorisation d'expérimenter. Indépendante du niveau de formation initiale, cette formation ne leur permet ni de solliciter une autorisation nominative d'expérimenter sur animaux vivants ni d'assurer la responsabilité scientifique d'une expérimentation.

Le niveau III (niveau A) est la formation obligatoire pour les personnes affectées à l'hébergement, à l'entretien et aux soins des animaux. Cette formation ne les autorise cependant pas à participer directement aux expérimentations.

La pratique d'actes chirurgicaux sur des animaux vivants n'est autorisée que sous la responsabilité d'une personne titulaire d'une autorisation d'expérimenter étendue à la chirurgie. L'obtention de cette dernière est soumise au suivi d'une formation spéciale à la chirurgie. Cette formation concerne les techniques chirurgicales et les soins préparatoires et postopératoires. Il s'agit d'une formation de spécialisation, en complément de la formation de niveau I. Les docteurs vétérinaires et les chirurgiens en médecine humaine sont exemptés de cette formation mais pas de la formation de niveau I et de la demande d'autorisation d'expérimenter étendue à la chirurgie, sauf s'ils travaillent sous la direction d'une personne titulaire de ce type d'autorisation. Cette formation peut être suivie par les agents ayant la qualification de niveau II pour l'apprentissage de la technique mais les protocoles restent alors sous la responsabilité d'une personne titulaire d'une autorisation étendue à la chirurgie.

PRATIQUE QUOTIDIENNE POUR LES COMITÉS D'ÉTHIQUE : TÉMOIGNAGE

de Raymond Nowak

Président du CREEA "Centre Limousin" 2002-2009, UMR 6175 Physiologie de la Reproduction et des Comportements INRA-CNRS Univ. de Tours-Haras Nationaux. Centre INRA de Tours à Nouzilly

Les questions éthiques ne peuvent plus être perçues comme gravitant en périphérie des sciences mais comme une part intégrante du devoir scientifique. Il est ainsi crucial que nous prenions en compte la validité de l'expérience projetée autant que la légitimité de ce qu'elle implique pour l'animal.

Une concertation entre l'INRA, l'INSERM, le CEA et le CNRS sous l'égide du Ministère de la Recherche a eu pour objectif la mise en place par les établissements publics, de Comités Régionaux d'Éthique en matière d'Expérimentation Animale (CREEA) susceptibles de répondre aux interrogations des chercheurs et aux attentes morales de la société. L'ensemble du dispositif des CREEA mis en place il y a quelques années a été amené à évoluer. Il a été remplacé par les CEEA en 2008, c'est-à-dire que les Comités ont perdu leur caractère régional mais globalement leur mission reste inchangée : émettre un avis éthique motivé sur les protocoles après s'être assuré de leur conformité avec les bonnes pratiques de l'expérimentation animale. La législation française n'impose pas aux expérimentateurs une autorisation du protocole avant chaque expérimentation ; la saisine du Comité d'Éthique est donc à l'heure actuelle facultative et se fait par voie électronique. La taille des CREEA impliquait souvent un fonctionnement par courrier électronique. En effet, en l'absence d'un budget de fonctionnement du Comité, il était difficilement possible de réunir régulièrement sur un même site des personnes éparpillées sur plusieurs départements (le CREEA Centre-Limousin concernait les villes d'Orléans, Tours, Poitiers et Limoges). L'avis final est émis une fois que le chercheur a répondu aux remarques éthiques (voire réglementaires) du comité. Les règles relatives à la protection animale sont attentivement prises en compte par le Comité. Tout animal vertébré étant considéré légalement comme un être sensible, il est demandé au chercheur de placer l'animal dans des conditions compatibles avec les impératifs biologiques de son espèce. L'expérimentateur a donc le devoir de s'assurer que sa santé et son bien-être ne sont pas inutilement menacés. Si les contraintes expérimentales ne permettent pas de suivre toutes les recommandations du comité, un examen du dossier est effectué. Celui-ci aide le chercheur à élaborer les

conditions expérimentales alliant au mieux objectifs scientifiques et exigences éthiques. Le travail réalisé sur des mammifères de grande taille (porcins, ovins, caprins), comme c'est le cas à l'INRA, demande une gestion particulière des animaux (Nowak et Cognié, 2008). En effet, les contraintes réglementaires actuelles liées à l'expérimentation ne sont pas adaptées aux espèces dites de rente mais concernent l'animal de laboratoire (rongeurs, lagomorphes, primates, chiens, chats...). Une réglementation spécifique aux animaux de ferme et aux mini-porcins se mettra en place prochainement. À l'heure actuelle, les locaux destinés à héberger des animaux de ferme doivent au moins respecter les normes établies dans la Convention européenne sur la protection des animaux dans les élevages.

S'il est difficile d'évaluer l'intensité de la douleur ressentie par l'animal au cours d'une expérience, il ne faut pas sous-estimer sa sensibilité, le doute doit bénéficier à l'animal. Les protocoles incluant de la chirurgie expérimentale sont susceptibles d'occasionner des douleurs (de modérées à sévères) : l'expérimentateur a par conséquent le devoir de soustraire l'animal expérimental à cette expérience douloureuse, par une prévention et un traitement adéquat. Cette nécessité amène l'expérimentateur à être capable d'identifier une expression de la douleur par l'animal, à pouvoir la quantifier, et à présenter au Comité d'Éthique la façon dont il compte la gérer. En fonction de l'intensité du phénomène douloureux, il sera demandé à l'expérimentateur de prescrire un traitement antalgique, de mettre en œuvre une anesthésie et parfois de se résoudre à euthanasier l'animal pour abrégé ses souffrances. Là-encore, les données concernant les animaux de ferme sont très parcellaires et il convient d'apporter une attention particulière à leur égard. Ceux-ci entrent en salle de mise à jeun la veille de l'intervention (l'avant-veille pour les chirurgies du tractus digestif) et ce, en limitant le stress autant que possible. Compte tenu de leur taille, suite à l'anesthésie, les animaux sont manipulés par palan et placés sur des chariots pour limiter au maximum les risques de choc et de manipulations potentiellement traumatisantes. Une combinaison alliant traitements antibiotiques, anti-œdémateux et analgésiques fera partie intégrale des soins per et post-opératoires. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens utilisés seuls sont acceptables pour les chirurgies les moins invasives. Ils sont associés aux morphiniques pour les chirurgies les plus invasives. Bien que non obligatoire, une des recommandations est d'améliorer ces traitements analgésiques notamment par la mise au point, chez les petits ruminants et les porcins, de protocoles per-opératoires associant la kétamine, la lidocaïne et la morphine

en perfusion continue. Ces soins se poursuivent dans la surveillance du réveil, de la reprise alimentaire et dans le suivi clinique tout en limitant au maximum la composante stress préjudiciable à l'animal et l'expérimentateur (incidences sur les paramètres physiologiques). Il est en outre indispensable, pour un suivi opératoire de qualité, d'avoir de bonnes interactions entre les chercheurs et toute l'équipe technique et surtout de remettre en question quotidiennement l'activité du personnel par des formations régulières.

Le défaut d'un mode de fonctionnement à distance des CREEA a été l'absence de discussion et d'enrichissement mutuel qui auraient pu naître entre membres du comité si les échanges avaient eu lieu autour d'une table. En effet, les échanges de courriers électroniques entre le demandeur et les membres du comité qui le questionnent, sont rendus anonymes en transitant par l'intermédiaire du président et ne sont donc pas partagés par tous. Cela entraîne par conséquent deux règles pour le fonctionnement du comité : une connaissance de la part des membres des contraintes réglementaires françaises (qui sont souvent méconnues par le scientifique) et une harmonisation des critères permettant une évaluation éthique du dossier. Une formation des membres du comité d'éthique apparaît ainsi indispensable dans la mesure où ceux-ci viennent d'horizons divers. Une telle formation n'avait pas été envisagée lors de la mise en place des CREEA, ce qui est à déplorer. Celles-ci sont actuellement disponibles et je ne saurais trop encourager les nouveaux membres des comités de les suivre. Ainsi, il me semble qu'un fonctionnement harmonieux et efficace du comité d'éthique repose sur ces deux aspects : une formation commune et des rencontres locales. À cela, il faut penser à l'avenir : l'évaluation des protocoles expérimentaux deviendra irrémédiablement obligatoire. Il faut donc songer à pérenniser de telles structures et inciter au maximum les chercheurs à solliciter l'avis d'un comité d'éthique. En matière d'expérimentation animale, les contraintes réglementaires et les exigences sociétales ne feront que se renforcer. ■

raymond.nowak@tours.inra.fr

Référence

Nowak R., Cognié J. 2008. Les modèles d'animaux de ferme utilisés en chirurgie expérimentale : intérêt et contraintes, aspects éthiques. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* 161 (5), 417-424.

L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE AU QUOTIDIEN

L'exemple de la plate-forme d'hébergement et d'explorations fonctionnelles de l'IFR des Neurosciences de Strasbourg

de *Sophie Reibel Foisset*

Vétérinaire, Directrice technique et sanitaire

Depuis plusieurs années, l'Institut Fédératif des Neurosciences de Strasbourg, qui regroupe une trentaine d'unités de recherche académiques (Inserm, CNRS et Université de Strasbourg) et du secteur privé, poursuit une politique d'accessibilité à des plates-formes technologiques performantes. La plate-forme d'hébergement et d'explorations fonctionnelles a ainsi été ouverte en 2006 et labellisée en 2009 au niveau national par le groupement d'intérêt scientifique pour les infrastructures en biologie, santé et agronomie (GIS IBISA), pour l'originalité des services proposés. Ces services s'inscrivent dans le cadre des spécificités des laboratoires strasbourgeois travaillant en neurosciences (utilisation de lignées de rongeurs- rats et souris- génétiquement modifiés, étude des rythmes circadiens et saisonniers, explorations fonctionnelles et comportementales, cognisciences, imagerie).

La plate-forme est hébergée au sein de l'Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives sur le campus universitaire central de Strasbourg. Sur une surface de 1400 m², elle se compose de trois unités distinctes: une animalerie conventionnelle spécialisée dans l'étude des rythmes biologiques ou "Chronobiotron" (19 pièces d'élevage, 9 pièces d'expérimentation, 600 m²), une animalerie transgénique pour le maintien et l'expansion de lignées de souris mutantes naturelles ou génétiquement modifiées (6 pièces d'élevage, 480 m²) et une zone sécurisée de niveau 3 (animalerie et laboratoire A3/L3, 150 m²) pour la manipulation d'agents pathogènes. Deux équipes de zootechniciens affectés spécifiquement soit au Chronobiotron (4 zootechniciens), soit aux animaleries transgéniques et A3 (3 zootechniciens) assurent l'entretien des animaux et de la plate-forme, sous la direction d'une directrice scientifique du Chronobiotron et d'une directrice technique et sanitaire.

La spécificité du Chronobiotron repose d'une part sur les espèces de rongeurs (2 000 animaux) qui y sont élevées pour la chronobiologie : des modèles nocturnes (rats, souris), un modèle de rongeur diurne (*Arvicanthis ansorgei*), des modèles saisonniers (hamsters dorés et hamsters sibériens), un modèle d'horloge circannuelle (hamster d'Europe). Par ailleurs, les études de chronobiologie exigeant de travailler dans des conditions environnementales (température, hygrométrie, photopériode) rigoureusement contrôlées, ces paramètres sont régulés

et enregistrés en permanence par une gestion technique centralisée informatisée. Toutes les pièces sont équipées de néons rouges offrant aux expérimentateurs la possibilité de travailler pendant la phase nocturne du cycle jour/nuit. Dans certaines pièces, il est possible de mettre en œuvre un allumage et une extinction progressifs des lumières afin de mimer l'aube et le crépuscule et s'approcher au mieux des conditions photopériodiques naturelles. Enfin, des chambres climatiques, dans lesquelles la température peut être maintenue à 6°C, permettent de placer les hamsters dans des conditions d'hibernation. Dans les pièces d'expérimentation, de multiples paramètres physiologiques peuvent être enregistrés par télé-métrie 24h/24h dans toutes ces espèces et chez l'animal libre de ses mouvements : température corporelle, activité locomotrice (par des émetteurs implantés ou de manière non invasive grâce à des capteurs infra-rouges), activité de roue, électroencéphalogramme, électro-oculogramme, électromyogramme, électrocardiogramme. Le Chronobiotron propose également la préparation chirurgicale d'animaux pour le recueil séquentiel d'échantillons sanguins permettant le suivi nyctéméral de certaines hormones, la microdialyse intracérébrale et l'administration chronique de substances pharmacologiques. Ces techniques peuvent être couplées temporellement à des enregistrements télémétriques réalisés en parallèle sur le même animal. Enfin, dans le cadre d'études sur les comportements alimentaires et le rythme circadien, des cages équipées de mangeoires à fermeture programmable ont été développées. Toutes ces caractéristiques font du Chronobiotron un outil unique en Europe pour les études en chronobiologie. À ce titre, de nombreuses collaborations scientifiques nationales et internationales reposent sur les modèles animaux et les possibilités techniques offertes par le Chronobiotron.

La zone transgénique permet l'élevage de lignées de souris et de rats génétiquement modifiés, avec une capacité maximale de 5 000 individus. Actuellement une quarantaine de lignées sont hébergées et les animaux sont produits selon les demandes des chercheurs, ce qui requiert des interactions permanentes afin d'adapter au plus près les programmes d'élevage en fonction des besoins, d'optimiser les places d'hébergement disponibles et de ne pas produire des animaux inutilement. Un nombre important de ces animaux est transféré pour des études au Chronobiotron.

Enfin, la zone A3/L3 permet la manipulation d'agents infectieux transmissibles et pathogènes pour l'homme, tels les prions ou le virus du SIDA. Dans cette zone, l'animalerie est contiguë au laboratoire équipé pour des

protocoles *in vivo* ou *post mortem*. Des procédures strictes de travail au sein de cette zone et d'élimination des déchets assurent la protection du personnel et de l'environnement.

Les contraintes sanitaires et réglementaires conditionnent le fonctionnement général de la plate-forme. L'organisation quotidienne du travail des zootechniciens est liée aux statuts sanitaires des différentes zones. Le Chronobiotron est une animalerie fonctionnant selon un mode conventionnel, dans laquelle les animaux sont hébergés dans des cages ouvertes et l'accès des chercheurs et étudiants autorisé. À l'inverse, les zones transgéniques et A3 ont un statut EOPS (Exempt d'Organismes Pathogènes Spécifiques) dont la conservation impose la mise en œuvre de barrières : équipements de protection individuelle pour les personnels, décontamination du matériel, des litières, de l'eau de boisson et des aliments à leur entrée en zone, hébergement en portoirs ventilés et change sous hotte. L'introduction d'animaux (hors éleveurs agréés) ne s'effectue qu'après vérification des bilans sanitaires de l'animalerie d'origine et séjour en quarantaine, avec des souris sentinelles dont le statut sanitaire à l'issue d'une période de contact d'au moins 6 semaines conditionne le transfert en zone. L'accès des zones transgéniques et A3 est strictement réservé aux zootechniciens et restreint à un nombre aussi limité que possible de chercheurs. La zone laverie de la plate-forme, commune aux animaleries conventionnelles et protégées, impose une gestion rigoureuse des flux entrants et sortants et des décontaminations régulières des locaux. Cette configuration particulière de la plate-forme exige de réaliser des contrôles sanitaires réguliers (bisannuels au Chronobiotron et trimestriels pour les zones protégées). Le maintien du statut sanitaire EOPS de la zone transgénique est essentiel pour permettre l'exportation de souris vers d'autres animaleries dans le cadre de collaborations scientifiques. Le suivi sanitaire de l'ensemble des animaux, en vérifiant l'absence de pathogènes, permet d'exclure des interférences expérimentales par altération de la réactivité biologique ainsi que le risque zoonotique (relativement limité chez les rongeurs de laboratoire).

La réglementation exhaustive sur l'élevage d'animaux de laboratoire et leur utilisation à des fins expérimentales impacte tous les secteurs et activités d'une animalerie au quotidien. Les locaux disposent ainsi des agréments réglementaires et font l'objet d'inspections périodiques par les Services Vétérinaires. Les personnels zootechniques ont suivi la formation à l'expérimentation animale de niveau 2 et les responsables sont titulaires de l'autorisation de niveau 1 étendue à la chirurgie. Cette autorisation doit être renouvelée tous les 5 ans. Par ailleurs, la

détention et l'élevage d'espèces non domestiques telles que les hamsters sibériens, européens et les arvicanthis, requièrent une autorisation d'ouverture des locaux ainsi qu'un certificat de capacité pour les personnels directement en charge des colonies. La réglementation exige l'inscription de tous les mouvements d'animaux dans des registres d'entrée et sortie. Ces registres, actuellement sous forme papier, évolueront dans le futur vers un support informatisé associé aux fichiers dans lesquels tous les animaux de la plate-forme sont identifiés ce qui allégera le travail de saisie des zootechniciens. La proposition de révision de la directive 86/609, adoptée par le parlement européen en mai 2009, détaille notamment la taille des cages allouées aux animaux selon les espèces, leurs poids et nombres. La plate-forme a fait le choix d'anticiper la mise en œuvre de ces recommandations dont certaines diffèrent de la réglementation actuellement en vigueur.

En 2008, 53 protocoles expérimentaux ont été réalisés au Chronobiotron, 22 dans la zone transgénique et 5 dans le A3/L3. Environ 10 % d'entre eux ont été soumis au Comité d'Éthique. L'incitation à la saisine du Comité d'Éthique, qui deviendra obligatoire à moyen terme, fait partie des objectifs d'amélioration de la qualité et de la technicité des services apportés par la plate-forme à la communauté des chercheurs. ■

sophie.reibel-foisset@neurochem.u-strasbg.fr

LA SITUATION AUX USA : TÉMOIGNAGE

de Sébastien Bouret

Membre de l'Institutional Animal Care and Use Committee of Childrens Hospital of Los Angeles (USA), Inserm U837, Lab. International Associé Neurobase (Inserm/University of Southern California), Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert, Univ. de Lille 2

De l'autre côté de l'Atlantique, toute expérimentation sur animal vertébré (y compris les poissons) doit être approuvée par un comité spécialisé appelé "IACUC" (Institutional Animal Care and Use Committee). Les IACUC ont été créés en 1971 par le National Institute of Health (NIH). Depuis 1979, ils sont obligatoires dans tous les centres de recherche Américains recevant des financements fédéraux (par exemple des financements du NIH) et où l'expérimentation animale est pratiquée. Ces comités assurent plusieurs fonctions : examen des protocoles expérimentaux, visite des locaux (bisannuelle) et vérification des formations des personnes. Ces comités sont composés d'au moins 5 membres désignés par l'institution de tutelle, dont un

vétérinaire possédant des compétences chez les espèces étudiées (souris, rats, lapins...), un ou plusieurs scientifiques familiers avec l'expérimentation animale, et une personne du grand public indépendante de l'institution de tutelle qui permet d'apporter un regard objectif. Lors de l'évaluation des protocoles, il est demandé aux membres de l'IACUC de s'assurer que les expérimentations proposées répondent à la règle des "3R" (Replace, Reduce, and Refine : cf page 11). De plus, chaque protocole soumis doit être justifié scientifiquement, plus précisément, il doit démontrer que les expériences proposées participent à l'avancement des connaissances biomédicales et ne dupliquent pas des données déjà publiées. En dehors de ces exigences et des délais inexorablement liés au temps nécessaire à l'évaluation des protocoles (il faut compter en moyenne 1 à 2 mois entre la soumission des protocoles et leur approbation), l'existence des IACUC n'a pas globalement d'impact négatif sur l'activité de recherche des laboratoires. Au contraire, de part sa capacité à émettre des conseils, l'IACUC peut aider les chercheurs à optimiser leurs expérimentations ou éviter certaines erreurs expérimentales. Il est cependant important de respecter à la lettre le protocole soumis. En effet, la loi fédérale américaine oblige l'IACUC de rapporter aux autorités de contrôle (NIH) tout écart par rapport au protocole. Les sanctions appliquées peuvent aller jusqu'à la suppression des financements pour le laboratoire en question. En conclusion, même si la soumission de protocole auprès de l'IACUC peut parfois s'avérer lourde administrativement, l'assurance que les expériences proposées soient considérées, par un comité indépendant, comme importantes pour la recherche biomédicale et conformes au bien-être animal s'avère indispensable dans un pays où le grand public est de plus en plus sensibilisé aux problèmes d'expérimentation animale (via la montée en puissance des associations de protection animale). ■

sbouret@chla.usc.edu

Comme on l'a vu dans ce dossier, les réglementations et les mentalités ont considérablement évolué au cours des dernières années dans le domaine de l'expérimentation animale et il est fort probable que cette évolution se poursuive. Le Centre Commun de Recherche de la Commission Européenne a signé tout récemment (le 27 avril 2009 à Bruxelles) un accord avec d'autres instances internationales (États-Unis, Japon, Canada) dont la finalité est la validation de méthodes de substitution à l'expérimentation animale (IP/09/643). Le premier septembre 2009, la Commission Européenne (représentée par Janez Potocnik, commissaire européen chargé de la science et

de la recherche, et Günter Verheugen, vice-président de la Commission) et l'industrie cosmétique européenne (représentée par M. Bertil Heerink, directeur général de l'association européenne de l'industrie cosmétique) se sont engagées à cofinancer à hauteur de 50 millions d'euros les projets de recherche visant à réduire le recours à l'expérimentation animale. Sur 20 ans, la contribution de l'Union Européenne à la recherche sur des méthodes de substitution, financée au titre du programme-cadre européen pour la recherche et le développement technologique, s'est élevée à environ 200 millions d'euros. Le Centre Commun de Recherche de la Commission héberge aussi le Centre Européen pour la Validation de Méthodes Alternatives (ECVAM). Le rapport de synthèse "Alternative Testing Strategies", publié en 2009 par la Commission Européenne peut être consulté à l'adresse suivante : <http://cordis.europa.eu/documents/documentlibrary/106691831EN6.pdf>

D'ores et déjà, certains envisagent une véritable mutation vers une recherche quasiment dépourvue d'investigation chez l'animal, une idée à laquelle beaucoup de chercheurs ne croient pas mais qui peut trouver un écho favorable dans la société. Nous avons bien assisté au cours de ces dernières années à l'abandon pratiquement général de l'utilisation des traceurs radioactifs dans nos protocoles, une idée à laquelle les chercheurs ne croyaient pas non plus il y a une trentaine d'années.

Les lecteurs désirant plus d'informations peuvent consulter le site du Bureau de l'Expérimentation Animale de l'Inserm à l'adresse suivante : www.inserm.fr/fr/outils_recherche/qualite_recherche_pre_clinique/beal ainsi que celui consacré à l'expérimentation animale par le CNRS, à l'adresse suivante : <http://ethique.ipbs.fr/sdvlindex.html> qui nous ont été très utiles pour l'élaboration de ce dossier. ■

Références

- (1) *Rapport de la Commission au Conseil et au Parlement Européen : Cinquième rapport sur les statistiques concernant le nombre d'animaux utilisés à des fins expérimentales et à d'autres fins scientifiques dans les États membres de l'Union Européenne : {SEC (2007)1455}.*
- (2) *Hall, M., A critical and experimental essay on the circulation of the blood. R.B. Seeley & W. Burnside Editors, London, 1831. (Cet ouvrage peut être consulté en "Open Library" à l'adresse suivante): www.archive.org/details/criticalexperime00halluoft*
- (3) *Russel, W.M.S. and Burch, R.L. The principles of humane experimental technic. Methuen & Co Ltd Editors, London, 1959.*

Christine Petit

Des gènes de la surdité à la physiologie auditive

par *Didier Dulon*



Christine Petit, docteur en Médecine (Université Paris V, 1974) et docteur ès Sciences (Université Paris VII, 1982), est une spécialiste de la génétique humaine. Sa passion pour la recherche débute à l'Institut Pasteur au milieu des années 70 où elle travaille successivement dans le domaine de la génétique bactérienne (laboratoire du Professeur François Jacob) et de la différenciation cellulaire. Elle s'engage ensuite dans les années 1985-1990 avec Jean Weissenbach dans le décryptage des bases moléculaires des inversions de sexe chez l'homme. Elle identifie en 1991 en utilisant la "stratégie de génétique inverse" alors naissante, le premier gène impliqué dans un déficit de l'olfaction, le syndrome de Kallmann lié au chromosome X. Elle comprend alors que l'analyse génétique est un outil puissant qui permettra de déchiffrer la physiologie moléculaire des systèmes sensoriels.

Elle va ainsi, au début des années 1990, jouer un rôle pionnier en ouvrant le champ des surdités héréditaires à l'analyse génétique et en identifiant un grand nombre de gènes impliqués dans ces pathologies. Il faut savoir que les mécanismes moléculaires qui gouvernent le fonctionnement de la cochlée sont alors mal connus, principalement en raison du très petit nombre de cellules (quelques milliers) que compte chacun des types cellulaires de cet organe sensoriel miniature. C'est en étudiant des familles malentendantes vivant dans des isolats géographiques, tout d'abord en Tunisie, puis au Liban, que Christine Petit et ses collaborateurs ont localisé et identifié les premiers gènes responsables de surdité. Aujourd'hui, plus de cinquante gènes responsables de surdité ont été découverts, dont une vingtaine par le seul laboratoire de Christine Petit à l'Institut Pasteur. Fondé sur ses travaux, le diagnostic moléculaire de la surdité du sujet jeune est maintenant proposé aux familles, dans les pays développés et ceux en voie de développement.

Ces dernières années, Christine Petit s'est engagée dans l'étude de la physiologie et de la physiopathologie moléculaire du système auditif périphérique, prenant appui sur les

gènes identifiés comme responsables de surdité. Ainsi, elle a pu impliquer les protéines codées par ces gènes dans une variété de fonctions, certaines strictement mécaniques, comme la stimulation des cellules sensorielles, d'autres concernant l'homéostasie ionique de la cochlée ou encore la transmission synaptique des cellules ciliées sensorielles. Il est à noter que la plupart des protéines codées par ces gènes de surdité contribuent au développement et au fonctionnement de la touffe ciliaire, la structure de détection des sons des cellules sensorielles auditives.

Les travaux scientifiques de l'équipe de Christine Petit ont été couronnés par de nombreux prix scientifiques, dont les principaux sont les suivants : le prix Janine Courrier de l'Académie des sciences (1992), le prix Charles-Léopold Mayer de l'Académie des sciences (1999), le prix Ernst Jung für Wissenschaft und Forschung (2001), le prix L'Oréal-UNESCO "For Women in Science" (2004), le prix Recherche et Médecine de l'Institut des sciences de la santé (2004), le prix "Freedom to Discover in Neuroscience" de l'Institut Bristol-Myers Squibb (2005), le prix Louis-Jeantet de Médecine (2006), et enfin le grand Prix INSERM de la recherche médicale (2007). Nous notons enfin que Christine Petit est membre de l'Académie des Sciences depuis 2001. L'originalité de ses travaux tient dans sa démarche pionnière de l'analyse génétique des surdités, le va et vient constant entre la recherche fondamentale et médicale, et l'association de démarches scientifiques multidisciplinaires qui visent à découvrir les principes qui sous-tendent le développement et le fonctionnement du système auditif. Scientifique passionnée, son enthousiasme s'ancre principalement dans son intérêt pour comprendre les mécanismes de la communication interindividuelle par la parole et la musique, une aptitude nécessairement conditionnée par celle de la perception des sons. ■

didier.dulon@inserm.fr

Colloque de la Société 2009 : un grand millésime !

par Abelhamid Benazzouz et Stéphane Oliet

Le 9^e Colloque de la Société des Neurosciences s'est déroulé à Bordeaux du 26 au 29 mai au Palais des Congrès de Bordeaux-Lac sous un soleil radieux. La ville de Bordeaux a accueilli les 1 100 congressistes dont 312 étudiants.

Le Colloque, lieu d'échange privilégié entre chercheurs, enseignants-chercheurs et cliniciens travaillant dans le domaine des Neurosciences et des pathologies associées, a débuté par les réunions de six clubs qui se sont déroulées les deux jours précédents le début du Colloque au Palais des Congrès et sur le campus de l'Université de Bordeaux 2. Le coup d'envoi du Colloque a été donné le mardi 26 mai en soirée à l'Athénée Municipale avec la Conférence grand public du Professeur Jean-Pierre Changeux sur le thème "La beauté dans le cerveau" qui a su mobiliser un public nombreux et varié.

L'inauguration officielle a eu lieu mercredi 27 mai en présence des différents représentants officiels de nos organismes de tutelle et des différentes autorités locales qui ont fait preuve d'un soutien sans faille pour l'organisation du Colloque. Le programme s'est réparti en 10 conférences plénières, 22 symposiums et 650 communications affichées. Après les conférences plénières du matin, 6 symposiums se tenaient en parallèle alors que l'après-midi était réservé aux posters, avant de conclure chaque

journée par des conférences plénières. La *Conférence Paul Broca* fut donnée en ouverture du Colloque par le Professeur Pierre Magistretti de l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne sur le couplage métabolique entre neurones et astrocytes. La *Lecture Alfred Fessard* a été l'occasion d'honorer le Professeur Christine Petit, de l'Institut Pasteur et son travail sur la génétique des maladies auditives.

De plus, deux expositions étaient présentes tout au long du Colloque. La première était l'exposition *FRC (Fédération pour la Recherche sur le Cerveau)* de photographies sur les neurosciences alors que la deuxième, organisée par Philippe De Deurwaerdère, concernait l'histoire des neurosciences bordelaises. Les exposants n'étaient pas en reste puisque 35 sociétés étaient présentes sur le Colloque.

Ce Colloque a été organisé en partenariat avec la Société italienne des Neurosciences. Au total, 15 orateurs transalpins ont participé aux lectures plénières et aux symposiums. Leur présence a donné une saveur internationale à notre manifestation et a permis de renforcer les liens unissant nos deux sociétés.

Ce Colloque n'était pas juste une réunion scientifique, c'était aussi l'occasion de rencontrer et de retrouver des collègues et des amis. Il était donc important de proposer des événements festifs afin de favoriser ces échanges. Bordeaux étant connu pour ses crus, nous avons tenu à donner des forces et des couleurs aux participants par la découverte de différentes appellations régionales. Ainsi, le cocktail de bienvenue organisé en partenariat avec l'Union des Côtes de Bordeaux nous a permis de découvrir des vins savoureux comme les Côtes de Castillon, les Côtes de Bourg et les Côtes de Blaye. La soirée gourmande au Château Giscours nous a permis de déguster les vins d'une des propriétés emblématiques de l'appellation Margaux tout en recevant une leçon d'œnologie dans une ambiance très conviviale.

Au nom de tous les membres du Comité local d'organisation, nous vous remercions d'être venus aussi nombreux à ce Colloque. Nous espérons que vous avez apprécié la science mais également la ville et sa région. Nous vous donnons rendez-vous en mai 2011 à Marseille ! ■

abelhamid.benazzouz@u-bordeaux2.fr
stephane.oliet@inserm.fr



© Loïc Grattier

Le 10^e Colloque de la Société des Neurosciences aura lieu à Marseille du 24 au 27 mai 2011

Assemblée Générale du 28 mai 2009

Sous la présidence d'Etienne Hirsch l'Assemblée Générale de la Société des Neurosciences s'est tenue lors du 9^e Colloque de la Société au Palais des congrès de Bordeaux le jeudi 28 mai 2009. L'Assemblée Générale a réuni une centaine de membres ; la séance comprenait deux parties : le rapport moral du Président de la Société, le rapport financier présenté par le Trésorier.

I. RAPPORT MORAL *par Etienne Hirsch*

I.1 Aspects administratifs

I.2 Activités scientifiques

I.2.1 Journée Alfred Fessard

I.2.2 Manifestations scientifiques

I.3 Relations avec le public

I.4 Actions vis-à-vis des jeunes chercheurs

I.5 Relations internationales

I.5.1 Relations avec les pays du Maghreb du Moyen-Orient et de l'Amérique du Sud

I.5.2 Relations avec la FENS

I.5.3 Relations avec l'European Brain Council (EBC)

I.6 Colloque biennal

II. RAPPORT FINANCIER *par Vincent Prévot*

II.1 Fonds propres

II.2 Compte de résultat

III. MODIFICATION DE L'ARTICLE XII RÈGLEMENT INTÉRIEUR DES STATUTS

I. RAPPORT MORAL *par Etienne Hirsch*

Notre Conseil d'Administration a pris ses fonctions en octobre 2007 et nous ferons ici un bilan rapide des grandes activités de la Société des Neurosciences depuis cette date, sans nous appesantir sur la première année de notre mandature dont l'activité a été exposée lors de l'Assemblée Générale de mai 2007.

I.1 Aspects administratifs

Le succès et la vitalité des sociétés savantes dépendent principalement de leurs adhérents. C'est la raison pour laquelle le Conseil d'Administration s'était fixé l'objectif ambitieux de dépasser les 2500 adhérents. Cet objectif est désormais atteint puisque la Société compte 2533 membres dont 577 étudiants. Notre Société reste donc la plus importante dans le domaine des neurosciences en Europe et renforce sa position. Cette représentativité importante de notre Société constitue donc une force importante pour peser sur les décisions politiques tant en France qu'au niveau européen.

Au cours de ces deux années, le Conseil d'Administration (CA) a aussi entrepris une réflexion concernant les statuts de notre Société et la répartition des groupes de discipline au sein du CA qui n'avaient pas été modifiés depuis 1996. C'est la raison pour laquelle le CA a formulé des propositions de redécoupage des groupes de discipline sur lesquelles il invite tous les membres de la Société à s'exprimer soit par Internet, soit en remplissant le questionnaire à votre disposition pendant notre colloque. Les propositions définitives seront mises au vote lors de la prochaine Assemblée Générale en 2010 pour une prise d'effet lors des élections de 2011. De plus, le CA propose de modifier les statuts de notre Société afin que les décisions définitives soient soumises au vote de l'ensemble des membres de la Société lors de l'Assemblée Générale, ce qui n'était pas indiqué de manière formelle.

I.2 Activités scientifiques

Malgré la crise financière mondiale que nous traversons, la bonne santé financière de notre Société nous a permis d'amplifier nos activités d'animation scientifique pour nos membres. Souhaitons que le prochain CA de la Société pourra vous proposer des actions complémentaires à celles que nous avons déjà mises en place.



1.2.1 Journée Alfred Fessard

La *Lecture Alfred Fessard* a été instituée pour honorer une personnalité imminente de notre communauté scientifique. Lors des années paires au cours desquelles nous n'organisons pas le Colloque de la Société, une journée entière regroupe des scientifiques autour d'une thématique choisie par le lauréat. En 2008, Yehezkel Ben-Ari le récipiendaire de la *Lecture Alfred Fessard*, avait choisi pour thème "Gènes et environnement". Cette réunion qui s'est tenue au mois de mai 2008 à Paris, a été un franc succès tant par le nombre de participants que par la qualité scientifique des débats. Cette année, la *Lecture Alfred Fessard* sera donnée à l'issue de cette Assemblée Générale par le Professeur Christine Petit sur le thème "Linking deafness genes to auditory physiology".

1.2.2 Manifestations scientifiques

La Société s'est impliquée dans l'animation scientifique de plusieurs manières :

1) Les colloques thématiques qui avaient été abandonnés faute de moyens, ont été à nouveau organisés à partir de 2008. Il s'agit de réunions sur un thème ciblé avec un public réduit et organisées au nom de la Société. Ceux-ci sont organisés les années paires, sans colloque national. Ainsi, trois colloques ont été organisés en 2008. Il s'agit du colloque "Brain diseases and molecular machines" organisé par Christian Néry à Paris du 25 au 28 mars 2008 auquel nous avons alloué une somme de 15 000 euros, du colloque "Neurocomp08", organisé par Laurent Perrinet et Alexa Riehle qui s'est tenu à Marseille du 8 au 11 octobre 2008 auquel nous avons alloué 5 000 euros et du colloque "Programming and Epigenetics" organisé par Stefania Maccari qui s'est tenu à Lille du 15 au 16 décembre 2008 auquel nous avons alloué une somme de 15 000 euros.

2) Soutien financier à d'autres manifestations et parrainage de manifestations scientifiques.

Dans la mesure de ses moyens limités, la Société des Neurosciences a aussi accordé des subventions, tout d'abord, pour un atelier intitulé "System biology of neurons from genes to cognition" organisé par Michel Simonneau à l'ENS de Cachan du 11 au 18 juillet 2008, ensuite, pour le "9th European meeting on glial cells in health and disease" organisé par le Club des cellules gliales et enfin, pour le 3^e Colloque Méditerranéen de Neurosciences qui se tiendra du 13 au 16 décembre 2009 à Alexandrie en Egypte dans le cadre de nos actions

Nord-Sud. Nous avons aussi accordé notre parrainage à trois manifestations scientifiques, 1) "Investigating brain functions using light" organisée par Serge Charpak du 21 au 25 juin 2008 à Roscoff, 2) ; Aquitaine Conference in Neuroscience organisée par Christophe Mulle du 14 au 17 octobre 2008 à Bordeaux et 3) IRIA 2009 organisée par Catherine Barthélémy du 15 au 17 avril 2009 à Tours. La Société donne donc volontiers son parrainage à des manifestations qu'elle n'organise pas directement mais qui sont mises en place par ses membres. Ce peut être pour les organisateurs un moyen de promotion pour leurs manifestations, et réciproquement, ce parrainage augmente la visibilité de notre Société, ce qui bénéficie à l'ensemble de notre communauté.

Ces actions seront poursuivies en 2010 et l'appel d'offres pour le financement de deux ou trois colloques thématiques intéressant les membres de la Société des Neurosciences est déjà ouvert. Le montant maximum accordé pour ce cofinancement par la Société est de 20 000 euros par colloque et la date limite de dépôt de candidature est le 2 octobre 2009.

1.3 Relations avec le public

La Semaine du cerveau est organisée simultanément dans tous les pays européens sous l'égide de l'European DANA Alliance for the Brain (EDAB) et notre Société y a participé activement au cours des deux années du mandat de ce CA. En 2008 et 2009, cette manifestation a connu un grand succès avec une participation d'une vingtaine de villes en France et de plusieurs villes au Maroc. Ainsi, l'occasion a été donnée aux scientifiques d'aller auprès du public pour expliquer l'intérêt des recherches en neurosciences. Il s'agit d'une mission capitale de notre métier de chercheur consistant à partager notre passion pour le système nerveux avec le plus grand nombre. Il s'agit aussi de mieux faire comprendre au grand public à quoi servent les financements qui nous sont alloués pour développer nos recherches. Cette manifestation n'est rendue possible que grâce au dévouement et l'énergie des membres de la Société qui s'y sont consacrés. Une fois encore, je voudrais souligner la lourde charge de Marie-Thérèse Bluet-Pajot qui a coordonné cette manifestation au plan national. C'est elle qui a guidé et conseillé les organisateurs de chaque ville et s'est occupée de la communication. Qu'elle en soit très chaleureusement remerciée. Nous avons pu aussi, pour la deuxième année consécutive, bénéficier du nouveau site web spécifiquement dédié à la

Assemblée générale du 28 mai 2009 (suite)

semaine du cerveau. Il nous a permis d'informer le grand public sur les manifestations organisées et nous a montré comment cet investissement était indispensable. Je voudrais ici faire un appel aux bonnes volontés pour étendre cette action. Ceux qui souhaitent se renseigner peuvent venir sur le stand de la *Société des Neurosciences* pour avoir des informations.

La Semaine du cerveau s'est aussi tenue de façon coordonnée avec la campagne du Neurodon organisée par la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) avec laquelle nous avons tissé un partenariat nous assurant un soutien financier de 20 000 euros par an pour nos actions de communication envers le public. Les sommes récoltées au cours de cette campagne permettent de soutenir la recherche dans le domaine des neurosciences en finançant des projets de recherche fondamentale ou d'intérêt clinique, pour peu que ceux-ci soient transversaux. Ainsi, en 2008 (appel d'offres 2007), la FRC a financé 20 lauréats à raison de 30 000 euros chacun, soit un montant total de 600 000 euros, plus quatre projets exceptionnels d'équipement pour un montant de près de 700 000 euros menés grâce au soutien des clubs Rotary. Pour mémoire, ce sont plus de 6 millions d'euros qui ont été distribués par appels d'offres de la FRC sur 148 programmes de recherche depuis sa création en l'an 2000. Nous nous félicitons de ce partenariat très bénéfique pour la recherche en neurosciences et pour les malades atteints de pathologies du système nerveux.

Également, pour la première fois aussi cette année, une rencontre entre chercheurs, enseignants, étudiants, patients, familles, associatifs intitulée "Tous autour des Neurosciences" s'est tenue simultanément dans quatre grandes villes le samedi 14 mars 2009. Cette opération initiée il y a deux ans à Bordeaux en collaboration entre les organisateurs locaux de la semaine du cerveau pour la *Société des Neurosciences*, la FRC, l'INSERM et les clubs Rotariens s'est donc étendue à Paris, Strasbourg et Montpellier. Elle a pris la forme d'une marche symbolique qui s'est terminée par un échange entre chercheurs et public. Cette opération devrait être reconduite en 2010 et je vous invite à y participer nombreux et à l'étendre à d'autres villes.

1.4 Actions vis-à-vis des jeunes chercheurs

Notre *Société* se doit d'être tournée vers l'avenir et de développer des actions spécifiques vers les générations futures de neuroscientifiques. Pour développer cet objectif, nous proposons aux étudiants un tarif d'adhésion particulièrement bas leur permettant de s'insérer dans le monde professionnel des Neurosciences. De même, les tarifs d'inscription au Colloque de la *Société* ou au Forum

de la FENS sont significativement réduits pour permettre au plus grand nombre de nos étudiants d'y participer. Ainsi, la *Société des Neurosciences* a attribué 50 prix de 500 euros à des étudiants pour participer au Forum de la FENS à Genève en juillet 2008 et a pris la décision d'attribuer également des prix correspondant à l'exonération des frais d'inscription pour la participation à notre prochain colloque national. La *Société des Neurosciences* a aussi attribué quatre prix de thèse d'un montant de 1 000 euros en 2008 pour des thèses soutenues en 2007. Les trois prix pour des thèses soutenues en 2008 seront décernés à l'issue de l'Assemblée Générale.

La *Société des Neurosciences* a aussi renforcé ses aides au retour pour les jeunes neuroscientifiques français membres de notre *Société*, basés à l'étranger. Des financements d'un montant de 1 500 euros ont pour objectif de permettre à des jeunes chercheurs, désirant préparer leur retour professionnel en France, de prendre des contacts en vue d'une candidature pour un recrutement. Toutefois, sont exclus de cet appel d'offres, les voyages destinés à se présenter pour un concours de recrutement. Afin d'assurer une certaine réactivité face aux demandes, le CA a mis en place deux sessions annuelles permettant de financer des voyages au premier ou au second semestre de l'année. Ainsi, pour l'année 2008, ce sont 8 prix qui ont été attribués à de jeunes neuroscientifiques français, tous issus de laboratoires nord-américains. Au regard du succès de cette opération, celle-ci a été reconduite en 2009 avec l'attribution de 10 prix. La date limite de soumission des dossiers pour la deuxième session est fixée au 30 septembre 2009.

Enfin, le serveur de la *Société* comporte un espace "jeunes chercheurs" permettant de répertorier les informations sur les études en neurosciences en France, un serveur d'offres de stage et d'emploi et un serveur de thèses. J'invite tous les directeurs de thèse et tous les étudiants à déposer les informations sur ce serveur, ce qui contribuera à la lisibilité des neurosciences en France. Pour son investissement pour notre communauté, je tiens ici tout particulièrement à remercier Olivier Caillard, responsable des actions envers les jeunes chercheurs et qui anime la partie de notre site web dédié aux thèses en neurosciences.

1.5 Relations internationales

Les relations internationales ont constitué une des priorités du mandat du CA. En particulier, nous avons souhaité renforcer nos relations avec les autres pays européens et les pays émergents. Des moyens supplémentaires ont été alloués à ces actions.

1.5.1 Relations avec les pays du Maghreb, du Moyen-Orient et de l'Amérique du Sud

La *Société des Neurosciences* s'efforce d'entretenir des relations fortes avec les pays francophones du Maghreb et du Moyen-Orient. À ce titre, elle soutient l'organisation du 3^e Colloque Méditerranéen des Neurosciences qui se tiendra à Alexandrie en 2009 par l'octroi d'une subvention de 3 000 euros.

Notre *Société* a également attribué 8 prix de 750 euros afin d'accueillir de jeunes chercheurs du Maghreb et du Moyen-Orient à notre colloque à Bordeaux.

Notre *Société* a aussi souhaité initier des actions avec les pays d'Amérique du Sud dans le cadre d'une tradition d'échanges scientifiques entre la France et ces pays, établie de longue date.

Nos relations avec l'IBRO ont été développées et renforcées. En particulier, pour le prochain congrès de l'IBRO qui se tiendra à Florence en 2011 et organisé par la Société Italienne des Neurosciences, notre *Société* s'est engagée à soutenir l'offre éducative proposant à des neuroscientifiques de pays émergents de venir effectuer un stage d'un mois dans des laboratoires français où ils pourront se former à des techniques spécifiques. Je compte donc sur votre soutien pour cette opération qui devrait nous permettre de renforcer le rayonnement des neurosciences françaises dans le monde et c'est Laurent Fagni, le Secrétaire général adjoint, qui est chargé de cette opération. L'ensemble de ces opérations a été rendu possible grâce au travail et à la motivation d'un nouveau comité visant à renforcer les relations avec les pays émergents composés de Mohamed Jaber, Daniel Schulz, Laurent Fagni et André Nieoullon que nous remercions très sincèrement pour leur activité.

1.5.2 Relations avec la FENS

La *Société des Neurosciences* est membre de la Federation of European Neuroscience Societies (FENS) qui regroupe 29 sociétés nationales et 8 sociétés mono disciplinaires. Notre implication comme première société européenne des neurosciences dans les activités de la FENS, se doit donc d'être exemplaire. Il ne s'agit pas seulement de représenter la France mais de peser sur les décisions européennes en termes de financement de la recherche. En particulier, la FENS a fortement œuvré pour la création de l'European Research Council (ERC), agence dévolue exclusivement au financement de la recherche fondamentale. Cette nouvelle agence, qui a lancé en 2009 son deuxième appel d'offres pour financer de jeunes scientifiques ou des scientifiques plus confirmés constitue donc une opportunité importante de financement pour

les neuroscientifiques français. Trop peu de nos collègues ont soumis des projets à cet organisme et je vous invite à être plus nombreux à demander des financements en 2010.

Une autre activité importante de la FENS est l'organisation de son Forum qui se tient tous les deux ans en alternance avec les colloques des sociétés nationales. Celui-ci a eu lieu en 2008 à Genève et a été couronné d'un grand succès avec 5 700 participants venus du monde entier. La participation française est restée stable par rapport au Forum précédent avec 535 participants français (11 % de l'ensemble des participants) dont 29 intervenaient activement au cours du congrès représentant 8,7 % des interventions. Nous constatons que si la *Société des Neurosciences* est la Société Européenne des Neurosciences ayant le plus grand nombre de membres, elle n'est pas, cependant, la plus active au cours de ce Forum. Le prochain Forum de la FENS aura lieu en juillet 2010 à Amsterdam. L'appel à propositions pour les symposiums est désormais clos. Parmi les propositions de symposiums pour 2010, 11,7 % des candidats étaient français et parmi ceux-ci 10,4 % ont été retenus. Je suis sûr que le programme sera d'une qualité très élevée et je vous invite à y participer nombreux. Dans cet état d'esprit, afin de renforcer la participation des jeunes français membres de notre *Société* à ce congrès, des prix seront accordés aux étudiants en deuxième ou troisième année de thèse.

Enfin, la *Société des Neurosciences* a des liens administratifs particulièrement forts avec la FENS qui a une antenne administrative pour l'organisation des colloques à Bordeaux. En effet, c'est grâce à notre *Société* et aux outils mis en place par Dominique Poulain, que nous assurons la logistique pour les soumissions de symposiums et d'abstracts pour les colloques de la FENS, ce qui certes couvre une partie des frais de la *Société des Neurosciences*, mais représente aussi une responsabilité considérable. À cet égard, le CA de la *Société des Neurosciences*, en relation étroite avec la FENS, a entamé une réflexion sur l'évolution de ses modes de gestion des congrès.

1.5.3 Relations avec l'European Brain Council (EBC)

L'EBC est une organisation européenne de coordination qui regroupe les fédérations des sociétés européennes de neurologie, neurochirurgie, neuropharmacologie, psychiatrie, neurosciences (FENS), ainsi que les associations de patients atteints de maladies neurologiques ou psychiatriques et les partenaires industriels. Cette représentativité fait de l'EBC un interlocuteur de choix pour travailler avec la commission européenne et le parlement européen ainsi que les autres institutions euro-

Assemblée générale du 28 mai 2009 (suite)

péennes et internationales. Son objectif est de promouvoir la recherche sur le cerveau en Europe et améliorer la qualité de vie des patients atteints de pathologies affectant le cerveau. Une démarche pour mettre en place un groupe d'actions ou un comité national français, a été initiée par l'EBC. Le but est de monter une association "ombrelle" afin de faire du lobbying auprès des représentants et décideurs politiques pour qu'ils soutiennent la recherche sur le cerveau. Une première réunion a été organisée par l'EBC en février 2009 avec les partenaires potentiels incluant la *Société des Neurosciences*. L'ensemble des partenaires a conclu à la nécessité de développer le lobbying pour notre recherche en France. Chaque organisation est retournée devant son CA afin de déterminer s'il était opportun de s'engager davantage dans la constitution d'une branche française de l'EBC. Pour la *Société des Neurosciences*, le CA a donné un avis favorable, entamant ainsi une démarche nouvelle de lobbying déjà fortement développée par d'autres sociétés savantes telles la Society for Neurosciences aux Etats-Unis.

I.6 Colloque biennal

Malgré les difficultés rencontrées actuellement par la recherche et la récession économique dans laquelle nous sommes rentrés, nous constatons que le colloque biennal auquel nous participons à Bordeaux est un franc succès. En effet, le nombre de participants dépassant les 1100, montre le dynamisme de notre *Société*. Au plan scientifique, ce colloque a regroupé 10 conférences plénières, 21 symposiums dont 5 spécialisés et 645 communications affichées. Comme cela avait été initié à Montpellier, nous avons aussi développé un partenariat lors du colloque de Bordeaux avec une autre société européenne des neurosciences. Nous sommes très heureux d'avoir eu un écho très favorable de la Société Italienne des Neurosciences avec laquelle nous avons pu renforcer des liens déjà très forts.

Ce congrès ne serait pas ce qu'il est et n'aurait pas remporté un tel succès sans l'énorme travail des organisateurs locaux sous la présidence d'Abdelhamid Benazzouz et Stéphane Oliet. Je tiens ici à remercier tous nos collègues bordelais ainsi que le secrétariat de la *Société des Neurosciences* pour leurs efforts et leur dévouement pendant plus d'un an pour organiser ce colloque.

Toutefois, même si de colloque en colloque, notre organisation s'améliore, il ne faut pas sous-estimer le travail qui doit être fourni par les organisateurs locaux, les difficultés dans la gestion des inscriptions des participants et des exposants, la lourdeur de mise en ligne et de sélection

des résumés et la complexité de la gestion des palais des congrès. De plus, les techniques de gestion informatique d'événements sont de plus en plus sophistiquées et évoluent rapidement probablement pour atteindre l'ère des e-posters d'ici quelques années comme cela a été le cas pour la transformation des diapositives en présentations PowerPoint. L'ensemble de ces remarques a donc fait prendre conscience au CA de la nécessité absolue de professionnalisation de l'organisation de nos colloques. Cette réflexion est actuellement en cours et devrait aboutir à sous-traiter une partie de ces activités afin de réduire la charge de travail des bénévoles de notre *Société*. Je suis sûr que le prochain CA saura moderniser notre *Société* et continuer ce travail engagé. Pour conclure, j'ai le plaisir de vous annoncer que le prochain colloque aura lieu à Marseille du 24 au 27 mai 2011.

Vote : le rapport moral, soumis au vote de l'Assemblée, est approuvé à l'unanimité.

II. Rapport financier par Vincent Prévot

II.1 Fonds propres

Les fonds propres de la *Société des Neurosciences* sont relativement inchangés par rapport à 2007 et restent élevés au 31/12/2008. Cette stabilité en période de crise financière a été assurée par le placement du capital de la *Société* dans des fonds entièrement garantis dès 2007. La bonne santé des finances de notre *Société* permettra à la nouvelle équipe dirigeante et à son Conseil d'Administration d'amplifier les actions à l'adresse de nos membres et de notre communauté scientifique et/ou d'en imaginer de nouvelles.

Fonds au :

- 31/12/2007 : 621 400 €
- 31/12/2008 : 671 440 €

II.2 Compte résultat au 31/12/2008

Le bilan de la *Société* au 31/12/2008 est lui aussi tout à fait satisfaisant puisqu'il fait apparaître un solde positif de 50040 €. Ce solde, en nette diminution par rapport à l'année précédente, est le fruit de la politique mise en œuvre par notre *Société*. En effet, les charges liées aux activités de la *Société* ont augmenté de 60 % entre 2007 et 2008 avec en outre l'organisation de la Journée Alfred Fessard, la mise en place de subventions envers l'organisation de colloques thématiques par nos membres (36500 €), une nette augmentation du soutien à la

RECETTES	329 073
• Cotisations	115 512
• Subventions privées diverses	202 685
• Résultat financier	10 876
CHARGES	279 033
Charges de fonctionnement	77 609
• Personnel (charges comprises)	49 670
• Appels à cotisations et prélèvements	3 181
• Papeterie - timbrage - téléphone	4 324
• Maintenance informatique	1 920
• Assurance	423
• Honoraires	2 768
• Frais de déplacement	10 245
• Frais de banque	1 515
• Dotations aux amortissements et créances	3 563
Activités de la Société	201 424
Frais du personnel	
• Colloque biennal	14 190
• Colloque FENS	52 030
• Journée Alfred Fessard	4 730
• Semaine du cerveau	9 460
• Lettre des Neurosciences	7 100
• Prix	4 730
Adhésion FENS	2 250
Publications	
• Logo de la Société	1 000
• Annuaire	
• Lettre des Neurosciences (2 numéros)	1 963
Journée Alfred Fessard	6 617
Semaine du Cerveau	19 854
Prix accordés	41 000
Subventions colloques	36 500
RÉSULTAT	50 040

Semaine du Cerveau (+ 63 %) et l'attribution de prix d'Aide au retour à nos jeunes chercheurs (8 prix de 1 500 €) en plus de l'aide financière allouée aux doctorants pour se rendre au congrès de la FENS (50 prix de 500 €) et des quatre prix de thèse annuels de 1 000 € chacun. Je suis convaincu que ces actions, qui jouent un rôle fondamental pour accroître la visibilité de notre Société et de notre discipline seront maintenues et amplifiées par la nouvelle équipe dirigeante à qui j'adresse tous mes vœux de réussite.

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

III. Modification de l'article XIII - Règlement intérieur des statuts

Un ajout est proposé pour cet article :

“Toute modification du processus touchant les élections au Conseil d'administration (incluant le nombre et la nature des groupes de disciplines) devra être approuvée en Assemblée Générale”.

Vote : cet ajout, soumis au vote de l'Assemblée, est approuvé à l'unanimité.

Etienne Hirsch remercie chaleureusement les membres du Conseil d'administration pour le travail accompli durant son mandat et présente le nouveau Conseil d'administration qui sera mis en place à l'automne ; les postes de Secrétaire général adjoint et Trésorier adjoint seront pourvus dès la première réunion du Conseil d'administration à l'automne.

CONSEIL D'ADMINISTRATION 2009 • 2011

Président : André Nieoullon

Vice-Président : Philippe Vernier

Secrétaire Général : Laurent Fagni

Trésorière : Marion Wassef

Représentant des groupes de disciplines :

1. Neurobiologie du développement

Serge Birman • Valérie Castellani

2. Neuroanatomie

Marion Wassef • Isabelle Dusart

3. Neurobiologie moléculaire et cellulaire

Mohamed Jaber • Catherine Lemoine

4. Neurochimie et neuropharmacologie

Laurent Fagni • Marc Savasta

5. Neuroendocrinologie

Stéphane Oliet • Nathalie Guérineau

6. Neurosciences cliniques

Catherine Barthélémy • Jean-François Demonet

7. Neurophysiologie

Daniel Schulz • Etienne Audinat

8. Sciences Cognitives, Sciences du comportement

Georges Di Scala • Nadine Ravel

L'Assemblée générale est levée à 17 heures ■

Remises de prix



Prix pour jeunes thésards/jeunes chercheurs des pays du sud de la Méditerranée lors du dernier Colloque de la Société à Bordeaux

par Mohamed Jaber



Comme tous les deux ans maintenant, la Société des Neurosciences encourage les jeunes thésards et jeunes chercheurs des pays du sud de la Méditerranée à assister au Colloque de Neurosciences et à présenter leurs travaux sous forme de communication affichée. Pour le Colloque qui a eu lieu à Bordeaux en mai 2009, la Société a reçu vingt demandes de soutien émanant de candidats du Maroc, d'Algérie, d'Égypte et du Cameroun. Les critères de sélection étaient l'adéquation entre l'activité de recherche des candidats et les Neurosciences, l'âge, et l'éventuelle existence d'un contact préalable ou prévu avec un laboratoire français rendant la présence du candidat encore plus profitable.

Sur cette base, la Société a retenu les huit candidats suivants pour lesquels les frais d'inscription ont été offerts et une somme forfaitaire de 750 euros a été allouée : Abdel Salam Sherine (Égypte), Ayissi Mbomo Rigobert-Espoir (Cameroun), Elgot Abdeljalil (Maroc), Guendouzi Salima (Algérie), Khalki Hanane (Maroc), Labib Wafae (Maroc), Ouzir Mounir (Maroc), Rachidi Fatima (Maroc).

Dans ce même cadre, des membres du Comité d'Administration de la Société se sont réunis avec des dirigeants de l'IBRO lors du congrès à Bordeaux afin de coordonner leurs actions vers les pays du sud de la Méditerranée mais aussi envers les pays d'Amérique du Sud. L'obtention d'un soutien récurrent pour ces actions de la part de l'IBRO permettrait à la Société de les planifier d'une manière régulière et pérenne. ■

mohamed.jaber@univ-poitiers.fr

Prix de thèse 2008

par Laurent Fagni

En 2009, la Société des Neurosciences a attribué trois prix de thèse. Ces prix ont été décernés au cours de l'Assemblée Générale qui a eu lieu le jeudi 28 mai 2009 au Palais des Congrès de Bordeaux. Nous tenons à féliciter nos talentueux lauréats (voir ci-dessous) pour leurs travaux remarquables et leur souhaitons pleine réussite dans leur carrière post-doctorale. Nous ne saurions inciter davantage les futurs doctorants à déposer leur thèse sur le site de la Société des Neurosciences et concourir pour le prix 2010.

laurent.fagni@igf.cnrs.fr

Mathieu Letellier



Synaptogenèse et Néosynaptogenèse dans le système olivo-cérébelleux des rongeurs.

Directeurs de thèse : A. Lohof et J. Mariani
Lieu de thèse : Développement et Vieillesse du système nerveux - UMR 7102 Neurobiol. des Processus Adaptatifs 9 Quai St Bernard-75005 Paris
Mèl : m.letellier@ucl.ac.uk

Magalie Martineau



Caractérisation pharmacologique et moléculaire de la libération et du transport vésiculaire de la D-sérine dans les astrocytes.

Directeur de thèse : J.-P. Mothet
Lieu de thèse : Physiologie Intégrée des Systèmes Neuroendocrines, Neurocentre Magendie, INSERM U862, 146 rue Léo-Saignat, 33077 Bordeaux
Mèl : magalie.martineau@inserm.fr

Alexandre Surget



Étude de l'implication fonctionnelle de la neurogenèse hippocampique dans la pathophysiologie et le traitement de la dépression.

Directeur de thèse : C. Belzung
Lieu de thèse : Troubles Affectifs, INSERM U930-Parc de Grandmont, 37200 Tours
Mèl : alex.surget@gmail.com

Semaine du cerveau

par Marie-Thérèse Bluet-Pajot



www.semaineducerveau.fr



L'édition 2009 de la Semaine du Cerveau s'est tenue du 16 au 22 mars à Bordeaux, Caen, Clermont Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Nice, Paris et région parisienne, Poitiers, Rouen, Strasbourg, Toulouse, Tours ainsi qu'au Maroc. À cette occasion, afin de présenter au grand public les avancées de la recherche aussi bien sur le fonctionnement du cerveau que sur les pathologies, des rencontres ont été organisées sous forme de conférences (56), café des sciences (11), débat après projection de films ou présentation de pièces de théâtre (8) et expositions (9 dont "La représentation du cerveau à travers l'histoire" à Lyon, "Comprendre la maladie d'Alzheimer en image : un autre regard" à Lille et "Le cerveau dans tous ses éclats" (en partenariat avec la FRC) à Tours, Poitiers, Nice et Rouen. Le jeune public n'a pas été oublié puisque nos collègues ont fait plus de 80 interventions en milieux scolaires et que de nombreux ateliers pour mieux comprendre le fonctionnement du cerveau, leur ont été proposés.

Le samedi précédant cette semaine, une marche amicale "Tous autour des Neurosciences" avait été organisée en partenariat avec la FRC et l'INSERM, à Bordeaux, Montpellier, Paris et Strasbourg pour attirer l'attention du grand public sur les enjeux de la recherche biomédicale dans le domaine des neurosciences.

Globalement, toutes ces manifestations ont rencontré un vif succès auprès du public. Un regret toutefois : malgré une information un peu mieux diffusée par la presse écrite et parlée, la visibilité au niveau national de la Semaine du Cerveau reste encore insuffisante.

Au nom de la Société des Neurosciences, je remercie tous nos collègues qui, cette année encore, ont accompli un travail remarquable et je ne saurais que trop encourager les autres à venir leur prêter main forte. Toutes les nouvelles idées sont les bienvenues (rédiger des documents synthétiques qui pourraient être distribués au grand public, étudier une mise en commun du savoir faire de chacun, etc.) mais je fais confiance à Constance Hammond qui organisera désormais la Semaine du Cerveau pour trouver des idées originales et vous aider à continuer à dynamiser cette manifestation. ■

mt.bluet@laposte.net

Organisateurs locaux de l'Édition 2009. Par ville :

BORDEAUX : Abdelhamid Benazzouz

CAEN : Alain Buisson

CLERMONT-FERRAND : Isabelle Créveau

GRENOBLE : Isabelle Lebrun

LILLE : Luc Buée

LYON : Alain Escoda

MAROC : Soumaya El Ganouni

MARSEILLE : Carlos Cardoso

MONTPELLIER : Mireille Lerner-Natoli

NANTES : Laurent Lescaudron

NICE : Simon Szmidt

POITIERS : Mohamed Jaber

RÉGION PARISIENNE : Marie-Thérèse Bluet-Pajot

PARIS : Laurence Lanfumey, Françoise Tchang

GIF-SUR-YVETTE : Martial Ruat

VILLECRÉSNE : William Rostène

ROUEN : Jean Costentin & Hubert Vaudry

STRASBOURG : Stéphanie Klipfel

TOULOUSE : Arlette Maret

TOURS : Yves Tillet

La prochaine édition

de la Semaine du Cerveau

aura lieu, en 2010 du 15 au 21 mars.

Pour de plus amples renseignements,

consultez : www.semaineducerveau.fr

Octobre 2009

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

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

► Téléphone: 05 57 57 37 40

► Télécopie: 05 57 57 37 50

► Messagerie: info@societe-neurosciences.fr

► Internet: www.neurosciences.asso.fr

**Directeur
de la publication
Rédacteur en Chef** Yves Tillet
INRA - PRC - CNRS UMR 6175
Univ. de Tours - HN
Centre de Recherche de Tours
37380 Nouzilly
► Télécopie : 02 47 42 77 43
► Mèl : yves.tillet@societe-neurosciences.fr

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

Concept maquette Mazarine communication

Impression Techniques et Impressions

**Comité
de rédaction** J.-G. Barbara (Paris),
D. Blum (Lille),
L. Dupuis (Strasbourg),
F. Eustache (Caen),
S. Gaillard (Strasbourg),
M. Garret (Bordeaux),
C. Cleren (Nice),
S. Pinto (Aix).

**Ont participé
à ce numéro** A. Benazzouz, M.-T. Bluet-Pajot,
S. Bouret, D. Dulon, F. Eustache,
S. S. Hébert, L. Fagni, E. Hirsch,
M. Jaber, S. Oliet, S. Reibel Foisset,
R. Nowak, V. Prévot.

Rappel *Dates limites pour nous adresser
vos textes et annonces :*
le **31 janvier** pour le numéro
de printemps, et le **1^{er} septembre**
pour le numéro d'hiver.

Photographie de couverture :

marquage présynaptique de la jonction neuromusculaire
chez les souris exprimant la YFP dans les motoneurones.

Voir le dossier "La transgénèse au secours de la neuroanatomie" dans le numéro 36)