

Sommaire

Colloque biennal - Rouen 2003	p. 2
Éditorial	p. 3
Prix de thèse	p. 4
Dossier	p. 5
• Les journaux scientifiques : une affaire juteuse mais pour combien de temps ?	
Neurosciences et Pathologie	p. 8
• La dystonie : une nouvelle approche thérapeutique, la chirurgie fonctionnelle	
Sites Internet	p.10
Histoire d'une découverte	
• Les neuroleptiques	p.11
Tribune libre	p.13
• Pour ou contre une réforme des CR ?	p.13
Symposium 2002	p.16
Compte rendu colloque	p.17
Vie de la Société	p.18



6^e Colloque
de la Société
des Neurosciences

ROUEN
13 - 16 mai 2003

Les dossiers d'inscription
seront diffusés
en octobre 2002

Secrétariat d'organisation :

ATOUT ORGANISATION SCIENCE

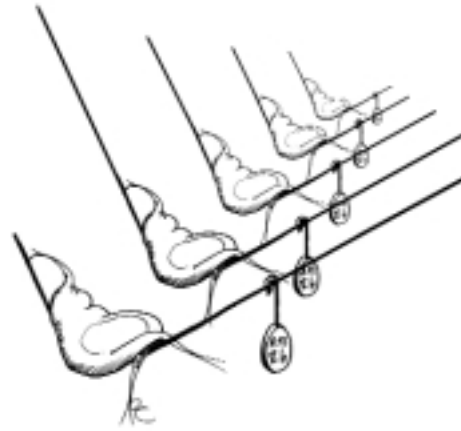
Village d'entreprises de Saint Henri - Rue Anne Gacon - Lot 24 - 13016 Marseille

Téléphone : 04 96 15 12 50 - Télécopie : 04 96 15 12 51

atoutsci@atout-org.com

Éditorial

par Constance Hammond



Ils migrent, s'arrêtent et ne bougent plus, ils sont à la bonne place. Les neurones immatures parcourent ainsi de longues distances dans le cerveau en construction avant de se positionner et se connecter. De cellules souches, ils deviennent neuroblastes migrants puis neurones, genre plutôt sédentaire. Les deux grandes catégories de neurones, ceux dont le neurotransmetteur est le glutamate et ceux pour lesquels c'est le GABA, forment des réseaux dont la structure se retrouve, dans une même région, d'un individu à l'autre. Dans le cortex par exemple, la proportion des uns par rapport aux autres est constante dans les différentes aires corticales et d'une espèce de mammifère à l'autre. Comment assurer une telle stabilité ? Les séparer dès le début.

Les neurones de projection, les superbes cellules pyramidales (glutamatergiques) proviennent de cellules souches de la zone ventriculaire alors que les neurones de circuits locaux (GABAergiques) prennent naissance dans l'éminence ganglionnaire⁽¹⁾. Les premiers vont migrer suivant la direction radiale, des ventricules vers la surface du cortex, pour rencontrer les seconds qui auront suivi un trajet tangentiel, parallèle aux couches du cortex. Qui les guide ? Comme la corde lisse de nos gymnases, la glie radiaire sert de support à l'ascension des neurones qui deviendront pyramidaux, mais dont l'allure n'est

encore que bipolaire avec deux petites excroissances. Quant aux neurones GABAergiques, mystère ! La vidéomicroscopie les montre en mouvement, sur une route migratoire tangentielle, et quelquefois soudain radiale, pour rejoindre une localisation finale⁽²⁾.

On sait seulement que chez des souris, dont les gènes codant pour les facteurs de transcription Dlx ou Mash 1 ont été invalidés, le cortex se retrouve totalement dépourvu de neurones GABA⁽³⁾. Une fois en place, les prolongements de ces différents neurones se développent, les connexions se forment et les premières synapses actives sont GABAergiques et dépolarisantes⁽⁴⁾. Le développement du cerveau a ses raisons que nous ignorons de moins en moins. ■

hammond@inmed.univ-mrs.fr

Bibliographie (non exhaustive)

- (1) SS Tan et coll. Separate progenitors for radial and tangential cell dispersion during development of the cerebral neocortex. *Neuron*, 1998, 21 : 295-304.
AA Lavdas et coll. The medial ganglionic eminence gives rise to a population of early neurons in the developing cerebral cortex. *J. Neurosci.* 1999, 19 : 7881-7888.
K Letinic et coll. Origin of human neocortical GABAergic neurons. *Science*, 2002, sous presse.
- (2) F. Polleux
- (3) S Anderson et coll. Differential origins of neocortical projection and local circuit neurons: Role of Dlx Genes in neocortical interneuronogenesis. *Cereb. Cortex* 1999, 9 : 646-654.
S Casarosa et coll. Mash1 regulates neurogenesis in the ventral telencephalon. *Development* 1999, 126 : 525-534.
- (4) Y Ben Ari. Developing networks play a similar melody. *Trends Neurosci.*, 2001, 24 : 353-360.



La Lettre des Neurosciences, quant à elle, est en continuel développement. De nouvelles maquettes en nouvelles rubriques, elle évolue et évoluera encore. Je m'éclipse après trois ans de service et transmets le relais à Thierry Galli.

Prix de thèse



Nicolas Gompel

Lieu de thèse:
Université Montpellier II
Adresse actuelle : R.M. Bock
Laboratories, 1525 Linden Drive
Madison WI 53706, États-Unis
Mél : ngompel@facstaff.wisc.edu



Julie Perroy

Lieu de thèse:
Université Montpellier II
Adresse actuelle : Dept. Biochimie,
Univ. de Montreal, CP 6128,
Succursalle centre ville
Montreal QC CA H3C 3J7, États-Unis
Mél : julie.perroy@umontreal.ca



Michaël Zugaro

Lieu de thèse:
Université Pierre et Marie Curie
(Paris VI).
Adresse actuelle : CNRS UMR 9950-
Physiologie de la Perception et Action,
Collège de France
11 Place Marcelin Berthelot, 75005 Paris
Mél : michael.zugaro@college-de-france.fr

Lors de sa réunion du 7 mars 2002, le Conseil d'Administration a choisi les trois prix de thèse de l'année 2002. Le choix a été difficile parmi les 25 déposées qui étaient toutes de très bonne qualité.

Les trois lauréats 2002 sont : Nicolas Gompel, Julie Perroy et Michaël Zugaro.

Il faut toutefois constater que le nombre de thèses répertoriées sur le serveur de la Société a diminué par rapport aux années précédentes (42 thèses en 2001, 73 en 2000, 89 en 1999, 88 en 1998 et 74 en 1997). Peut-être faut-il y voir le résultat des campagnes visant à diminuer le nombre de doctorants...

La thèse de Nicolas Gompel concerne **quelques aspects du développement de la ligne latérale chez le poisson-zèbre *Danio rerio* (Hamilton, 1822), (Actinoptérogien, Cyprinidae)** (directeur de thèse : Alain Ghysen, INSERM E-0012, Neurogénétique, Montpellier).

Celle de Julie Perroy a pour sujet **le récepteur métabotropique du glutamate mGlu7 : voie de signalisation et fonction dans les neurones** (directeur de thèse : Joël Bockaert, co-directeur : Laurent Fagni, CNRS UPR 9023, Mécanisme moléculaire des communications cellulaires, Montpellier).

Celle de Michaël Zugaro est consacrée au sujet suivant : **influences des signaux multisensoriels et moteurs dans l'élaboration des réponses des cellules de direction de la tête chez le rat** (directeur de thèse : Alain Berthoz ; co-directeur : Sidney Wiener, laboratoire de Physiologie de la Perception et de l'Action, Paris). ■

Nous remercions les rapporteurs qui ont pris le temps d'évaluer les thèses. Par ordre alphabétique :

Y. Agid, D. Bagnard, I. Bailly, J.-C. Beauvillain, M.-F. Belin, J. Bullier, J. Caboche, A. Calas, A. Chédotal, G. Chouvet, F. Couraud, F. Crépel, I. Dusart, J. Epelbaum, P. Gaspar, J.-A. Girault, B. Giros, E. Hirsch, R. Jaffard, H. Kennedy, M.-O. Krebs, S. Laroche, N. Leresche, C. Marlangué, J. Nargeot, B. Onteniente, M. Peschanski, B. Pettmann, E. Pinard Seylaz, O. Pourquié, P.J. Rogue, F. Rosa, G. Rougon, P. Salin, P. Sokoloff, A. Triller, P. Vernier, S. Wiener.

Les journaux scientifiques : une affaire juteuse mais pour combien de temps ?

par Anne Didier, Jérôme Trouslard, Thierry Galli,
Françoise Coussen et Constance Hammond

La grande majorité de revues scientifiques fonctionne sur le schéma suivant : faire payer pour publier, faire payer pour s'abonner et ne rémunérer ni les auteurs, ni les experts. Ainsi, pour chaque article, l'État français alimente au moins quatre fois une maison d'édition en payant (1) les salaires des chercheurs, (2) le coût de la recherche, (3) les frais d'édition et de figures et (4) les abonnements aux revues. L'arrivée des publications électroniques pouvait laisser espérer une baisse des prix. En fait, les éditeurs ont placé des barrières contre la redistribution électronique ou multiplié les droits d'accès et ont augmenté les tarifs d'abonnement papier. Cerise sur le gâteau, avec l'accès en ligne, l'accès aux archives est restreint à un ou quelques utilisateurs (alors que pour un exemplaire imprimé, il était illimité, tout chercheur ou étudiant pouvant le consulter à volonté). Finalement la situation est la suivante : les laboratoires dépensent des fortunes pour des revues qu'ils font vivre par leur travail et leurs financements publics.



Devant le coût des abonnements qui peut atteindre individuellement jusqu'à 15 000 euros par an, il devenait impossible à chaque laboratoire, chaque bibliothèque universitaire, de maintenir une diversité suffisante de revues scientifiques. Ils ont donc cherché à se regrouper. Ainsi, le 30 juin 1999, le premier consortium français des bibliothèques universitaires a été créé par les universités Aix Marseille II, Angers, Nancy I, Strasbourg I et un éditeur de périodiques électroniques, la Société Elsevier. Ce consortium appelé Couperin regroupe aujourd'hui 59 Universités, 8 Grandes Écoles, 3 Instituts Nationaux Polytechniques et l'IFREMER (<http://www-scd-ulp.u-strasbg.fr/docelec/couperin.html>). Le consortium Couperin poursuit cinq objectifs fondamentaux :

- offrir aux utilisateurs un accès permanent et à distance, tout d'abord au texte intégral des revues électroniques, puis à d'autres documents électroniques et ainsi mieux assurer la mission de fourniture des docu-

ments à l'ensemble des enseignants chercheurs, chercheurs, doctorants, étudiants et améliorer les recherches documentaires de ceux qui exercent leur activité dans les disciplines transversales.

- négocier avec les éditeurs les licences d'accès et les conditions financières plus favorables.
- mutualiser les abonnements et élargir ainsi la couverture documentaire des partenaires.
- rendre égal pour tous l'accès au document au sein des universités multi-sites.
- permettre aux membres de choisir, parmi les accords négociés, ceux qui les intéressent.

Combien cela coûte-t-il aux membres de Couperin ?

Prenons l'exemple de l'Université Louis Pasteur (ULP) de Strasbourg où les abonnements sont gérés par le service commun de documentation. Un utilisateur dispose actuellement, toutes disciplines confondues, de 2731 titres disponibles. Pour les neurosciences de Strasbourg, c'est l'IFR 37 qui dialogue avec le service commun de documentation pour définir les besoins des laboratoires appartenant à cet IFR. L'IFR verse environ 60 000 euros par an au service commun, somme correspondant à un prélèvement annuel de 5 % sur les montants des crédits de fonctionnement. L'université privilégie l'abonnement électronique et papier. Politique définie par le consortium qui doit assurer l'existence dans au moins une de ses bibliothèques une version papier.

À Lyon, le chercheur appartenant à une unité de recherche reconnue comme appartenant au domaine de l'Université Claude Bernard Lyon 1 a accès à l'ensemble des revues dont les abonnements sont négociés dans le cadre du consortium Couperin. Si, de plus, il appartient à l'IFR 19 (Institut Fédératif des Neurosciences Lyonnaises) et moyennant une cotisation de 183 euros par chercheur, il a accès à 16 autres abonnements électroniques négociés directement par l'IFR, via sa documentaliste en concertation étroite avec les chercheurs. Cette situation ressemble à celle du chercheur strasbourgeois. Par contre, les chercheurs des Hospices Civils de Lyon n'ont pas accès, en partie pour cause de sécurité informatique (réseau protégé) à ces abonnements électroniques. D'une manière générale, la politique documentaire des Hospices Civils de Lyon n'est pas tournée vers les

The Company of Biologists, des scientifiques éditent des scientifiques

"The Company of Biologists" fournit un exemple de ce qu'il est possible de faire dans l'édition scientifique tout en restant plus que rentable (<http://www.biologists.com/web/index.html>).

*Il est l'éditeur de *Journal of Cell Science*, *Development* et *Journal of Experimental Biology*.*

Son originalité est d'être géré par la fondation ("Charity") du même nom, créée et dirigée par des scientifiques.

"The Company of Biologists" réinvestit ses bénéfices chaque année, notamment dans des bourses de voyage pour les étudiants et post-doctorants.

Il s'agit aussi du seul éditeur qui rémunère ses experts : 25 dollars US (soit 27,5 €) par revue d'article.

Cette somme modique est une marque de respect pour le travail que nécessite une expertise de qualité.

De plus, cet éditeur ne fait pas payer de frais de publication, ni les figures en couleur.

Les journaux sont imprimés directement par l'éditeur, sur le même site, afin de garantir la qualité de reproduction la plus haute.

Les faibles coûts de production proviennent d'une recherche permanente de l'efficacité sans se priver pour autant d'une politique sociale très favorable pour ses employés.

Le passage à la publication on-line s'est fait grâce à l'investissement dans une infrastructure informatique de pointe.

L'accès est gratuit pour tous, l'année calendaire suivant la publication, l'abonnement pour l'accès électronique est d'une somme modique

*(85 € pour *Journal of Cell Science*, ou *The Journal of Experimental Biology*, 128 € pour *Development*, respectivement abaissés à 56 € et 80 € pour les membres*

d'un grand nombre de sociétés savantes), et une garantie d'accès aux articles tant que "The Company of Biologists" existera.

abonnements électroniques. La bibliothèque de l'Hôpital Neurologique dispose d'un accès électronique à six revues plus celles de l'éditeur Masson. Tout le reste des abonnements est en version papier pour un coût de 32 000 euros environ.

On constate une grande différence avec Montpellier où en ce qui concerne la bibliothèque commune du CCIPE et de l'IGH, deux bâtiments du campus CNRS, tous les abonnements sont papiers (ils ne font pas partie de Couperin). La bibliothèque compte douze titres de périodiques concernant les neurosciences.

Pour une autre relation entre chercheurs et éditeurs, la résistance s'organise

La première révolte a concerné le verrouillage d'accès aux archives scientifiques. Tant qu'à subventionner les maisons d'édition, les chercheurs ont commencé à exiger qu'elles ne fonctionnent pas à leur encontre, en freinant la diffusion du savoir. Les presque 30 000 signataires, venant de 175 pays, de « Public Library of Science¹ » demandent aux maisons d'édition de placer les articles en leur intégralité, dans une banque de données publique, en libre accès, six mois après leur parution (<http://www.publiclibraryofscience.org>). Public Library of Science milite pour que les chercheurs ne publient, ne participent à la relecture et ne s'abonnent que pour les journaux qui acceptent l'archivage gratuit, à travers PubMed Central (encart) ou tout autre site. Actuellement, grâce à cette mobilisation, certaines revues permettent à un utilisateur donné et ce de façon contrôlée, de pouvoir lire gratuitement sur leur site un article publié depuis plusieurs mois. Mais ce que veulent les signataires, c'est créer une librairie électronique internationale qui archivera toutes les publications et les distribuera gratuitement. Ceci permettra d'obtenir des informations avec une seule recherche parmi les articles archivés alors qu'actuellement toutes les informations sont saucissonnées dans des milliers de journaux différents, chacun avec leur propre type de restriction d'accès. Le fait de reporter l'accès gratuit aux articles plusieurs mois après leur parution, permet largement aux éditeurs de rentrer dans leurs frais. En effet, les bibliothèques ne vont pas résilier leur contrat d'abonnement sous le prétexte que six mois plus tard les articles seront gratuits.

Plus récent, le Collectif de Budapest² (Initiative de Budapest pour l'Accès Ouvert, BOAI) a, quant à lui, adopté une position plus radicale : il revendique l'accès

¹Patrick O. Brown of Stanford University School of Medicine and the Howard Hughes Medical Institute et Michael Eisen of the Lawrence Berkeley National Lab and University of California at Berkeley sont en charge du site et assument la pleine responsabilité de son contenu.

²Réunion organisée en décembre 2001 à Budapest. Steven Harnad, professeur de sciences cognitives à l'université de Southampton est un des instigateurs du projet.

libre aux articles émanant de toute la recherche (scientifique et autre), et ce, dès leur publication (<http://www.soros.org/dev/manifesto>). BOAI a pour but de favoriser et soutenir financièrement la création de revues alternatives, en ligne et gratuites, publiant des articles évalués par les pairs, comme ceux édités dans les journaux classiques, mais que tout le monde pourra lire, imprimer et distribuer gratuitement. Ces revues ont un coût de production faible car elles n'ont pas de support papier, automatisent les tâches d'édition courantes et ne dépendent pas d'argent pour collecter les frais de publication et d'abonnement ou verrouiller l'accès aux non abonnés. Pour rentrer dans leurs frais, elles reçoivent des fonds des gouvernements, fondations, universités ou laboratoires ou font des profits sur la vente des textes complémentaires des articles (éditoriaux, discussions). Il faut préciser que l'accès gratuit aux publications n'entame en rien leur qualité car celle-ci n'est fonction que de la qualité du comité éditorial et de celle des experts.

En attendant que ces revues existent et aient un large impact, le BOAI milite pour l'auto-archivage. Si les droits de la version corrigée d'un article (après expertise) et publiée par la revue appartiennent aux maisons d'édition, par contre, tout chercheur est libre de déposer sur le serveur de son centre de recherche, la version non corrigée de son article. Notons que certains journaux autorisent déjà la publication des articles corrigés sur la page web des auteurs, à condition qu'ils mentionnent les références originales de l'article [par exemple *Journal of Cell Biology* écrit : « However, after publication, authors are permitted to post their papers (and/or supplemental material) on their own web sites provided that copyright credit is given to the publisher by including the following statement: this research was originally published in The JCB. Author et al. Year. Vol:pp-pp. © The Rockefeller University Press. »]. Reste ensuite à organiser les moteurs de recherche pour consulter ces auto-archives. La Fondation Soros a annoncé l'investissement de 3 millions de dollars pour stimuler l'autoarchivage ainsi que la création de revues gratuites à comité de lecture.

Le BOAI a une vue large et politique du problème. Il combat les maisons d'éditions, car en détenant les droits d'exploitation des articles qu'elles publient et en vendant les revues savantes à des prix prohibitifs, elles freinent la diffusion du savoir, ralentissent la recherche et portent un lourd préjudice aux pays du sud. Maintenant, il ne tient qu'à nous, chercheurs, que ces revendications de changements aboutissent. Il suffit d'en parler dans les laboratoires, de signer les lettres ouvertes sur les deux sites, de publier uniquement dans certaines revues et d'auto-archiver les versions non corrigées des articles, voire les versions définitives chaque fois que cela est possible. ■

BioMed Central, un premier exemple de revue électronique et gratuite en biologie

La revue BioMed Central, mise en place fin 2000, est un site en ligne, d'accès gratuit, ayant pour but de publier rapidement des articles originaux de médecine et de biologie après évaluation par les pairs (<http://www.biomedcentral.com>). Ce site est structuré, pour la section biologie, en de nombreuses catégories telles que cell biology, neuroscience, biochemistry, etc.

L'adresse du site du journal de Neuroscience est : <http://www.biomedcentral.com/1471-2202>.

Des chercheurs de renom composent les comités éditoriaux. Les papiers soumis sont évalués par deux experts avec un maximum de deux révisions autorisées par article, en six à huit semaines.

Ils sont publiés sous forme électronique, en format Word et Pdf, le jour de leur acceptation et immédiatement archivés dans PubMed.

L'accès aux articles est gratuit sauf pour les éditoriaux, points de vue et commentaires.

Le coût de publication d'un article n'est que de 500 dollars puisqu'aucune impression papier n'est nécessaire. Dès la publication de leur article, les auteurs peuvent, grâce à un code personnel, connaître à tout moment le devenir de leur publication. Le site BioMed central est visité par 4 000 utilisateurs tous les jours, dix articles y sont soumis par jour et 50 000 adresses IP sont enregistrées.

C'est un site en pleine expansion aux États-Unis.

En effet, parmi les utilisateurs, 39 % sont américains et seulement 4 % français.

Toutefois, les neurosciences ne représentent encore que 6 % du total de l'ensemble des champs scientifiques explorés.

Biomed central permet aussi l'accès à des journaux spécialisés et leurs sites web.

Il contient des rubriques de service, rédigées par des chercheurs de renom, qui, de « façon compréhensible et systématique », commentent les papiers scientifiques les plus intéressants. Cette revue a reçu des encouragements dans les grands journaux tels Science et Nature : Scientists will soon find that unless their papers are freely-available, they might as well not be written Andrew Odlyzko, AT&T Research Laboratories, Nature, May 2000.

Une section « online discussion » est ouverte donnant l'opportunité d'écrire des commentaires sur les articles.

Ce nouveau système de publication et d'interaction va probablement prendre de l'ampleur rapidement, car il offre des avantages certains par rapport aux publications classiques.

La dystonie : une nouvelle approche thérapeutique, la chirurgie fonctionnelle

par Marie Vidailhet

La dystonie est une maladie rare caractérisée par l'existence de mouvements anormaux involontaires à type de torsion et de postures anormales. Les fonctions intellectuelles sont normales. Les formes généralisées, atteignant les quatre membres et le tronc, confinant les sujets en fauteuil roulant ou au lit, sont exceptionnelles. En revanche, les formes étendues non généralisées sont plus fréquentes et souvent plus méconnues. Malgré des fonctions intellectuelles normales, ces sujets sont progressivement exclus, du fait de leur handicap, de leur milieu professionnel et social. Dans les formes les plus sévères, les patients n'ont pas acquis ou ont perdu leur autonomie pour les actes de la vie quotidienne et vivent en institution ou grâce à l'aide de tierces personnes. Les traitements médicaux sont généralement inefficaces ce qui conduit à proposer des thérapeutiques innovantes.

Les différentes formes cliniques

Les dystonies les plus fréquentes appartiennent au groupe des dystonies primaires : ce diagnostic repose sur des arguments cliniques (absence d'autres signes neurologiques en dehors de la dystonie, et absence d'antécédents neurologiques ou de causes médicamenteuses) et la normalité des examens biologiques et de l'IRM. Dans les formes de l'enfant, la dystonie généralisée est la forme habituelle : elle débute en général dans un bras ou une jambe et se généralise aux autres membres et aux muscles axiaux au bout d'environ 5 ans. La forme génétique (DYT1) est liée à une mutation du gène codant pour la torsine (dont la fonction est encore inconnue). Dans les formes de l'adolescent et de l'adulte jeune, il s'agit souvent d'une dystonie étendue non généralisée : la localisation préférentielle étant le cou ou les membres supérieurs avec une extension crânio-cervicale ou une extension du cou vers les membres et/ou le tronc. La dystonie altère la marche et la posture, désorganise les activités manuelles, dont l'écriture et les gestes précis. Difficile à traiter, elle constitue un handicap professionnel et social. Les formes de l'adulte sont souvent plus localisées, par exemple à la face (syndrome de Meige), au cou (torticolis spasmodique) ou au membre supérieur (crampe des écrivains). Le traitement médical des formes généralisées est difficile et décevant, ce qui justifie de proposer à ces patients des techniques chirurgicales innovantes.

La chirurgie lésionnelle : les leçons du passé

Les leçons de la chirurgie lésionnelle des années 50-80 sont difficiles à tirer en raison d'une grande variabilité des sites lésionnels, avec parfois des interventions répétées. En ce qui concerne la thalamotomie, plusieurs sites lésionnels pouvaient être concernés comme le thalamus ventro-latéral (Voa, Vop, Vim, Hassler) ; le noyau centro-médian et plus rarement le pulvinar, en une ou plusieurs procédures opératoires. Malgré 25 à 50 % de résultats favorables, cette technique a été abandonnée car la morbidité des lésions bilatérales était élevée, à un niveau peu acceptable pour les patients malgré la sévérité du handicap (30 à 50% de dysarthrie par exemple). La pallidotomie a connu une ré-émergence dans les années 90 pour les dystonies généralisées. La cible est la partie ventro-postéro-latérale du pallidum interne, correspondant à la zone sensori-motrice. Il y a une variabilité des résultats (amélioration modérée à importante) avec une réapparition de la dystonie à long terme chez certains sujets. Les meilleurs résultats sont observés dans les dystonies primaires, mais le fait d'être DYT1 ne semble pas être un facteur déterminant (*Figure 1, Vercueil et al, 2001*). Toutefois, cette chirurgie lésionnelle reste limitée. L'idée est donc de remplacer la destruction du tissu nerveux par une *neuro-inhibition*, possible grâce à une stimulation continue à haute fréquence, dans la structure cible.

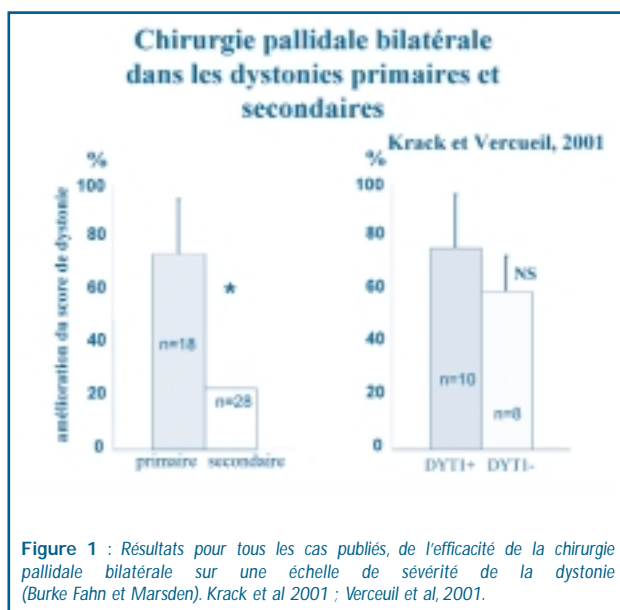
La stimulation pallidale : méthode appliquée avec succès au traitement de la dystonie

La stimulation cérébrale profonde consiste en l'implantation stéréotaxique d'électrodes dans les noyaux cibles pour y appliquer un courant électrique à haute fréquence. Ces électrodes sont reliées à un stimulateur implanté dans la région pectorale. Les différents paramètres de stimulation (forme du signal, fréquence, voltage) peuvent être modifiés par télémétrie jusqu'à l'obtention d'un résultat thérapeutique satisfaisant. Pour accroître la possibilité d'atteindre un site thérapeutique optimal dans le noyau cible, les électrodes sont quadripolaires, c'est-à-dire contiennent quatre sites de stimulation utilisables séparément ou conjointement. La cible de stimulation est le pallidum interne, dans sa partie ventro-latérale et postérieure, correspondant à la zone sensori-motrice.

La stimulation pallidale a de nombreux avantages : peu de lésions, faible morbidité (< 3 %), réversibilité de la technique (les électrodes peuvent être remplacées en cas d'échec), réversibilité des effets secondaires de la stimulation (bonne tolérance), adaptation des paramètres de stimulation pour obtenir une réponse clinique optimale (Benabid, 2001).

Formes généralisées. Depuis l'observation initiale (Coubes, 1999) montrant une réponse supérieure à 90 % chez une petite fille atteinte de dystonie généralisée primaire, non DYT1, avec un recul de quatre ans, la même équipe (Coubes, 2000), et d'autres groupes en Europe et aux États-Unis, ont publié de petites séries ou des cas isolés (Vercueil, 2001, voir Krack et al., 2001 pour revue). Malgré une certaine hétérogénéité de l'évaluation post-opératoire des paramètres de stimulation et de la durée de suivi, des résultats favorables sont obtenus (amélioration supérieure à 50 % et pouvant atteindre 90 %).

Formes étendues non généralisées. Dans les quelques observations ponctuelles de dystonies cervicales et du tronc et/ou du membre supérieur (Krauss 2002, Bereznoi 2002) les résultats sont également favorables mais plus variables d'une équipe à l'autre. L'atteinte de l'axe du corps (cou tronc, et/ou l'atteinte bilatérale des membres) justifie une implantation bilatérale des électrodes. Très peu d'observations ont été publiées dans différentes formes de dystonies secondaires avec des résultats très variables. Aucune série homogène n'a été publiée à ce jour.



Perspectives thérapeutiques et approche physiopathologique - Thérapeutique expérimentale

À ce jour, la stimulation pallidale bilatérale est la seule technique qui ait permis d'obtenir une amélioration importante et durable de la dystonie (figure 2). Toutefois, il est indispensable de valider ce résultat préliminaire par des études standardisées avec évaluation en double insu de l'efficacité du traitement, et étude fine de la cinétique de l'amélioration des différents aspects de la dystonie. De plus, il faut valider les paramètres optimaux de stimulation, en particulier déterminer les sites anatomiques de stimulation les plus efficaces au sein du pallidum interne. Ces travaux sont menés dans une étude multi-centrique portant sur les patients atteints de dystonies généralisées primaires (DYT1 et non DYT1), et d'autres études multi-centriques vont débiter dans des formes étendues de dystonies primaires non généralisées et dans des dystonies sévères secondaires à la prise de neuroleptiques (dystonies tardives).

Approches physiopathologiques

Imagerie et modulations de la boucle sensori-motrice. Contrairement à l'effet immédiat de la mise en route ou lors de l'arrêt de la stimulation que l'on observe dans la maladie de Parkinson (stimulation du noyau sub-thalamique ou stimulation pallidale pour les dyskinésies provoquées par la L-Dopa), dans la dystonie, on observe un délai d'amélioration de quelques jours à quelques semaines (variable selon les patients) après mise en route du stimulateur. De même, après arrêt du stimulateur, la cinétique de réapparition de la dystonie est également variable (quelques minutes à plusieurs heures) selon les patients. Ces latences d'effet ne peuvent être expliquées aisément et des mécanismes de plasticité cérébrale (modification d'activation) ont été invoqués. Des anomalies du patron d'activité métabolique (en particulier dans la boucle sensori-motrice) ont été mises en évidence en utilisant la tomographie à émission de positons et leur modulation par la stimulation peut être étudiée. Cette partie entre crochets peut être supprimée si besoin.

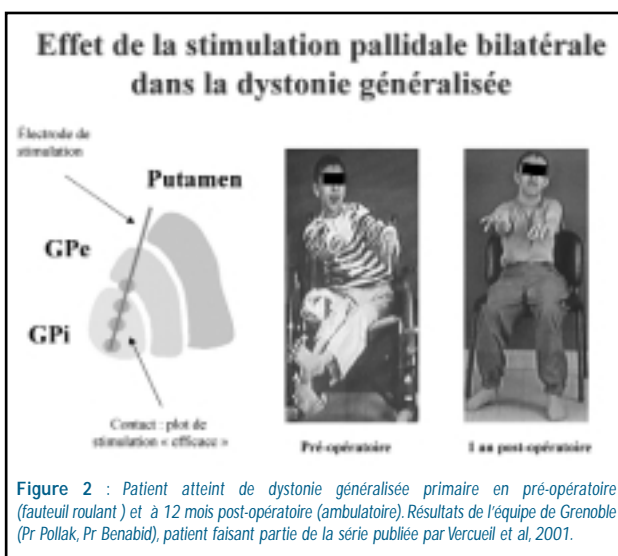
« Correspondances » anatomiques et physiologiques.

Lors d'enregistrements per opératoires dans le pallidum interne ou le thalamus chez des sujets atteints de dystonies généralisées, il a été observé des modifications du patron d'activité neuronale (activité lente, désorganisée, bouffées-pauses) et une perte de sélectivité des neurones « sensori-moteurs » (augmentation de l'étendue des champs récepteurs à des mouvements passifs des

La dystonie (suite)

membres). Dans l'hypothèse où les ganglions de la base recodent les arrivées sensibles en un message « signifiant » pour les activités motrices, ces anomalies de la boucle sensori-motrice pourraient représenter une anomalie commune à toutes les formes de dystonies. Une étude électrophysiologique per opératoire couplée à un recalage sur un atlas des sites d'enregistrement et de stimulation, et une corrélation à la sémiologie clinique, est nécessaire dans diverses formes de dystonies, pour étendre et valider ces premières données de la littérature.

En conclusion, la dystonie représente, très schématiquement, un modèle de l'excès de mouvement comme la maladie de Parkinson a pu représenter un modèle d'absence de mouvement. L'abord de cette affection par la stimulation cérébrale profonde (thérapeutique expérimentale) permet d'explorer de manière couplée les dysfonctionnements des noyaux gris et du cortex et la modulation ou la normalisation de leur activité lorsque les signes cliniques sont modulés ou contrôlés. ■



Références

Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A, Vercueil L, Fraix V, Chabardes S, Lebas JF, Pollak P. Deep brain stimulation of the corpus luyssi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson's disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy. J Neurol. 2001;248 Suppl 3: 37-47.

Bereznai B, Steude U, Seelos K, Botzel K. Chronic high-frequency globus pallidus internus stimulation in different types of dystonia: A clinical, video, and MRI report of six patients presenting with segmental, cervical, and generalized dystonia. Mov Disord. 2002;17:138-44.

Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. Lancet. 2000;355:2220-1.

Krack P, Vercueil L. Functional surgical treatment of dystonia. Eur J Neurol 2001;8: 388-399.

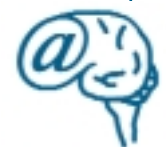
Krauss JK, Loher TJ, Pohle T, Weber S, Taub E, Barlocher CB, Burgunder JM. Pallidal deep brain stimulation in patients with cervical dystonia and severe cervical dyskinesias with cervical myelopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;72:249-256.

Vercueil L, Pollak P, Fraix V, Caputo E, Moro E, Benazzouz A, Xie J, Koudsie A, Benabid AL. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. J Neurol. 2001;248:695-700.

Marie Vidailhet
marie.vidailhet@sat.ap-hop-paris.fr

SITES INTERNET

- <http://wwwusers.imagnet.fr/%7Epol/BIO-AMUS.html>
- <http://w1.neuronnexion.fr/~kafouill/>
- <http://www.luinst.org/>
- <http://www.brainexplorer.org/>
- <http://ebiomed.com/prod/BOchordates.html>
- <http://www.brainconnection.com/>
- <http://faculty.washington.edu/chudler/neurok.html>
- <http://web.indstate.edu/thcme/mwking/nerves.html#table>
- <http://senselab.med.yale.edu/senselab/NeuronDB/default.asp>
- <http://wwwusers.imagnet.fr/%7Epol/BIO-AMUS.html>
- <http://www.csr.qc.ca/montcalm/proj/neurones/menu.htm>
- <http://www.magbio.ens.fr/neuranatpro/index.html>
- <http://www.medvet.umontreal.ca/histologie/Tnerv/cadres8.htm>
- <http://www.anatomie-humaine.com/neuroa/cerveau.html>
- <http://perso.wanadoo.fr/jean-louis.guillou/jean-louis.guillou/>
- <http://www.multimania.com/schwann/>
- <http://www.multimania.com/drose/>
- <http://www.multimania.com/adelacourte/>
- <http://www.luinst.org/>
- <http://www.brainexplorer.org/>
- <http://www.drugabuse.gov/Teaching.html>
- <http://w1.neuronnexion.fr/~kafouill/>
- <http://www.rkm.com.au/CELL/animalcell.html>
- <http://www.rkm.com.au/imagelibrary/index.html>
- <http://www.biocam.com/>
- <http://www.chromodisorder.org/intro.htm>
- <http://ebiomed.com/prod/BOchordates.html>
- <http://www.brainconnection.com/>
- <http://faculty.washington.edu/chudler/neurok.html>
- <http://web.indstate.edu/thcme/mwking/nerves.html#table>
- <http://senselab.med.yale.edu/senselab/NeuronDB/default.asp>



Ceci n'est pas un cerveau

remerciements à Serge Alonso, Isabelle Guillemain, David Karlin et Patrick Lemaire

Les neuroleptiques

par Jean Costentin



Avant 1952, hormis les méthodes de choc, les barbituriques, chloral et bromures, les psychiatres étaient démunis face à la schizophrénie. C'est alors que, simultanément, la réserpine et la chlorpromazine vont s'avérer capables de maîtriser le délire et les hallucinations. Elles constituent le point de départ de la neuropsychopharmacologie.

Une publication, sans retentissement, souligne en 1932 l'intérêt du *Rauwolfia serpentina* dans l'aliénation mentale et l'hypertension artérielle⁽¹⁾. Ce n'est que 23 ans plus tard que N. Kline⁽²⁾ redécouvre cette activité antipsychotique et montre qu'elle est le fait de son alcaloïde principal, la réserpine. Simple constat, puisqu'on ignorait qu'elle interférait avec la fonction de la dopamine (non encore élevée à la dignité de neuromédiateur) en s'opposant à son stockage vésiculaire. Ceci sera découvert par A. Carlsson en 1956⁽³⁾, et couronné par le prix Nobel de l'an 2000. La réserpine prévient aussi le stockage vésiculaire de la noradrénaline et de la sérotonine, installant, outre une dopaminoplégie qui recrute maints effets secondaires, une sérotoninoplégie et une noradrélinoplégie qui accroissent l'importance et la diversité des troubles, en particulier à type d'hypotension et de dépression. Aussi, la chlorpromazine par sa plus grande spécificité d'action et sa meilleure tolérance va alors s'imposer.

L'histoire de la chlorpromazine⁽⁴⁾ débute en 1950, dans la firme Rhône Poulenc. Dans le sillage d'autres phénothiazines, un chimiste, P. Charpentier, conçut la chlorpromazine dans une perspective anthelminthique. À défaut de ces propriétés antiparasitaires, elle fut confiée aux pharmacologues de la firme (P. Koetschet, L. Julou et S. Courvoisier), qui firent un constat déterminant, vite connu des neuropsychopharmacologues cliniciens. Leur observation princeps surprend par le contraste entre la modestie du test comportemental utilisé et la révolution thérapeutique qui s'ensuit. Ce test, l'épreuve de traction, laisse se suspendre une souris par ses pattes antérieures, à un fil de fer tendu horizontalement entre

deux poteaux et mesure le temps mis par l'animal pour tenter un rétablissement, en agrippant le fil avec une de ses pattes postérieures. Ceci prend moins de dix secondes ; un agent psycholeptique allonge ce temps de réponse. Or, sous l'influence de la chlorpromazine, l'animal demeurait suspendu activement (ce n'était ni du sommeil, ni de l'anesthésie générale, ni de la paralysie), sans initiative pour remédier à l'inconfort de sa situation. Cet état emprunte à la catalepsie et à l'indifférence psychomotrice, qui sont justement les caractéristiques de la classe thérapeutique qui venait de naître.

Henri Laborit, chirurgien de la Marine, s'empressa d'essayer cette chlorpromazine dans un contexte d'anesthésiologie, pour "l'hibernothérapie" et la mise au point de "cocktails lytiques". Dans sa publication⁽⁵⁾, il fait état d'un effet de désintéressement et suggère l'intérêt de la chlorpromazine dans des applications à la psychiatrie. Douze jours plus tard, le médecin Général J. Hamon relate son effet antimaniaque. Trois mois après, J. Delay, P. Deniker et J.M. Harl⁽⁶⁾ décrivent "l'utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective". Dans leur pavillon des agités, à l'hôpital Saint Anne, sous l'influence de la chlorpromazine, la tempête et les vagues s'apaisaient. Dès lors, les études cliniques vont se multiplier.

Un autre constat important fut celui de H. Steck sur le "syndrome extrapyramidal et diencéphalique au cours des traitements au Largactil® et au Sersasil®" (réserpine)⁽⁷⁾. Il débouchait sur l'idée d'un mécanisme d'action apparemment commun. On comprit plus tard que cet effet procédait d'une inhibition de la transmission dopaminergique striatale, déréprimant la transmission cholinergique et suscitant une stimulation redoublée des récepteurs muscariniques. De là, chez l'Homme, un syndrome parkinsonien alliant akinésie, hypertonie, tremblements et l'équivalent, chez le Rat, la catalepsie. L'animal accepte de prendre et conserve activement une attitude inhabituelle et inconfortable imposée par l'expérimentateur. Il reste immobile, plusieurs minutes,

Les neuroleptiques (suite)

ses pattes antérieures prenant appui sur une barre horizontale surélevée ; ou encore conserve « la position du Bouddha » qu'on lui fait adopter en calant son dos dans un coin de la cage. À partir de ces épreuves vont être criblés d'autres antipsychotiques dont la synthèse sera inspirée par la structure de la chlorpromazine, ou s'en affranchira quelque peu : dibenzo/diazépines, /thiazépines, /oxazépines ; ou s'en éloignera résolument : diphénylbutylamines, benzamides substitués... À partir de ces modalités de sélection, les agents introduits en clinique étaient évidemment générateurs d'un syndrome parkinsonien. C'est d'ailleurs par référence à celui-ci que Delay et Deniker forgèrent, pour désigner ces médicaments, le terme "neuroleptique" : "qui saisit le nerf". Il fut alors admis, selon le mode de la pétition de principe, que la condition *sine qua non* pour être antipsychotique était de développer des effets extrapyramidaux.

Comme chez le parkinsonien, avec le même succès et les mêmes inconvénients, on opposa à ce syndrome extrapyramidal des "correcteurs", i.e. des antagonistes des récepteurs muscariniques d'action centrale (trihexyphénidyle, benztropine...). Puis, la spécificité en pharmacologie étant chose rare, des molécules bloquant à la fois les récepteurs D2 et les récepteurs muscariniques furent sélectionnées (thioridazine, clozapine...). Il devint manifeste que l'effet antipsychotique pouvait être dissocié du syndrome parkinsonien. Les médicaments, exerçant ce premier sans induire ce second, furent désignés "neuroleptiques atypiques" ; appellation contestable car usant de l'expression neuroleptique pour des agents ne "saisissant" plus le nerf.

Et l'on demanda davantage à ces molécules, en particulier qu'elles aient prise sur les expressions déficitaires de la schizophrénie (le ralentissement, la pauvreté idéique, l'anhédonie, l'aboulie, les troubles pseudo-démontiels, l'athymormie...) L'antagonisme des récepteurs D3 de la dopamine et/ou 5 HT2 de la sérotonine, contribue à ces effets anti-déficitaires (amisulpride, olanzapine, clozapine) ou d'autres activités aboutirent à des molécules aux réceptogrammes complexes. Ainsi, la clozapine affecte les récepteurs H1 et H3 de l'histamine, 5HT2 de la sérotonine, α_1 , α_2 de la noradrénaline, D4 de la dopamine et, par un de ses métabolites, les récepteurs D2...

À la spécificité D2 recherchée à l'origine (rarement atteinte), fait place désormais l'admission et même la sollicitation d'activités multiples, au service d'actions plus intenses et plus subtiles ; recherchant pour les effets souhaités des synergies et contre les effets adverses des antagonismes.

Les neuroleptiques ont transformé la vie des psychotiques et le fonctionnement de leurs structures d'accueil. En Italie, les hôpitaux psychiatriques ont même été fermés. La satisfaction, malgré l'avènement d'antipsychotiques dénués d'effets extrapyramidaux et doués d'effets anti-déficitaires, est incomplète du fait de résistances à ces traitements ou d'effets secondaires (perturbations de la cognition, troubles endocriniens, boulimie, manifestations toxiques spécifiques : hématologiques, cardiaques...).

Pour conclure cette histoire condensée des neuroleptiques, en répondant à la question : qui a inventé ces médicaments ? Afin de ne pas relancer un débat qui a parfois été vif, à la mesure de l'importance de cette découverte, mesurant l'importance de la pluridisciplinarité, il paraît prudent et juste de répondre que c'est une œuvre collective dans laquelle se sont illustrées toutes les personnes précitées et d'autres encore que leur discrétion a privé du passage à la postérité. ■

Jean Costentin

neuro.psyphar@univ-rouen.fr

1. Sen et Bose, *Ind. Med. World*, 1931, 2, 194-201.
2. Kline N, *P.N.A.S.* 1954, 59, 107-132.
3. Carlsson, A., 1959, *Pharmacol. Rev.* 2, 490-494.
4. Chlorpromazine = 4560 RP = C.P.Z. = Largactil®.
5. 13 février 1952, cosignée par Huguenard et Alluaume, "Un nouveau stabilisateur végétatif, le - 4560RP" (*Presse Méd.* 60, 206-208).
6. *Ann. Méd. Psychol.* (110, 112-117), en 1952.
7. *Ann. Méd. Psychol.* 112, 743-747, en 1954.

Pour ou contre une réforme des CR ?

animée par Laurent Prézeau et Patrice Mollard

Un des débats les plus récurrents de la Recherche Scientifique en France reste le recrutement et le statut des jeunes chercheurs. Certaines questions retiennent particulièrement l'attention. Est-ce que le statut des grades CR2 et CR1 doit rester en l'état ou évoluer ? Pour ou contre la disparition du recrutement au niveau CR2 ? Pour ou Contre le recrutement pour un poste permanent uniquement au niveau DR ?



Nous publions les réflexions d'Hervé Chneiweiss, qui a recadré son propos dans un contexte historique. Il est un des acteurs de la politique scientifique menée depuis quelques années. Nous avons aussi réalisé une enquête, en partenariat avec l'Association Bernard Grégory. Ce débat touchant la Recherche Française dans son ensemble, nous publions trois témoignages de post-doctorants ou de jeunes chercheurs, qu'ils soient neurobiologistes ou non. Nous remercions ici tous ceux qui ont participé à cette enquête.

Il ressort des témoignages, une incompréhension des systèmes de recrutement, et une demande de considération des situations diverses des post-doctorants : âge, situation géographique, domaine d'étude, situation familiale. Nombreux sont ceux et celles qui se sentent pénalisés, ou injustement écartés du recrutement. Ces mêmes personnes prônent un système plus souple et plus clair dans ses principes et applications. Ces conclusions rejoignent certains points abordés par Hervé Chneiweiss.

Le point de vue d'Hervé Chneiweiss

INSERM U.114 - Collège de France
herve.chneiweiss@college-de-france.fr

Recruter jeune ou recruter tard, recruter fonctionnaire ou offrir des contrats à durée déterminée, modèle français contre modèle américain, je connais ce débat depuis vingt ans, car même les jeunes chercheurs n'échappent pas à la flèche du temps. Acteur de plusieurs négociations qui aboutirent au système actuel, je peux au moins en rappeler quelques points clés.

Tout d'abord au sortir des Assises de la Recherche de 1982, le passage des chercheurs du statut de contractuel à celui de fonctionnaires fut vécu comme une importante avancée sociale, et une reconnaissance du métier de chercheurs plein-temps à l'égale de celle des enseignants-chercheurs. Même si ceci est aujourd'hui oublié, même si de sérieux problèmes sont apparus ensuite, le progrès était sensible en termes de couverture sociale ou de retraite. Il faut également resituer les événements dans leur contexte de l'époque. La précarité était infiniment pire qu'aujourd'hui. Le système des thèses de l'État maintenait des chercheurs dans un statut d'étudiant à vie, vivant d'expédients de type pion dans les collèges ou gardien de nuit. Ceci était particulièrement aigu en Sciences Humaines et Sociales où les candidats en CR2 âgés de 50 ans et plus étaient légions. D'où la réforme de la thèse à 4 ans version PhD, d'où la limite d'âge à 31 ans.

Quel bilan aujourd'hui et quelles conséquences en tirer ? Le « benchmarking » tant à la mode nous indique que la part de publications d'équipes françaises s'est accrue au cours de la période, y compris dans le secteur des Sciences de la Vie. Le chercheur-fonctionnaire-recruté-jeune continue donc à travailler. L'alternative au « publish or perish » existe donc. Mais le niveau de la compétition internationale monte, la complexité du métier augmente, des jeunes brillants attendent la place de vieux endormis, les salaires sont trop faibles, le remède serait donc simple : quelques bons contrats bien financés pour les meilleurs et pour les engagés du salariat public une « tenure » après 40 ans.

Je tiens tout d'abord à souligner le paradoxe qu'il y a à voir aujourd'hui, parmi les plus redoutables adversaires du recrutement jeune et statutaire, de brillants scientifiques de stature internationale devenus fonctionnaires dès l'âge de 19 ou 20 ans via le système des Écoles Normales,

recrutés à l'INSERM ou au CNRS avant la thèse, et partis en post-doctorat avec la tranquille certitude d'un emploi au retour. De fait, ils étaient directeurs de recherche et de laboratoire avant 35 ans. Ce ne sont pas ces privilégiés du système qui me semblent les mieux placés pour soutenir aujourd'hui qu'il faut souffrir et lutter sans cesse pour être un bon chercheur.

Ensuite, souligner le risque d'une multiplication des stages post-doctoraux dans un monde ouvert. Avons-nous simplement les moyens d'une compétition ultra-libérale où le chercheur-mercenaire se vend au plus offrant et migre aux quatre coins de la planète au vent des contrats qu'il peut décrocher ? Ce que nous souhaitons tous, c'est une recherche dynamique et de recruter les meilleurs. La question fondamentale est donc d'abord d'attirer les meilleurs. Recruter jeune est un argument qui peut compenser certains déséquilibres concernant le montant des salaires en comparaison avec les autres systèmes académiques ou avec le secteur privé. Ce que nous souhaitons, c'est que ces chercheurs restent les meilleurs.

Ce sont donc de nouveaux instruments de dynamisation qui sont nécessaires. La mobilité fait partie de ces instruments, la formation aussi, des passerelles vers d'autres métiers pour ceux qui seraient las du laboratoire.

L'autonomie des jeunes chercheurs est également essentielle, ce qui veut dire également trouver un bon compromis entre un soutien de base important pour éviter de perdre tout son temps en recherche de contrats externes à ce moment crucial de sa carrière scientifique, mais également lutter contre une surassistance qui interdirait de fait l'autonomie ensuite.

Bref, une véritable gestion des ressources humaines. Car l'expérience quotidienne nous montre que chaque cas est individuel.

Le point de vue de Christian Darne

Post-doctorant, Université Paris-Sud

Je suis pour une modification des statuts de chargé de recherche. Mais peut-être vaut-il mieux un changement de comportement des experts des commissions qui sont chargés du recrutement. Les statuts tels qu'ils se présentent ne seraient pas mauvais s'ils étaient respectés tels qu'édités au départ. Il y a, à l'heure actuelle, une surenchère en ce qui concerne les dossiers des candidats. Cette surenchère provoque à présent un fossé entre les catégories CR2 et CR1 et un renoncement de nombreux étudiants.

Pour être recruté, il faut être coopté par un laboratoire. Ceci provoque une injustice car tous les étudiants d'un laboratoire ne seront pas présentés au concours. Nombre d'entre eux devront donc trouver un autre laboratoire d'accueil. Ce même laboratoire ne présentera un candidat que lorsqu'il le connaîtra un peu mieux, soit au bout de deux ou trois années de post-doctorat. Entre temps, le candidat aura atteint la limite d'âge pour le recrutement en CR2, et se présentera donc en CR1 sans pour autant avoir l'expérience que l'on demande. Il en résulte une hausse de l'âge des candidats, le post-doctorat étant devenu une condition *sine qua non* à un recrutement (bien que non précisé dans les textes).

Il n'y a pas de fuite des candidats vers l'étranger : on leur demande de partir, ce n'est pas la même chose. C'est une bonne garantie pour un recrutement futur d'après les experts. En vérité, cela ne représente un tremplin que pour une minorité. De fait, cela n'amène que peu de diversité dans la recherche française. Il est illusoire et aberrant de vouloir importer dans la recherche publique française des méthodes de travail qui ne lui correspondent pas. Si le statut de post-doctorant et les financements étaient assurés en France, ce problème n'existerait probablement pas (...).

Contractualiser les chercheurs, c'est leur demander de ne travailler que sur des sujets porteurs aujourd'hui ; c'est leur demander de laisser de côté la recherche théorique et fondamentale pour une recherche plus appliquée. Mais qu'arrivera-t-il quand il nous manquera la théorie ?

Si le *recrutement au grade de CR2* se faisait avec des candidats libres (sans laboratoire de rattachement) et venant d'obtenir leur thèse, il y aurait beaucoup plus de candidats, et ceux-ci seraient sans doute plus motivés. Les critères de recrutement choisis actuellement, basés sur le nombre de publications, sont un non-sens. Nous savons tous qu'en fonction de la discipline et du sujet traité, les publications sont plus ou moins faciles à obtenir. Cela ne représente pas le seul critère de sélection valable. C'est à croire que les experts nommés pour juger les candidats ne sont plus capables par eux-mêmes, par l'étude d'un dossier, des travaux effectués et l'écoute du candidat, et donc par leur analyse propre, de choisir un candidat. Il est évidemment plus simple et rapide de comptabiliser le nombre de publications. Quant au fait que la présentation en candidat libre ne soit pas prise réellement en compte, cela provoque un recrutement interne qui n'est pas un gage d'ouverture scientifique, ni de diversité. Où sont la mobilité et la diversité si souvent demandées ?

La fusion des deux grades CR2 et CR1 ne solutionnera rien. On se retrouvera avec des personnes dont l'âge variera de 27 à 45 ans avec des dossiers très divers pour un même poste. Il vaudrait mieux être plus réaliste, choisir des personnes expérimentées pour le corps de CR1 et prendre des personnes plus jeunes, venant d'obtenir leur doctorat, certes moins expérimentées mais à fort potentiel et très motivées pour le grade de CR2.

On ne peut pas demander aujourd'hui à quelqu'un d'avoir moins de 31 ans, 10 publications et trois ans de post-doc.

Le point de vue de Michèle Barbier

Post-doctorante - Laboratoire Fédéral, Charleston, États-Unis

Je suis absolument favorable à une réforme des postes CR (avec un recul de l'âge de recrutement, ou un système de contrat). On n'est pas plus efficace ou intelligent à 30 ans qu'on ne l'est à 35 ans. Au contraire, à 35 ans, l'expérience acquise est très utile. D'autre part, la sélection est très sévère, et si l'on n'a pas publié dans Science, on n'est pas un bon chercheur (c'est ce qu'un chercheur m'a répondu lors de mes recherches d'emploi en France). Le problème est que tous les domaines de recherche ne sont pas aussi "porteurs" les uns que les autres... Et dans ce cas-là, on ne nous laisse aucune chance de prouver qu'on est quand même un bon chercheur.

Aux États-Unis, les jeunes chercheurs ont un poste dans un laboratoire fédéral pour 4 ans, au bout desquels une évaluation du travail est effectuée. Ce système est tout à fait acceptable dans la mesure où 4 années sont généralement suffisantes pour obtenir des résultats, sans avoir la pression bien connue que subit le post-doctorant. Un peu plus de considération devrait être donnée aux jeunes femmes qui essayent de mener de front carrière et famille (par exemple, reculer l'âge limite de recrutement).

Le point de vue de Sandra Lecat

Post-doctorante - biologie, UPR 9050 - Strasbourg

(...) Je ne suis pas pour des CDD avant un recrutement au niveau DR car je ne vois pas l'intérêt d'attendre 40 ans pour avoir une position stable et payée décemment. Il ne faut pas supprimer les postes CR1, car nombre de chercheurs n'atteignent pas le grade de DR, soit parce qu'ils ne le veulent pas, soit parce qu'ils ne le peuvent pas. (...). Être directeur de recherche n'est pas indispensable pour faire de la recherche. En revanche, il faut augmenter le nombre de postes CR1 en concours externe, car les candidats CR1 ont beaucoup plus d'expérience de

recherche, parfois, ils ont déjà encadré des personnes et dirigé des projets. Mais à cause du nombre limité de recrutement CR1, ces chercheurs très compétents ne sont pas recrutés.

En ce qui concerne le recrutement actuel au grade de CR2, *il ne faut pas de limite d'âge.* Cependant, il faut un maintien du statut CR2 pour pouvoir recruter des chercheurs "jeunes" (...). Le "collectif jeune chercheur" avait proposé une limite de 4 à 5 ans après la thèse pour le recrutement CR2 (...).

Il est anormal que des personnes soient recrutées juste après leur thèse ou après un faux post-doctorat réalisé dans le même laboratoire. En effet, deux années de post-doctorat sont essentielles pour compléter la formation de thèse (...). Cela ne signifie pas que le post-doctorat doit s'effectuer à l'étranger bien que ce soit souvent la meilleure solution, pour des questions de salaires, d'apprentissage de l'anglais, etc.

Je suis contre le fait que ces bourses privilégient les personnes qui changent de sujet, de labo, etc. Chaque chercheur suit son propre cursus et, à un moment, il doit pouvoir continuer ou finir un projet et ne doit pas être obligé de tout changer (labo, sujet, ville, pays) pour trouver un nouveau financement. Certains post-doctorants ne peuvent pas quitter la ville où ils ont obtenu leur thèse (conjoint employé sur place, enfants à charge, etc). Dans ces cas-là, un changement de laboratoire ou au mieux de sujet, est suffisant. (...). ■

Being a scientist means living
on the borderline between your
competence and your incompetence.
If you always feel competent,
you aren't doing your job.
Carlos Bustamante, UC Berkeley biochemist

Symposium 2002

Contrôle moteur et proprioception : physiologie, physiopathologie et récupération

Paris, 9-12 juin 2002.

4th World
Congress on Stress

12-15 september 2002
Edinburgh, Scotland

Contact :
Northern Networking Ltd,
1 Tennant Avenue,
College Milton South
East Lombrade
Glasgow G74 5NA
Scotland, UK

Tél. 44 (0) 1355 244966
Fax : 44 (0) 1355 249959
stress@glasconf.demon.co-uk

6^e Journées
Française de l'Épilepsie
"La qualité des soins
en épileptologie"

Montpellier,
Le Corum
9-12 novembre 2002

Secrétariat du Congrès :
Alliance Médicale
11 Boulevard Henri IV,
34000 Montpellier
Tél. 04 67 61 94 14
Fax : 04 67 63 43 95
mail@ams.fr

Ce Symposium satellite du Congrès de la FENS est organisé en l'honneur de Léna Jami et d'Emmanuel Pierrot-Deseilligny. Il sera consacré aux bases neuronales de la fonction motrice.

La première partie de ce symposium sera dévolue aux données récentes concernant le fonctionnement des récepteurs musculaires, le codage de leurs informations par le système nerveux central, la modulation des propriétés intrinsèques des motoneurons. Les propriétés d'intégration de ces circuits neuronaux au cours d'activités motrices seront ensuite présentées à partir des résultats obtenus chez l'animal et chez l'Homme avec une session consacrée à l'étude du relais propriospinal de la commande corticospinale.

La deuxième partie du symposium sera consacrée aux mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les perturbations des fonctions motrices après lésion du système nerveux central (cortex, noyaux gris centraux, moelle épinière) et à leur récupération.

Cette deuxième partie sera centrée sur l'apport de l'IRMf et la MEG pour révéler les anomalies corticales et celles des noyaux gris

centraux au cours des dystonies, les arguments en faveur d'une réorganisation du système nerveux central après lésion cérébrale et médullaire ainsi que la physiopathologie et les thérapeutiques innovantes des troubles du tonus. Plus de 60 orateurs originaires de 13 pays présenteront des communications orales et des séances de communications affichées sont également prévues pour permettre la participation des doctorants et post-doctorants pour lesquels le comité d'organisation, grâce à une participation de l'IBRO, a prévu des tarifs très préférentiels.

Ce symposium a déjà reçu le soutien de la Société des Neurosciences, de l'IBRO, de l'Université Paris 6, de l'AFM, de l'ANPP et de MEDTRONIC. ■

Pour toute information,
(présentation de poster...)
<http://symposium2002@free.fr>

Contact :
pam2002@chups.jussieu.fr
Tél. 01 42 16 11 01
Fax : 01 42 16 11 02

Interactions neurone-glie : de la physiologie au comportement

Paris, 5 octobre 2001.

Regroupant plus de 150 personnes, cette réunion était consacrée aux aspects les plus récents de la signalisation entre les neurones et les cellules gliales.

Les intervenants qui se sont succédé au cours de cette journée étaient soit invités (7) pour leur contribution récente dans ce domaine, soit sélectionnés (7) à partir de résumés envoyés suite à un appel à communication. Ces exposés étaient complétés par une séance de posters portant sur le thème plus élargi des interactions neurone-glie.

Ces deux dernières années, la compréhension des interactions réciproques entre neurones et cellules gliales a grandement progressé. Il est désormais confirmé que des augmentations du calcium intracellulaire dans les astrocytes induisent des réponses dans des neurones de l'hippocampe (G. Carmignoto, Padoue) et du thalamus (Parri, Cardiff). Inversement, des réponses astrocytaires sont enregistrées dans l'hippocampe suite à la stimulation d'afférences cholinergiques (A. Araque, Madrid). Cette réciprocité permet de proposer qu'un dialogue s'établisse au niveau d'une synapse « tripartite » incluant les terminaisons astrocytaires (P. Haydon, Philadelphie). Dans le cerveau, ces terminaisons sont organisées en éléments indépendants des corps cellulaires des astrocytes et forment des « microdomaines » fonctionnels (H. Kettenmann, Berlin). Ces prolongements astrocytaires pourraient être considérés comme des éléments indépendants sur la base de spécialisations morphologiques et moléculaires (Derouiche, Dresde). La signalisation calcique dans les astrocytes est également associée à une libération d'ATP et/ou

de glutamate par les astrocytes qui régule la transmission synaptique de neurones voisins. Cette modalité d'interaction pourrait se propager à distance sous forme de « vagues » intercellulaires dont l'existence est désormais démontrée dans des tranches d'hippocampe et de corps calleux.

L'enregistrement simultané d'un neurone et d'une cellule gliale, réalisé *in vivo* au cours des phases de sommeil à ondes lentes et du sommeil paradoxal, renforce l'idée que ces deux types cellulaires interagissent étroitement (F. Amzica, Québec). Les interactions entre neurones et astrocytes sont également associées à des remodelages structuraux qui entraînent une régulation de la transmission glutamatergique dans le noyau supraoptique (D. Theodosis et S. Oliet, Bordeaux). Des canaux potassiques ou intercellulaires (gap junctions) pourraient constituer des cibles potentielles des interactions neurone-glie, lors de situations pathologiques (épilepsie) ou de la mise en place des connexions neuronales au niveau du cortex visuel (C. Steinhäuser, Bonn, et C. Milleret, Paris).

Prises dans leur ensemble ces modalités d'interaction entre les neurones et les astrocytes pourraient rendre compte d'observations réalisées en imagerie fonctionnelle (Mazoyer, Caen). En effet, certains aspects anatomiques et cinétiques obtenus avec cette approche pourraient non seulement rendre compte de l'activité neuronale mais également de celle des astrocytes puisqu'ils contribuent au contrôle de l'activité des neurones. ■



Photo Collège de France, J.-P. Martin

Gilles Bonvento

bonvento@shfj.cea.fr

Christian Giaume

christian.giaume@college-de-france.fr

Jean Lorenceau

jean.lorenceau@iaf.cnrs-gif.fr

IPEG

12th Meeting

Symposium and training course

**Barcelone,
21-24 novembre 2002**

Contact :

E. Rutllant

Àrea d'Investigació
Farmacològica

Institut de Recerca de
l'HSCSP, Av. Sant Antoni
M^a Claret, 167,

08025 Barcelone, Espagne
erutllant@hsp.santpau.es
www.ipeg.demon.nl

Semaine du cerveau



Avec le soutien et le parrainage du Ministère de la Recherche

Clermont-Ferrand
Bordeaux
Lille
Limoges
Orléans
Lyon
Grenoble
Besançon
Marseille
Paris
Montpellier
Nantes
Le Mans
Tours
Poitiers
Rouen
Angers
Toulouse
Strasbourg

La décade du cerveau s'est achevée mais sous l'égide de notre société et sous le parrainage de *Dana Alliance*, la semaine du cerveau est plus vivante que jamais !

Elle s'est déroulée du 14 au 21 mars 2002 dans plus de 18 villes de France sans compter les nombreuses manifestations qui ont lieu à Paris et dans l'Ile-de-France. En regardant le programme détaillé, on est frappé par l'extraordinaire vitalité de cette manifestation : les outils de communication les plus variés sont utilisés (y compris l'e-télévision) et les domaines les plus divers des neurosciences sont abordés. Plusieurs interventions concernent les grandes pathologies qui affectent tout au long de la vie le système nerveux et elles présentent les tentatives actuelles pour réparer celui-ci ; mais il est particulièrement heureux que de nombreuses manifestations permettent aux participants d'apprécier combien leur cerveau est important pour, n'hésitons pas devant les grands mots, leur relation au monde (dans la passion, ... ou la raison) et même leur conception de celui-ci.

Au plaisir que permet le cerveau pour celui qui ressent ou qui agit (le gastronome, l'amoureux, le joueur d'échecs, le sportif l'écrivain etc. et peut-être même le chercheur !) s'est ajouté, n'en doutons pas, pendant la *Semaine du Cerveau* le plaisir subtil de comprendre (un peu) l'organe qui permet de comprendre... grâce à l'enthousiasme des intervenants et l'aide de tous ceux qui participent à l'organisation, en particulier les responsables locaux et les membres du Rotary Club...

Enfin, et plus prosaïquement, n'oublions pas que pendant la *Semaine du Cerveau* et avec l'aide de notre société, la *Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC)* a lancé la campagne du *Neurodon* permettant de récolter des fonds pour soutenir la recherche en neurosciences. ■

Jean Mariani

jean.mariani@snv.jussieu.fr

Un compte rendu des manifestations sera édité dans le prochain numéro de la Lettre des Neurosciences.

Réunions du Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration s'est réuni pour discuter de la vie de la Société le 16 octobre 2001 et le 3 avril 2002.

16 octobre 2001

Étaient présents :

Y. Agid, D. Aunis, J.-C. Beauvillain, J. Bullier, G. Chouvet, F. Couraud, P. Gaspar, B. Giros, J. Mariani, M. Peschanski, O. Pourquié, G. Rougon, P. Vernier.

Absents :

A. Beaudet, S. Dehaene, J.-A. Girault, R. Jaffard, A. Triller, H. Vaudry.

Invités : J. Epelbaum, M. Hamon, D. Poulain, D. Theodosis.

3 avril 2002

Étaient présents : Y. Agid, D. Aunis, J.-C. Beauvillain, J. Bullier, G. Chouvet, S. Dehaene, P. Gaspar, B. Giros, J. Mariani, M. Peschanski, G. Rougon, H. Vaudry, P. Vernier.

Absents :

A. Beaudet, F. Couraud, J.-A. Girault, R. Jaffard, O. Pourquié, A. Triller.

Invités : D. Poulain, M. Savasta.

Dernier palmarès du Conseil d'administration

Depuis son élection au mois de mai 2001, le Conseil s'est réuni deux fois. Voici les scores d'assiduité de ses membres :

0/2 A. Beaudet, J.-A. Girault, R. Jaffard, A. Triller.

1/2 F. Couraud, S. Dehaene, H. Vaudry.

2/2 Y. Agid, D. Aunis, J.-C. Beauvillain, J. Bullier, G. Chouvet, P. Gaspar, B. Giros, J. Mariani, M. Peschanski, O. Pourquié, G. Rougon, P. Vernier.



3rd Forum of European Neuroscience

July 13-17, 2002, Paris

Le prochain *Forum FENS 2002*, organisé sous l'égide de la Société des Neurosciences, se tiendra au Palais des Congrès, Porte Maillot.

8 conférences Plénières

- ▶ **E. R. Kandel (USA)** - 2000 Nobel Prize Laureate in Physiology and Medicine
Genes, synapses and long-term memory
- ▶ **A.-L. Benabid (France)**
Chronic stimulation of the human brain
- ▶ **F. H. Gage (USA)**
Regulation of functional neurogenesis in the adult brain
- ▶ **L. G. Ungerleider (USA)**
Mechanisms of visual attention in the human brain
- ▶ **T. C. Südhof (USA)**
The calcium triggering machinery for neurotransmitter release
- ▶ **A. Aguzzi (Switzerland)**
Molecular biology of prion diseases
- ▶ **P. Somogyi (UK)**
Synaptic and molecular compartmentalisation of the neuronal surface in the cerebral cortex
- ▶ **T.W. Robbins (UK)**
Neuromodulation of cognitive function: neuropsychiatric implications

8 conférences sur invitation

- ▶ Boehringer Ingelheim FENS Research Award
- ▶ Lecture Alfred Fessard : **J.-M. Besson (France)**
The pharmacology of pain: basic research is flourishing but clinical implications are still limited
- ▶ Human Frontier Science Program : **M.M. Poo (USA)**
Electrical activity and development of neural circuits
- ▶ Fondation IPSEN - Prix Plasticité Neuronale
E. Spelke (USA)
Core knowledge
A. Galaburda (USA)
Developmental dyslexia: a case of maladaptive neural plasticity
J. Morton (UK)
Modelling cause in theories of developmental disorders
- ▶ Dargut and Milena Kemali Prize : **D. Piomelli (USA)**
The endogenous cannabinoids: lipid regulators of neurotransmission
- ▶ European Brain and Behaviour Society (EBBS) : **E. Gould (USA)**
Neurogenesis in the adult mammalian brain

56 symposiums thématiques, couvrant de nombreux champs disciplinaires de la biologie cellulaire à la neurophysiologie.

7 workshops.

7 sessions de communications affichées.

Renseignements - inscriptions

<http://fens2002.bordeaux.inserm.fr>

Mai 2002

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

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

- ▶ Téléphone : 05 57 57 37 40
- ▶ Télécopie : 05 57 57 37 50
- ▶ Messagerie : Soc.Neurosciences@bordeaux.inserm.fr
- ▶ Internet : www.neurosciences.asso.fr

Directrice de la publication *Constance Hammond*
INMED - INSERM U. 29

Rédactrice en Chef *Route de Luminy*
Boîte Postale n° 13
13273 Marseille cedex 09
▶ Télécopie : 04 91 82 81 01
▶ Messagerie :
hammond@inmed.univ-mrs.fr

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

Concept maquette *Mazarine communication*

Impression *Univ. Victor Segalen Bordeaux 2*

Comité de rédaction *L. Buée (Lille),*
G. Chouvet (Lyon),
F. Coussen (Bordeaux),
P. Damier (Nantes),
J. Demotes-Mainard (Bordeaux),
P. Derkinderen (Nantes),
A. Didier (Villeurbanne),
E. Duconseille (Bagneux),
T. Galli (Paris),
J.-M. Israel (Bordeaux),
S. Maccari (Villeneuve d'Ascq),
P. Mollard (Montpellier),
L. Prézeau (Montpellier),
M. Savasta (Grenoble),
J. Trouslard (Strasbourg).

Ont participé à ce numéro *D. Aunis, G. Bonvento,*
H. Chneiveiss, J. Costentin,
C. Giaume, J. Lorenceau, J. Mariani,
H. Vaudry, M. Vidailhet
et le Comité de rédaction

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

Rappel *Dates limites pour nous adresser*
vos textes et annonces :
le 8 mars pour le numéro
de printemps, et le 1^{er} octobre
pour le numéro d'hiver.

Photographie de couverture :

Cochlée de rat (x 60) : Marc Lenoir (INSERM U.254, Montpellier)
Cellules vestibulaires : Yves Cazals (Lab. d'Otologie & neuro-Otologie, Marseille)