

Sommaire

FENS 4 th Forum of European Neuroscience	p. 2
Éditorial	p. 3
Histoire d'une découverte L'effet de la glycine sur les récepteurs NMDA	p. 4
Neurosciences et Pathologie Recherche de médicaments par l'industrie pharmaceutique. Exemple : la maladie d'Alzheimer	p. 6
Vie de la Société	p. 10
Dossier Enquête sur les chercheurs expatriés	p. 11
Tribune libre Les neurosciences dans le système LMD	p. 14
Colloque biennal	p. 17
Assemblée Générale	p. 19
Compte rendu colloque	p. 23



4th Forum of European Neuroscience

10-14 Juillet 2004, Lisbonne, *Portugal*

Le programme scientifique du Forum FENS 2004 est établi. Il comprend : 9 conférences plénières, 8 lectures spéciales, 56 symposiums, 7 sessions posters, 7 workshops. 1200 m² sont prévus pour l'exposition commerciale.

Date limite de soumission de résumé : 31 janvier 2004.



<http://www.fens2004.org>

CONFÉRENCES PLÉNIÈRES

- ▶ S. Antonarakis (*Genève, Suisse*)
The contribution of the geneticists to neuroscience
 - ▶ A. Damasio (*Iowa City, USA*)
Advances in the biology of emotion
 - ▶ E. Gundelfinger (*Magdeburg, Allemagne*)
Assembly and molecular organization of the active zone of neurotransmitter release
 - ▶ N. Logothetis (*Tübingen, Allemagne*)
Seeing and perceiving: phenomenology & physiological mechanisms
 - ▶ M. Nicolelis (*Durham, USA*)
Computing with neural ensembles: A new paradigm in systems neuroscience
 - ▶ C. Petit (*Paris, France*)
Deciphering the molecular bases of the development and physiology of the hair bundle through deafness genes
 - ▶ T. Pozzan (*Padoue, Italie*)
Neuron-astrocyte crosstalk in the central nervous system
 - ▶ A. Silva (*Los Angeles, USA*)
Molecular and cellular cognition: unraveling the mechanisms of memory
 - ▶ F. Vargha-Khadem (*Londres, Royaume-Uni*)
The gift of speech: FOXP2 and the KE family
-
- ▶ European Brain and Behaviour Society special lecture
 - ▶ FENS - Boehringer Ingelheim Research Award
Sponsored by Boehringer Ingelheim
 - ▶ FENS EJM Award
Sponsored by Blackwell Publishing
 - ▶ Fondation IPSEN - Prix Plasticité Neuronale
 - ▶ Hertie Foundation special lecture
 - ▶ Human Frontier Science Program Lecture
 - ▶ Kemali Prize 2004
Sponsored by the Dargut and Milena Kemali Foundation for Neuroscience
 - ▶ Max Cohan Lecture
Sponsored by the European Dana Alliance for the Brain

Éditorial

par Thierry Galli

La France dépense beaucoup d'énergie et d'argent à très bien former ses jeunes chercheurs. D'ailleurs, les laboratoires nord-américains sont rarement insatisfaits de leurs recrues post-doctorales françaises. Dans les dernières années, de très nombreux français ont effectué un stage post-doctoral en Europe ou en Amérique du Nord. Quasiment tous ceux qui rentrent en France constatent le décalage qui sépare le mode de fonctionnement de la recherche française de celle des autres pays développés. Certains se réadaptent après leur retour, d'autres se battent pour faire évoluer le "système" français afin d'importer ce qui pourrait l'améliorer. Certains repartent à l'étranger et, avec ceux qui ont préféré ne pas rentrer, constituent cette communauté de la recherche française expatriée que nous avons sondée pour constituer notre *Dossier*. Comme vous pourrez le lire dans notre article, nos expatriés disent tous à peu près la même chose, soulevant les mêmes problèmes, dont le plus grave concerne l'organisation et les moyens au sens large, pas seulement budgétaires - de la recherche scientifique en France, la question des salaires restant dans l'esprit de la majorité un élément non essentiel, mais néanmoins important, dans leur choix d'expatriation. Il faut les écouter et les entendre.

L'expatriation de chercheurs formés en France ne serait pas gênante si autant de chercheurs étrangers venaient bénéficier de ce que la France peut leur offrir. Force est de constater que le flux est un flux net sortant. On en déduit qu'il y a un problème (un malaise ?) réel. Que pouvons-nous faire ?

Premièrement, il faut faire un diagnostic. Il serait faux de penser que la recherche française ne produit pas de découvertes importantes. Il est juste de penser qu'avec le même réseau d'intelligences, nous devrions faire beaucoup mieux. Beaucoup de rapports ont été écrits et mon propos n'est pas de les commenter ici. Il me semble simplement que le diagnostic a été fait mais peut-être pas suffisamment expliqué et que les conséquences n'ont pas

suffisamment été tirées et les mesures mises en œuvre, malgré l'existence des programmes ATIP-Avenir-ACI Jeunes Chercheurs.

Deuxièmement, il faut proposer des solutions et associer les chercheurs à leur mise en place. Pour cela, il faut arrêter de regarder en arrière. Nos organismes de recherche ont eu des rôles formidables pour l'essor de la science en France mais ils ne peuvent pas rester insensibles et immuables face aux évolutions du monde et des mentalités. Écoutons nos expatriés : ils demandent moins de hiérarchie, moins d'administration tatillonne, moins de règles stupides (ex : 1 étudiant par HdR, que ce dernier ait 0, 1, ou 3 projets solides à proposer), plus de responsabilités dans la direction d'un projet et d'une équipe, plus de visibilité sur le moyen terme (contrat de projet de 4-5 ans comme cela se pratique ailleurs), plus de moyens mis en communs (nécessité de véritables instituts, de services communs), plus de souplesse dans la gestion d'une équipe, etc. Il faut aussi certainement voir l'Europe de la science comme le seul espace pour l'évolution de la recherche française et œuvrer pour que de vraies institutions européennes démocratiques soient en charge de la recherche scientifique.

Soyons à l'écoute et bougeons-nous tous ensemble ! Il est encore temps d'évoluer pour que la recherche française en Neurosciences comme dans les autres domaines de la Biologie ait les moyens et le rayonnement qu'elle mérite. Nous sommes à l'écoute de vos réactions et suggestions sur ce sujet : n'hésitez pas à contacter la *Lettre des Neurosciences* pour faire part de votre avis. ■

thierry.galli@fer-a-moulin.inserm.fr

L'effet de la glycine sur les récepteurs NMDA

par Philippe Ascher

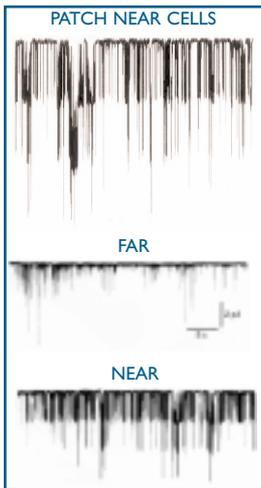
Philippe Ascher est professeur de neurobiologie à Paris 7. Il a été professeur à Paris 6 pendant plusieurs années et directeur du laboratoire de Neurobiologie de l'École Normale Supérieure. Il a effectué des contributions importantes dans la compréhension des mécanismes moléculaires de fonctionnement des synapses excitatrices. Depuis deux ans, il a quitté l'École Normale Supérieure pour rejoindre le laboratoire de Physiologie Cérébrale dirigé par Alain Marty à la Faculté de Médecine des Saints Pères.

Jon Johnson est arrivé au Laboratoire de neurobiologie de l'École Normale Supérieure en octobre 1985. Il venait de terminer son Ph.D. à Stanford. Au laboratoire, il a croisé Linda Nowak qui se préparait à repartir aux États-Unis où elle venait d'obtenir un poste. Pendant les trois années précédentes, Linda et moi, avec la collaboration de Piotr Bregestovski, avons caractérisé le blocage par le magnésium des canaux NMDA sur des neurones en culture primaire. Nos expériences principales avaient utilisé des neurones que nous allions chercher chez Alain Prochiantz au Collège de France ou chez Jeanine Koenig, rue du Fer à Moulin, et que nous transportions en bouteille thermos sur les flancs de la Montagne Sainte Geneviève. À l'arrivée de Jon, nous avons fini d'installer notre propre salle de culture et Linda avait initié ma sœur Dani à la préparation des neurones. Nous avons donc enfin acquis notre autonomie. Cependant, j'étais préoccupé par le fait que chez nos compétiteurs d'outre-Atlantique, Mark Mayer et Gary Westbrook, les courants induits par le NMDA étaient dix à cent fois plus grands qu'à l'École Normale Supérieure : des nA contre quelques dizaines de pA ! Je ne pouvais plus incriminer les dommages liés au transport des cellules, et j'avais donc tendance à mettre en cause notre inexpérience dans les techniques de culture...

Jon est arrivé avec une bourse NSF/CNRS qui prévoyait entre autres que nous essaierions de séparer pharmacologiquement les réponses AMPA et NMDA en appliquant différents agonistes à des concentrations connues. Mais, lorsque nous avons voulu effectuer ces expériences, nous avons été confrontés à deux phénomènes inexplicables : le premier (déjà observé avec Linda) était que la réponse au glutamate diminuait quand la vitesse de perfusion augmentait ; le deuxième était que lorsque nous appliquions le glutamate avec la technique de perfusion rapide utilisant un "tube en U", la réponse "on" semblait présenter une désensibilisation très rapide et une importante réponse "off" se développait à la fin de l'application.

Jon allait passer un an à essayer de comprendre ces deux "artefacts". Nous faisons une nouvelle théorie chaque semaine, pour la détruire aussi rapidement. Mais je me souviens surtout de la réunion de labo où Jon nous a présenté ce qui, dans mon souvenir, reste l'expérience décisive. Il avait arrêté la perfusion après avoir ajouté du NMDA au milieu et enregistré l'activité d'un patch arraché à l'un des neurones du fond de la boîte. Sur ce patch, le rythme des ouvertures des "canaux NMDA" était rapide et soutenu. Mais si l'on déplaçait le patch vers la surface de la boîte, la fréquence des ouvertures diminuait dramatiquement. Si l'on redescendait le patch vers le fond de la cuve, l'activité réapparaissait. Ceci pouvait s'expliquer si un facteur facilitant l'activation des récepteurs NMDA était produit par la culture, et se distribuait suivant un gradient de concentration décroissante du fond de la boîte vers la surface. Si on appliquait le glutamate en perfusion rapide, la concentration du facteur était d'autant plus faible que la vitesse de perfusion était plus grande. Les grands courants enregistrés par Mayer et Westbrook étaient dus au fait que l'injection iontophorétique de glutamate ne modifie pas la concentration du contaminant. Et les réponses "off" bizarres, que l'on obtient si l'on effectue l'application rapide avec la technique du tube en U, s'expliquaient par le reflux vers la cellule du "facteur" éliminé pendant la perfusion (Johnson et Ascher, p. 143-164, in D. Lodge, Excitatory amino Acids in Health and Disease, 1988, Wiley).

Mais Jon n'était pas encore tout à fait convaincu. Il disait que l'on pouvait aussi imaginer un gradient d'oxygène allant de la surface de la culture vers le fond, et il a voulu tester cette hypothèse et quelques autres. Il ne s'est vraiment senti sûr de la présence d'un facteur potentialisant qu'après la démonstration des effets d'un "Ringer conditionné". Pour cette expérience, il utilisait un nouveau système d'application rapide, le système à deux tubes parallèles. Si l'un des tubes contenait la solution contrôle, l'autre le glutamate, le passage d'un tube à l'autre déclenchait des réponses à temps de montée rapides, qui



Légende

Enregistrement d'un patch en configuration outside-out dans une boîte de culture perfusée très lentement avec du NMDA à 50 μ M. $V_h = -50$ mV. Dans l'enregistrement du haut le patch était à environ 20 μ m du fond de la boîte. Dans l'enregistrement central il avait été éloigné de 250 μ m. Dans l'enregistrement du bas il avait été ramené à 20 μ m

Tirée de la Fig. 5 dans Johnson JW and Ascher P. The NMDA receptor and its channel.

Modulation by magnesium and by glycine.

In Excitatory amino-acids in health and disease

Edited by D. Lodge, Wiley, 1988, pp 143-164.

désensibilisaient peu, qui n'avaient pas de composante "off", et qui étaient minuscules. Mais si l'on ajoutait à la solution de glutamate un peu de "Ringer conditionné" obtenu en remplaçant le milieu de culture par du Ringer que l'on prélevait au bout de quelques heures, on observait une superbe réponse.

Cette expérience établissait l'existence d'un facteur potentialisateur et fournissait simultanément, une méthode pour essayer de l'identifier. Pour cette identification, nous avons oscillé entre la tentation d'une "fishing expedition" et une purification systématique. Dans une recherche "au hasard" (ou presque) nous avons essayé l'ATP (qui ne donnait rien) et l'effet de protéases (qui donnèrent un effet qui nous semblait paradoxal : une augmentation de l'effet du milieu conditionné). Il y eut ensuite une étape biochimique, avec le passage sur diverses colonnes du "Ringer conditionné". Cela s'annonçait long et frustrant. En septembre 1986, retour à la méthode de pêche avec la recherche de l'effet des acides aminés naturels. Jon prépara deux mélanges de 9 acides aminés ; glutamate, aspartate et glycine, connus pour être "neuro-actifs", avaient été exclus. Au dernier moment, par acquis de conscience, Jon rajouta un troisième tube contenant de la glycine et, pour une raison aujourd'hui oubliée, essaya ce tube avant les deux autres.

Nous n'eûmes pas beaucoup de difficultés à publier notre article (Johnson et Ascher, Nature, 1987). Deux des experts suggérèrent que nous évaluions par HPLC s'il y avait de la glycine en quantité adéquate dans le "milieu conditionné". Un dosage effectué par Jean-Philippe Pin nous apporta rapidement une réponse positive. L'éditeur (Jennifer Altman) voulait que nous propositions une hypothèse physiologique. Nous ajoutâmes une phrase suggérant un "spill-over" de glycine des terminaisons glycinergiques vers les récepteurs NMDA de synapses glutamatergiques voisines. Notre proposition se basait sur les très belles images de Yasuko Nakajima montrant des terminaisons glycinergiques et glutamatergiques côte à côte sur les dendrites de la cellule de Mauthner. Il a fallu

attendre 16 ans pour que soit publiée (pour les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière) une démonstration indubitable de cette hypothèse de spill-over (Ahmadi et al., Science, 2003, 300, 2094). Mais entre-temps, le site de liaison de la glycine avait fait son chemin et déclenché en particulier une intense recherche dans les compagnies pharmaceutiques. Cette recherche visait d'abord l'identification d'antagonistes de la glycine, dans la perspective de la lutte contre l'excito-toxicité. Plus récemment, après l'apparition de l'hypothèse qu'une insuffisante activation des récepteurs NMDA pourrait jouer un rôle dans la schizophrénie, on recherche au contraire des composés qui pourraient augmenter l'occupation du site glycine (comme des inhibiteurs du transport de glycine). Cet effort s'est amplifié avec la démonstration que, dans certains cas, le site "glycine" pourrait en fait être occupé par de la D-sérine endogène.

Il est difficile de tirer des recommandations de cette histoire. La mise en évidence d'un facteur "contaminant" n'a pas été planifiée, mais je ne peux pas recommander de fonder sa recherche sur l'analyse d'artefacts. L'identification de la glycine est venue d'une "pêche à la ligne" déconseillée par tous les bons auteurs, et qui reste critiquable : on ne doit pas faire de la pharmacologie en utilisant les bouteilles qui sont sur l'étagère. Mais notre démarche n'était pas aussi irrationnelle qu'elle peut le paraître. Enfin, j'avais tort de penser que la technicienne de Mayer et Westbrook travaillait mieux que ma sœur, toute débutante qu'elle ait été : si Mayer et Westbrook avaient de grandes réponses au NMDA, c'est parce qu'ils appliquaient le glutamate par ionophorèse, une méthode peu rigoureuse. Je me garderai cependant de conclure qu'il ne faut pas être critique vis-à-vis de ses propres collaborateurs, fussent-ils de votre famille... ■

philippe.ascher@biomedicale.univ-paris5.fr

Recherche de médicaments par l'industrie pharmaceutique

Exemple : La maladie d'Alzheimer

Le problème majeur de santé publique que posent les maladies neurodégénératives rend urgent le développement de nouveaux médicaments. Le processus est long (10 à 15 ans), coûteux et, jusqu'aux ultimes phases du développement, non assuré de succès. Le but ultime du développement est d'obtenir un bon médicament, c'est-à-dire efficace et de tolérance correcte au vu de l'indication. Schématiquement, la recherche d'un tel médicament procède en deux étapes : une étape de recherche pour trouver l'"oiseau rare", une étape de développement préclinique et clinique pour démontrer son intérêt.



La première étape de recherche est complexe (cf. schéma ci-dessus) mais sans rentrer dans le détail, on peut identifier 4 parties :

- ▶ Identification et validation de la cible.
- ▶ Développement d'un test robuste pour mesurer les interactions de composés avec la cible.
- ▶ Utilisation des techniques de « medicinal chemistry » pour valider les différents « hits » (composés qui ont un effet sur la cible).
- ▶ Optimisation des « leads » : synthèse de composés voisins du meilleur des hits qui vont être retestés de manière à ne garder que les groupements chimiques qui entraînent un effet optimum (approche SAR : structure activity relation).

Les Phases de recherche

Choix de la cible

L'un des défis de l'industrie pharmaceutique est d'identifier des cibles pertinentes dont la modulation pharmacologique serait à même de conduire à une amélioration thérapeutique. L'énorme richesse du génome humain maintenant décrypté, offre l'embarras du choix et des efforts de recherche de plus en plus importants en amont sont nécessaires. Les techniques de puce à ADN ont un coût élevé et ne donnent pas de données fonctionnelles. La validation des cibles candidates identifiées est le plus gros défi surtout dans le domaine des maladies cérébrales puisque les cellules neuronales restent extrêmement difficiles à manipuler pour vérifier le rôle de tel ou tel gène candidat. En cette phase exploratoire, un contact étroit avec un réseau scientifique dense dans le monde académique et une interaction poussée avec les collaborateurs clinique sont nécessaires.

C'est de l'intégration de ces différents éléments, y compris les phases cliniques, que se construisent les projets ayant le plus de chance de succès.

Tout en identifiant des cibles, il faut essayer de réfléchir à la façon dont de tels produits pourraient être testés chez l'homme et donc essayer d'identifier des marqueurs « extérieurs » de la progression de la maladie. Ceci est d'autant plus important dans les maladies neurodégénératives, en majorité à progression très lente (plusieurs années) telles que la maladie d'Alzheimer.

Compte tenu des coûts colossaux et des délais pour arriver chez le patient, mieux vaut, dès le départ, ne pas trop se tromper sur les cibles !

Les techniques de screening

Le HTS (High Throuput Screening)

Les étapes initiales de criblage de banques de molécules se font avec des techniques à très haut flux permettant d'utiliser 500 000 à 1 000 000 de composés. Lorsque la cible s'y prête, plutôt que cette approche massive, on se dirige vers des criblages de banque plus restreintes mais correspondant au type de cible concerné (bibliothèques pour kinase, pour récepteurs heptatransmembranaires, etc.). Dans quelques cas privilégiés, la biologie structurale permet de diriger le criblage vers une chimie particulière mais l'apport de la modélisation moléculaire se fait de plus en plus sentir à partir du moment où sont obtenues les structures des complexes cibles/ premières touches chimiques (dans la phase hit à lead).

Les techniques de criblage font de plus en plus appel à la fluorescence et autres méthodes optiques et beaucoup moins à la radioactivité. Les flux impliqués requièrent des lectures en phase homogène, évitant les étapes succes-



sives de rinçage, etc. Les tests fonctionnels plutôt que de binding sont favorisés et cette tendance ne fait que se renforcer au fur et à mesure de la progression des projets vers les phases plus avancées.

Concernant les maladies neurodégénératives, deux grandes voies thérapeutiques peuvent être distinguées : 1) action sur le processus dégénératif et 2) traitement symptomatique. L'identification de cibles agissant sur le processus dégénératif est directement consécutive à la connaissance de ce dernier, c'est-à-dire liée à des progrès généralement obtenus en recherche fondamentale institutionnelle. Dans ce domaine, les incertitudes sont encore grandes et les pistes multiples. En outre, les modèles de maladies neurodégénératives sont souvent sujets à caution en particulier quant à leur pertinence pour réellement reproduire le processus dégénératif à l'œuvre dans la maladie humaine. Un tel criblage reste difficile et comporte un risque d'échec élevé. L'identification d'un traitement symptomatique potentiel est en comparaison plus simple et dépend des connaissances physiopathologiques de la maladie considérée, là encore le plus souvent obtenues en recherche institutionnelle. Dans ce but, un nombre important de molécules peut être criblé par l'industriel, en un temps court, à la recherche de celles qui sont affines pour des récepteurs d'intérêt, par exemple. Leurs propriétés pharmacologiques peuvent ensuite être analysées. L'extrapolation à l'intérêt clinique est encore loin d'être garantie, un agent à forte spécificité pouvant se révéler chez l'humain d'intérêt moindre qu'un agent moins spécifique (la clozapine est en ce sens un exemple instructif). La connaissance de ligands endogènes ou de la structure de certains récepteurs peut aussi permettre la « construction chimique » de la molécule adaptée. Une fois un agent d'intérêt identifié, il est enfin possible à l'industriel d'en obtenir de multiples variantes chimiques qui pourront se révéler plus intéressantes en termes d'efficacité ou de tolérance. Le développement des agents potentiellement d'intérêt ainsi isolés est presque systématiquement assuré par l'industrie pharmaceutique.

Les phases de développement

Développement pré-clinique. Il vise à confirmer l'intérêt des agents ciblés en évaluant leur potentiel thérapeutique, sur des modèles expérimentaux plus complexes et en s'assurant de leur non toxicité (toxicité directe, pouvoir tératogène, mutagène) chez l'animal. Des données pharmacocinétiques sont obtenues à ce stade, avec dans le cas du développement de médicaments du système nerveux central, la problématique spécifique du passage de la barrière hémato-encéphalique.

Développement clinique. Reste à démontrer que l'agent expérimentalement d'intérêt est efficace et bien toléré chez l'humain ; c'est le stade de la recherche clinique. Cette dernière se déroule en trois phases (I à III). La phase I vérifie la tolérance du médicament à l'étude. Elle précise aussi ses caractéristiques pharmacocinétiques chez l'humain. Lorsqu'il s'agit d'un produit *a priori* non dangereux, les premières évaluations sont conduites chez des volontaires sains. Des données complémentaires dans la population visée sont néanmoins souvent nécessaires, l'âge et la maladie pouvant modifier le profil de tolérance et les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament. La phase II explore l'intérêt thérapeutique du médicament. Elle est généralement conduite sur un petit nombre de patients explorés de façon exhaustive (outre l'effet thérapeutique attendu, tous les effets annexes bénéfiques ou non sont à détecter). Dans cette phase, la dose optimale du traitement est recherchée et des données complémentaires de pharmacocinétique sont souvent analysées. La phase III est la phase de démonstration de l'effet thérapeutique. Les études de cette phase portent sur un nombre plus important de patients et le médicament évalué est comparé à un traitement de référence de la maladie s'il existe ou à un traitement placebo, selon une méthodologie irréprochable (double aveugle le plus souvent). L'accès aux malades mais aussi l'expertise de médecins connaissant la maladie et ses bases physiopathologiques sont indispensables à la conduite d'un plan de développement clinique efficace. Une collaboration avec le monde de la recherche clinique institutionnelle est par conséquent systématique.

Tous les éléments obtenus dans la phase de développement pré-clinique et clinique constituent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché sur lequel les autorités de santé vont se baser pour autoriser ou non l'utilisation de ce nouveau médicament. Étant donné les coûts engagés dans les études cliniques, les industriels discutent avec les autorités de santé du plan de développement choisi (nombre et type d'études à conduire [généralement au moins deux études comparatives versus traitement de référence ou placebo portant sur un grand nombre de patients sont requises], critères d'évaluation à adopter, etc.) avant de l'engager.

L'incontournable synergie entre industrie et recherches fondamentales. La découverte de nouveaux médicaments est souvent le fruit des connaissances obtenues en recherche fondamentale et de la puissance de criblage du milieu industriel. La qualité de la recherche fondamentale, qu'elle soit moléculaire ou intégrée, est donc une première condition incontournable. L'industriel assure ensuite le développement du médicament potentiel avec la

Recherche de médicaments par l'industrie pharmaceutique (suite)

préoccupation majeure de réussir à mettre sur le marché, le plus rapidement possible et au meilleur coût, ce dernier. Chaque étape doit donc être la plus efficace possible avec en particulier la nécessité de choisir les critères d'évaluation les plus pertinents et décider au plus tôt l'arrêt d'un médicament s'il apparaît inefficace ou surtout insuffisamment toléré. En effet, plus le développement avance, plus le coût de développement augmente (il est de loin plus onéreux de faire une étude de phase III que d'étudier la toxicité hépatique d'un médicament chez l'animal). La qualité des centres de recherche clinique, pour la grande majorité en milieu institutionnel, est la deuxième condition incontournable au bon développement d'un médicament.

Exemple de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus commune de démence chez les personnes de plus de 65 ans et affecte plus de 15 millions de personnes à travers le monde.

Du fait du vieillissement de la population, il est prévu que ce nombre augmente sensiblement dans un avenir proche.

Malgré l'intérêt de la plupart des compagnies pharmaceutiques et une connaissance des fondements biochimiques pour cette pathologie, il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement curatif. La plupart des traitements ne se focalisent « que » sur les symptômes, à savoir les dysfonctions cognitives. Il est donc important de développer une pharmacothérapie effective.

Il existe actuellement deux approches dans la pharmacothérapie de la maladie d'Alzheimer :

1. Inhibition de la formation des plaques β -amyloïdes.
2. Traitement symptomatique des dysfonctions cognitives.

Stratégie thérapeutique « anti-amyloïde »

CLASSE DE MOLÉCULES	EFFETS
Inhibiteurs de β ou γ secrétases	Diminue la synthèse d'amyloïde
Activateur des enzymes de dégradation de l'amyloïde	Augmente la dégradation de l'amyloïde
Chélateur de métaux	Solubilisation des dépôts d'amyloïde
Vaccination par de l'amyloïde	Réponse immunitaire contre le peptide amyloïde
Statine	Diminue la production d'amyloïde en réduisant le niveau de cholestérol

Il existe un grand nombre de stratégies anti-amyloïde⁽¹⁾ dont l'inhibition des secrétases apparaît comme la cible

thérapeutique privilégiée par les compagnies pharmaceutiques. En effet, d'une part, il est facile de faire du screening à haut débit en suivant l'activité enzymatique de ces cibles protéiques et d'autre part, le lien entre l'activité des secrétases et la production de β -amyloïde paraît clair.

Il est alors possible d'utiliser une chimiothèque naturelle (ou synthétique) pour identifier via un screening à haut débit, le hit, à savoir la molécule qui montre la meilleure capacité d'inhibition de la secrétase.

Même si cette stratégie paraît prometteuse, il n'existe pas actuellement de médicaments de ce type sur le marché. Les médicaments qui inhibent ces enzymes sont au stade des essais cliniques.

Stratégie symptomatique : inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AChE)

Les produits ayant obtenu l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour soigner les symptômes de la maladie d'Alzheimer sont tous des anticholinestérasiques (inhibiteurs de l'enzyme de dégradation de l'Acétylcholine).

En diminuant l'activité d'une enzyme qui décompose l'acétylcholine, les inhibiteurs de cholinestérase permettent d'augmenter les niveaux d'acétylcholine et l'amélioration des fonctions cérébrales. Des recherches récentes montrent que ces médicaments contribuent à améliorer les aspects non-cognitifs, dont le comportement. Ces médicaments ne guérissent pas la maladie et ne permettent pas d'enrayer la progression sous-jacente d'ordre cognitif.

Le premier produit commercialisé était la Tacrine (Cognex™) abandonné à cause de sa durée de vie plasmatique faible et aussi des risques d'élévation des aminotransférases hépatiques. Au contraire, les composés de seconde génération (donepezil (Aricept™), rivastigmine (Exelon™), et galanthamine (Reminyl™)) ont un profil plus encourageant.

Malgré cela, la recherche se poursuit sur les inhibiteurs de cholinestérase. En effet, leur efficacité est modeste et non évidente chez de nombreux patients.

Pour l'instant la thérapeutique se focalise sur les inhibiteurs d'AChE avec un succès assez limité. Le problème qui se pose dans ce cas précis est la dichotomie qui existe entre le choix d'une cible pour identifier

des molécules et le fait que l'on s'attaque à une pathologie complexe où des facteurs multigéniques sont plus que

⁽¹⁾ Dominguez, D.I et De Strooper, B (2002) Novel therapeutic strategies provide the real test for the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. Trends in Pharmacology Sciences. Vol 23, N°7, July.

probables. La difficulté vient de la nécessité de choisir la bonne cible. En effet, une fois la cible choisie, le processus de d'identification de molécules actives va durer près de 10 ans et coûter entre 500 millions et 1 milliard de dollars.

Malgré ces difficultés, les nouvelles technologies utilisées pour découvrir les médicaments de demain sont indispensables et sont même amenées à se développer de plus en plus.

Le chercheur fondamental peut se sentir assez éloigné de l'approche systématique de la recherche d'un médicament par l'industrie pharmaceutique. Il est vrai qu'appliquer plusieurs milliers, voire millions de molécules sur la cible que l'on espère être la plus adéquate pour trouver le "lead" et peut-être le futur médicament miracle pour soigner la maladie d'Alzheimer, peut apparaître comme une stratégie hasardeuse et pose la question du choix de la bonne cible.

Mettre tous les moyens dans deux seules stratégies paraît discutable et interroge le manque de diversité des approches. D'autres voies sont explorées mais de manière très marginale. Une recherche fondamentale, en amont, est indispensable pour imaginer d'autres directions que celles suivies à l'heure actuelle : l'inhibition de la formation des plaques amyloïdes et le traitement asymptotique des dysfonctions cognitives.

Identifier les processus qui conduisent à la mort neuronale et interférer avec celle-ci, décortiquer les processus de dégénérescence et trouver des moyens pour l'empêcher ou la retarder constituent d'autres voies possibles. À force de croire que la capacité de travail des robots va conduire à trouver la molécule miracle, on oublie que les hypothèses de départ sont faites par l'homme et que si celles-ci sont erronées, il y a peu de chance de trouver de réelles solutions au problème posé. L'arsenal technologique ne peut remplacer les capacités de réflexion.



Rencontre avec Laurence Lafanechère, responsable du centre de criblage de molécules bio-actives du CEA Grenoble

À la tête d'une équipe de 4 personnes et d'une station robotique adaptée à la manipulation de cellules en culture, le Dr Lafanechère développe depuis deux ans une approche dite de génétique chimique directe afin d'identifier de nouvelles molécules bio-actives. Cette approche ne nécessite pas de connaissance approfondie des acteurs moléculaires d'une voie de signalisation donnée et consiste à reproduire un phénotype mutationnel par addition de petites molécules sur des cellules en culture. Cette démarche est mise à la disposition des laboratoires désireux d'identifier une molécule à potentiel thérapeutique ou bien la cible d'une de ces molécules. La démarche suivie est la suivante :

- mise au point du test : cette étape essentielle consiste à adapter le protocole de suivi du phénotype utilisé en laboratoire au contexte de micro-plaques manipulées par un robot (miniaturisation et simplification).

- criblage de banques : les molécules à tester doivent se présenter sous forme standardisée afin de faciliter leur manipulation. Elles existent généralement sous forme de collections issues de synthèse chimique ou de fractionnement de substances naturelles. La chimiothèque patrimoniale nationale présente l'avantage de regrouper une grande diversité de familles chimiques, ce qui accroît la probabilité d'identifier une molécule bio-active d'intérêt.

- identification de positifs : le test de criblage utilisé produit un signal mesurable en fluorescence, en luminescence ou bien en absorbance, ce qui permet de quantifier l'effet des molécules criblées. Un seuillage statistique automatisé du signal émis permet d'identifier les composés potentiellement positifs qui seront testés à nouveau.

- modification des molécules actives : à partir d'un ensemble de descripteurs des fonctions chimiques des molécules positives, il est possible de les améliorer selon les caractéristiques recherchées (meilleure affinité, activité plus forte, réversibilité de l'action, ...). En parallèle, la modification des molécules identifiées peut conduire à leur immobilisation sur un substrat, prérequis indispensable à la mise en œuvre de l'étape suivante.



Luc Buée

buee@lille.inserm.fr

Jacques Brocard

jbroad@cea.fr

Philippe Damier

philippe.damier@chu-nantes.fr

Anne Didier

didier@olfac.univ-lyon1.fr

Thierry Galli

thierry.galli@fer-a-moulin.inserm.fr

Laurent Prézeau

laurent.prezeau@ccipe.cnrs.fr

* **Patrice Taubenblatt**

ptaubenblatt@hotmail.com

Recherche de médicaments par l'industrie pharmaceutique (suite)



- purification de la cible cellulaire : les molécules actives identifiées et modifiées seront utilisées comme sondes afin de purifier les composés cellulaires sur lesquelles elles agissent. Cette étape ultime se rapproche des protocoles usuels d'identification de cibles mis en œuvre à la paillasse.

En plus de ne pas nécessiter de connaissance approfondie de la voie de signalisation étudiée, l'approche de génétique chimique directe présente l'avantage d'identifier des composés directement actifs sur la voie choisie, dans un contexte cellulaire. De plus, les renseignements récoltés à partir du test de criblage sont multiples (high-content screening) et permettent une caractérisation précise et rapide des effets des molécules retenues (pénétration, toxicité, activité, réversibilité, spécificité du type cellulaire, etc). Les inconvénients de cette technique sont inhérents à sa conception, à savoir que les cellules en culture sont un matériel hétérogène qu'il est parfois difficile de normaliser ou sur lequel l'obtention de donnée quantifiées (IC50 par exemple) est délicate. De plus, les limites du criblage haut-débit sont liées à l'adaptation des protocoles de phénotypage à la station robotique et au choix des concentrations de test des collections de molécules.

Dans tous les cas, ce type d'approche a déjà conduit à l'identification de molécules actives sur la dynamique des micro-tubules dans le contexte d'excellence du CEA Grenoble, carrefour de rencontre de biologistes, chimistes et informaticiens qui ont participé à la mise en place de cette première plate-forme académique française de criblage automatisé.

Interview de Luc Selig, Hybrigenics

Exemple d'une stratégie de criblage de molécules dans le cadre de la lutte contre le cancer du colon.

Plates-formes technologiques : choix des cibles

- Double hybride haut débit pour trouver des nouvelles cibles à partir de cibles connues.
- Plateforme informatique qui permet de définir les priorités parmi les proies du double hybride : "prioritisation" de cibles.
- Validation cellulaire.
 - A) Sur cellules cancéreuses : ARN interférence avec oligos - extinction de gènes, surexpression de dominants négatifs/positifs.
 - B) Profilage de gènes. RT-PCR sur lignées, banques de données, expression dans différents tissus sains et cancéreux.

Criblage chimique

- Une fois la cible identifiée, il existe deux approches.
 - A) Trouver les molécules qui perturbent les interactions protéine-protéine dans un système plaque 384 puits sur levures perméables système double hybride ;
 - B) Criblage biochimique sur les enzymes. Chimie plus classique avec test biochimique.

Buts : pipeline de molécules anti-cancer jusqu'au pré-clinique (animal, avant la phase I). ■

VIE DE LA SOCIÉTÉ

Depuis son élection au mois de mai 2001, le Conseil s'est réuni sept fois pour discuter de la vie de la Société

le 13 mai 2003

Étaient présents : D. Aunis, A. Beaudet, J.-C. Beauvillain, G. Chouvet, B. Giros, J. Mariani, G. Rougon, A. Triller, H. Vaudry,

Absents : Y. Agid, J. Bullier, F. Couraud, S. Dehaene, P. Gaspar, J.-A. Girault, R. Jaffard, M. Peschanski, O. Pourquié, P. Vernier.

le 23 septembre 2003

Étaient présents : Y. Agid, D. Aunis, P. Gaspar, J.-A. Girault, J. Mariani, G. Rougon, A. Triller, H. Vaudry, P. Vernier.

Absents : A. Beaudet, J.-C. Beauvillain, J. Bullier, G. Chouvet, F. Couraud, S. Dehaene, B. Giros, R. Jaffard, M. Peschanski, O. Pourquié.

Dernier palmarès du Conseil d'administration

Voici les scores d'assiduité de ses membres :

- 1/7 A. Beaudet, F. Couraud, R. Jaffard.
- 2/7 S. Dehaene, O. Pourquié.
- 3/7 Y. Agid.
- 4/7 J.C. Beauvillain, J. Bullier, J.-A. Girault.
- 5/7 P. Gaspar, M. Peschanski, A. Triller.
- 6/7 G. Chouvet, B. Giros.
- 7/7 D. Aunis, J. Mariani, G. Rougon.

Le nouveau Conseil d'Administration (2003-2005) s'est également réuni le 23 septembre 2003 :

Étaient présents : M.T. Bluet-Pajot, M. Cadore, C. Duyckaerts, V. Fénelon, J.A. Girault, C. Mulle, J.P. Pin, B. Poulain, D. Poulain, O. Rascol, G. Rougon, A. Triller, P. Vernier.

Absents : A. Beaudet, J.C. Beauvillain, B. Bloch, G. Chouvet, S. Dehaene, M. Peschanski.

Enquête sur les chercheurs expatriés

par Françoise Coussen, Anne Didier, Jean-Christophe Poncer
et Laurent Venance

La “fuite des cerveaux” : mythe ou réalité ? Polémique liée à une politique de rigueur dans la recherche publique ou véritable fléau sévissant depuis plusieurs années ?

En dépit de l'absence de communication à ce sujet par les autorités de tutelle, il apparaît aujourd'hui clairement qu'un nombre croissant de thésards, jeunes chercheurs et même de chercheurs confirmés, décident de poursuivre leur carrière scientifique hors de France. Nous connaissons tous autour de nous des étudiants/chercheurs ayant fait le choix de l'expatriation afin de pouvoir continuer à travailler dans le domaine de la recherche. Le mythe serait donc devenu réalité. De plus, tout laisse à penser que cette tendance ne pourra que s'accroître par la poursuite de la politique actuelle de recherche publique française (diminution du nombre de postes, recrutements tardifs, coupes budgétaires, gels de crédits). Il nous paraît ainsi capital de présenter au travers de cas concrets, pourquoi des étudiants ou chercheurs formés en France choisissent ou ont choisi l'expatriation. Notre enquête est édifiante. Conditions de travail, rémunération, lassitude, découragement ou inquiétude vis-à-vis d'un avenir professionnel précarisé dans leur pays d'origine. Les témoignages laissent apparaître l'écart grandissant qui distingue déjà la situation de la recherche française de celle d'autres pays développés d'Europe et d'Amérique du Nord, et incitent à une réflexion sur la réorganisation de notre système de recherche et des moyens nécessaires à son maintien à un niveau compétitif au plan international. Les chercheurs interrogés semblent avoir trouvé hors de nos frontières des conditions d'installation et de développement propices à l'épanouissement de leur carrière scientifique. Les règles, si contraignantes de notre système de recherche vis-à-vis notamment du développement de jeunes équipes finissent par dissuader de jeunes chercheurs qui, même après avoir franchi le crible des concours, se voient souvent dans l'impossibilité de développer leur propre thème de recherche avec l'indépendance et le soutien nécessaires. Les chercheurs plus confirmés trouvent, quant à eux, à l'étranger, des conditions de travail qui sont souvent incomparables à celles qu'ils connaissaient en France. Ils n'hésitent donc pas à prolonger leur expatriation, le plus souvent aux États-Unis, écartant bientôt toute éventualité d'un retour en France.

La synthèse qui suit a été réalisée à partir du témoignage de 10 jeunes chercheurs et chercheurs statutaires expatriés et n'a donc pas valeur statistique.

Les thésards

La non obtention d'allocations de recherche du Ministère conduit parfois les étudiants à chercher un laboratoire d'accueil à l'étranger où il s'avère, paradoxalement, souvent plus facile d'obtenir un financement. Nous avons interrogé B. Llamas qui suit actuellement le programme doctoral de Biologie Moléculaire de l'Université de Montréal et dit, par ailleurs, avoir été curieux de “découvrir une autre culture”. Il a trouvé dans son laboratoire d'accueil “des moyens financiers, humains et technologiques bien plus importants ainsi que des bourses d'étude et des prix de présentation plus motivants” que ceux qui auraient pu lui être proposés dans son laboratoire en France. Les limites d'âge pour la présentation aux concours d'accès au grade de CR2 dans les EPSTs français l'obligeront à prolonger son post-doctorat à l'étranger. Il ne pense donc pas à revenir en France une fois formé, et envisage même de rester définitivement au Canada. Les nombreux programmes d'échanges entre universités offrent aujourd'hui aux très jeunes étudiants la possibilité de valider un ou plusieurs semestres à l'étranger dès la Licence, facilitant ainsi les contacts. On peut donc penser que le nombre d'étudiants candidats au départ à l'étranger pour la préparation de leur doctorat ne pourra qu'augmenter au cours des années à venir. Et cette situation, qui pourrait être vue comme un atout majeur de consolidation de la recherche française - à condition que ces séjours à l'étranger débouchent sur un retour en France dans des conditions attractives - pourrait bien ainsi conduire à un appauvrissement durable de ses ressources intellectuelles.

Les jeunes chercheurs

Après leur stage post-doctoral, les jeunes chercheurs ont de plus en plus de mal à revenir en France pour y développer une équipe de recherche indépendante. La difficulté à trouver un financement en “attendant” un poste de CR2 (ou de CR1 lorsque la limite d'âge est atteinte) impose pratiquement la prolongation du post-doctorat. Des post-doctorants ayant dépassé de peu la limite d'âge fixée pour le concours en CR2, sont donc naturellement amenés à envisager la candidature à un poste de type *assistant-professor*, plutôt que tenter les

concours d'accès au grade CRI des EPSTs français, concours extrêmement compétitifs et à l'issue incertaine. Comme l'explique Nephi Stella, actuellement *assistant-professeur* à l'Université de Washington à Seattle *"quitte à rester en post-doc pour avoir un dossier suffisant pour prétendre avoir éventuellement un poste de CRI, autant postuler directement pour un poste d'assistant-professeur"*. L'échec au concours d'entrée dans un EPST peut ainsi conduire à s'intégrer durablement dans un système de recherche à l'étranger, en particulier Outre-Atlantique, où nos chercheurs sont accueillis avec de solides financements pour leur recherche, des salaires souvent motivants et une très grande indépendance thématique et financière. Dans ces conditions, pourquoi même tenter une présentation aux concours de la recherche publique en France ? Ainsi, Anne Brunet a-t-elle annulé ses candidatures aux programmes Avenir et Atipe pour occuper un poste d'assistant-professeur à l'Université d'Harvard, à Boston (États-Unis) où elle a pu *"démarrer un groupe indépendant dans des conditions excellentes"*. Tous les chercheurs interrogés évoquent particulièrement une indépendance scientifique claire et le choix total du personnel travaillant avec eux, avec des possibilités de recrutement pour ce personnel très facilité. L'environnement multidisciplinaire et les plates-formes techniques mis à leur disposition semblent également difficiles à égaler en France.

Rarement, ces jeunes chercheurs souhaitent revenir en France. Ils anticipent alors des difficultés à trouver leur place dans la recherche publique et envisagent même parfois d'*"intégrer une entreprise privée et de participer au développement de nouvelles thérapies"*. Mais, le plus souvent, les conditions qu'ils ont trouvées tant aux États-Unis qu'en Allemagne ne les poussent pas à revenir dans nos laboratoires.

Chercheurs statutaires expatriés

Indicateur peut-être plus inquiétant encore pour la santé de la recherche française en Neurosciences, de nombreux chercheurs français choisissent l'expatriation alors qu'ils sont déjà statutaires dans des EPSTs. Jeunes recrutés, chefs d'équipe ou directeurs d'unité, il ne semble pas y avoir d'âge pour céder aux attraits de la recherche hors de nos frontières. On ne peut plus alors invoquer le prolongement d'un post-doctorat particulièrement fructueux, moins encore l'inquiétude vis-à-vis d'un statut précarisé ou le renoncement face à des concours hautement sélectifs. En dehors des considérations d'ordre purement personnel, le départ de ces statutaires traduit bien souvent le découragement de chercheurs confrontés à un

système lourd, bureaucratique, et parfois simplement inadapté au développement d'équipes dynamiques engagées dans des thèmes de recherche à forte compétition.

Les motivations pour l'expatriation varient évidemment d'un chercheur à l'autre, mais l'analyse des situations individuelles fait ressortir quelques éléments communs. En tout premier lieu, ce sont le soutien financier des équipes de recherche et l'accès à des plateaux technologiques de haute qualité qui sont soulignés. Ainsi, Franck Polleux, CR2 INSERM récemment accueilli au Johns Hopkins University School of Medicine à Baltimore (USA), évoque *"un soutien financier important lors du démarrage (500.000 USD + salaire pour les 3 premières années), un espace physique important au laboratoire, et un accès direct et gratuit à des ressources technologiques de l'institut"*. Pour Alain Marty, DRI CNRS détaché au Max Planck Institut à Göttingen (Allemagne) de 1995 à 2001, *"le système allemand est nettement plus généreux que le système français, surtout en ce qui concerne les possibilités d'achat d'équipement et de salaires de collaborateurs. J'ai ainsi pu équiper immédiatement 5 postes d'électrophysiologie sur tranches en arrivant, alors que dans le système français, j'avais seulement réussi à en installer 2 en 8 ans"*. Et de souligner également *"l'énorme potentiel que représentent les ateliers techniques et le confort des services communs"*.

L'indépendance, aussi bien sur le plan financier que scientifique, est aussi régulièrement évoquée. Eric Vilain, Assistant Professor à l'Université de Californie/Los Angeles School of Medicine (USA) souligne *"une plus grande liberté de décision, plus d'indépendance, la possibilité de gérer entièrement son propre budget"* et regrette *"l'incompréhension des autorités académiques françaises de ses besoins scientifiques"*. Face aux contraintes auxquelles est confrontée chaque jour la recherche publique française et à la rigidité des administrations de tutelle, l'organisation de la recherche dans certaines universités ou instituts étrangers offre un véritable soulagement pour nos chercheurs expatriés. *"L'administration est à mon service et non l'inverse !"* s'exclame Olivier Pourquoi, DR2 CNRS actuellement Associate Investigator au Stowers Institute for Medical Research à Kansas City (USA). Alain Marty, quant à lui, compare la simplicité, la souplesse et la lisibilité des prises de décision dans le système allemand à la complexité du fonctionnement du CNRS et du Ministère de la Recherche. Il conclut *"du coup, on passe énormément moins de temps à l'administration de son propre labo : il m'était possible de dégager littéralement du jour au lendemain un salaire pour un collaborateur, avec comme seule justification une lettre d'une*

phrase". Là encore, la flexibilité du recrutement du personnel, post-doctorant ou statutaire visiteur, est évoquée comme un facteur important de l'amélioration des conditions de travail dans les laboratoires étrangers.

Enfin, même s'il n'est pas toujours évoqué comme un élément décisionnel prioritaire, le salaire constitue un critère d'appréciation non négligeable pour l'expatriation des statutaires français. Mais là encore, les situations varient d'un individu à l'autre, et surtout d'un pays à l'autre. Ainsi, pour Alain Marty, DRI CNRS au moment de son détachement à Göttingen, "le salaire des employés de la recherche publique n'est pas plus élevé en Allemagne qu'en France. Dans mon cas, le salaire était en fait un peu plus bas en Allemagne qu'en France". Au contraire, les salaires proposés par les universités et instituts de recherche d'Amérique du Nord ont de quoi faire réfléchir plus d'un CR ou d'un DR français : de 74.000 USD annuels bruts pour un jeune CR2 de 34 ans, à 120.000, voire 170.000 USD, pour des postes un peu plus avancés offerts à des chercheurs français de moins de 40 ans au sein d'universités américaines. Rappelons les grilles de salaires des EPST français : de 25.000 à 45.000 Euros bruts annuels pour un chargé de recherche, et de 35.000 à environ 71.000 Euros pour un directeur de recherche de classe exceptionnelle en fin de carrière... Toutefois, ces chiffres méritent d'être comparés plus en termes de niveau de vie que de salaire à proprement parler, et peuvent là encore varier considérablement d'une ville à une autre. Comme le souligne Christophe Micheyl, CRI CNRS en détachement, actuellement Visiting Scientist au Massachusetts Institute of Technology à Boston (USA), "à Boston, San Francisco, ou New York, il n'est pas rare de payer environ 1.900 USD pour un appartement de deux chambres. [...] Avec mon salaire actuel, le niveau et la qualité de vie de ma famille à Boston sont à peu près identiques à ceux que nous avons lorsque nous habitons à Lyon".

Dans ces conditions, on comprend bien que l'éventualité d'un retour en France est plus qu'incertaine pour nombre de chercheurs expatriés. Évidemment pas pour des raisons de thématiques scientifiques : tous les chercheurs interrogés estiment qu'ils n'auraient aucun mal à identifier en France un laboratoire d'accueil dans leur domaine de recherche actuel. Mais à la question "envisagez-vous de revenir un jour en France, et dans quelles conditions ?" les réponses se font pour le moins évasives... Et l'on évoque alors à nouveau le salaire et le soutien financier de la recherche ("pas moins de 80.000 Euros de salaire annuel brut et 200.000 Euros de budget de fonctionnement"). Mais l'on a, au fond, fort peu d'illusions.

Alors, revient-on en France après un séjour prolongé à l'étranger, et pourquoi ? Pour Alain Marty, le retour en France a été planifié dès le début : "Cette opération boomerang m'a permis le rachat à prix très modeste de tous les équipements achetés en Allemagne". Et la qualité de vie, peut-être, une certaine forme d'idéal ou d'attachement patriotique ? Il poursuit "Je me voyais mal prendre ma retraite en Allemagne, et je voulais organiser un nouveau labo en France. Parce que j'espérais faire une différence plus grande dans le système français que dans le système allemand. Parce que cela vaut la peine de se battre pour que la recherche scientifique fondamentale se développe (doit-on dire se maintienne ?) en France". Mais combien de temps encore les chercheurs français en Neurosciences comme dans d'autres disciplines feront-ils le choix du patriotisme (ou, pour certains, du renoncement ?) plutôt que du dynamisme et d'un environnement professionnel de qualité ? Nous devons sans aucun doute être plus que jamais attentifs aux changements profonds que doit opérer un système de recherche dont l'inefficacité et la rigidité ont, entre autres conséquences, l'expatriation des chercheurs français. Ceux-ci impliqueront vraisemblablement des bouleversements de nos statuts, de notre organisation et de nos habitudes, mais n'est-ce pas précisément ce à quoi ont été confrontés nos collègues expatriés qui en ont fait le choix volontaire ? ■

fcoussen@u-bordeaux2.fr

didier@olfac.univ-lyon1.fr

jcponcer@biomedicale.univ-paris5.fr

laurent.venance@college-de-france.fr



Les neurosciences dans le système LMD (Licence, Master, Doctorat)

La réforme de l'enseignement universitaire dite LMD (Licence Master Doctorat), qui devrait être mise en place dès la rentrée 2004 dans les Universités françaises, a pour objectif d'harmoniser le système universitaire français avec ses équivalents européens. Elle entend ainsi favoriser la mobilité étudiante, grâce notamment à une nouvelle unité pour la validation des acquis, les crédits ECTS (European Credit Transfer System) et pourrait faciliter les passerelles entre différents niveaux de formation. Il revient aux universités de proposer un plan de mise en place de la réforme. Dans ce contexte, la *Tribune libre* laisse la parole aux acteurs impliqués sur le terrain dans cette réorganisation de l'enseignement supérieur, pour aborder les avantages et les inconvénients de la réforme, en quoi elle permet l'harmonisation des diplômes européens, ou discuter le devenir des Neurosciences dans ce nouveau contexte.

Le point de vue de Philippe Ascher Université Paris 7

Pas de master de Neurosciences en région parisienne ?

La mise en place des masters semble désormais proche en région parisienne, où à ma connaissance, et contrairement à ce qui se passe en province, aucune université ne présentera de master de Neurosciences. L'Université Paris 6 proposera des masters de biologie avec des modules de Neurosciences auxquels contribueront des enseignants de diverses universités, mais le mot "Neurosciences" n'apparaîtra que comme une "spécialité" : on pourra préparer un master de Sciences et Techniques, mention Biologie intégrative, spécialité Neurosciences. Dans les autres universités, notre discipline n'apparaîtra ni comme mention ni comme spécialité (même s'il est prévu quelques enseignements).

Est-ce grave ? On vous explique que les enseignements de Neurosciences qui existent actuellement seront maintenus, qu'ils associeront plusieurs institutions et donc que les étudiants ne perdront rien dans le nouveau système. On vous dit aussi que la principale école doctorale dédiée aux Neurosciences en région parisienne (l'ED "Cerveau, Cognition, Comportement") continuera à fonctionner, qu'elle continuera à associer plusieurs institutions, qu'elle pourra recruter ses étudiants à partir d'un très grand nombre de masters de Paris, de province, d'Europe, et que la diversité d'origine des étudiants sera un facteur positif.

Je suis néanmoins inquiet. Je crains que les projets actuels diminuent la visibilité des Neurosciences pour de nombreux étudiants, et en particulier les élèves des écoles d'ingénieurs et les étudiants des universités autres que Paris 6. Je crains un affaiblissement des Neurosciences dans ces universités. Enfin, dans un contexte où les candidatures aux DEA me semblent globalement en baisse, je crains un affaiblissement de notre recrutement de bons étudiants.

Les Neurosciences sont devenues de plus en plus interdisciplinaires et de plus en plus quantitatives. Elles ont donc un besoin croissant d'étudiants ayant une solide formation en sciences exactes, qu'il s'agisse de chimistes prêts à résoudre des structures cristallines, de physiciens capables de participer à l'essor des nouvelles microscopies, de mathématiciens et d'informaticiens attirés par l'essor des Neurosciences computationnelles, etc. Ces étudiants se trouvent dans les universités (dans les licences et maîtrises de sciences exactes), mais aussi (et sans doute en plus grand nombre) dans les écoles d'ingénieurs. Ils sont entrés ces dernières années en nombre croissant dans le domaine des Neurosciences, et leur succès y est patent. Mais si l'on examine leur parcours, on trouve en général qu'à partir d'un intérêt précoce mais plus ou moins documenté pour le fonctionnement du cerveau, le passage à l'acte a dépendu d'une interaction décisive avec un responsable de DEA qui a orienté l'étudiant dans le champ des Neurosciences avant de l'envoyer vers tel ou tel cursus ou tel ou tel laboratoire.

Or, dans la réforme prévue, si les DEA persistent comme structure d'enseignement, puisqu'ils vont se transformer en "deuxième année de master", ils disparaissent comme entités autonomes et visibles. Que vont faire les étudiants chimistes, physiciens, informaticiens, intéressés par les Neurosciences ? Ils vont aller sur le web. Ils vont y chercher un master de Neurosciences, et ils n'en trouveront pas en région parisienne. Certains découvriront que des masters de biologie proposent une spécialité de Neurosciences, mais beaucoup de ceux-là craindront (à juste titre) que les conditions d'accès à la deuxième année d'un master de biologie intégrative, ou de biologie cellulaire et moléculaire, ou de biologie des populations, exigent une culture biologique qu'ils n'ont pas. À supposer qu'ils fassent le saut et se décident à s'inscrire dans de tels masters, rien n'est prévu à ma connaissance pour leur construire un enseignement spécifique de biologie.

Le deuxième problème concerne les universités où les Neurosciences sont faibles. À l'heure actuelle, mon université (Paris 7) ne dispose d'aucun laboratoire de Neurosciences qui lui soit rattaché en propre, mais elle offre à ses 25.000 étudiants des enseignements de Neurosciences dans plusieurs maîtrises, dans un DEA et dans un DESS. Les étudiants de premier cycle qui s'intéressent à ce domaine peuvent donc rester à Paris 7 en deuxième cycle et même y faire un troisième cycle. Mais à partir de 2004, l'étudiant de Paris 7 qui, à la fin de son premier cycle, aura décidé de se former en Neurosciences, sera très tenté de partir vers l'université voisine, où cette discipline est bien représentée. C'est dans la logique du nouveau système. À Paris 6, notre étudiant rencontrera des enseignants de Paris 7, puisque ceux-ci participent aux enseignements de Neurosciences. Mais dans les années suivantes, pourquoi l'université Paris 7 recruterait-elle en Neurosciences si cette discipline ne débouche sur aucun master "maison"? Il lui suffira de disposer de quelques enseignants capables de présenter des éléments de Neurosciences aux étudiants de premier cycle (sachant que s'ils donnent à un étudiant le goût de ce sujet, cet étudiant les quittera sans doute en deuxième cycle) et en second cycle, ils seront invités à donner quelques notions choisies de neurobiologie aux physiologistes, aux généticiens et aux psychologues... La situation sera semblable à Orsay.

Dans ces conditions, je crains que les candidats aux thèses de Neurosciences de la région parisienne se recrutent pour l'essentiel dans une population limitée d'étudiants en biologie de Paris 6. Ce sera un premier affaiblissement de notre recrutement. Mais, par ailleurs, le nombre des candidats à la recherche diminue partout, et les élèves des écoles d'ingénieurs, déjà peu attirés par les salaires de chercheurs, risquent de ne pas du tout apprécier la prolongation des incertitudes de carrière qu'annonce la transformation de postes de CR2 en post-docs. Dans un contexte de pénurie de bons étudiants, il sera difficile d'empêcher que les enseignants de Paris 6 (avec tout le respect que je leur porte) ne soient tentés d'assurer en priorité l'irrigation de leurs laboratoires.

Je pense qu'un certain nombre de mes jeunes collègues, dynamiques chercheurs en Neurosciences de la région parisienne, feraient bien de s'occuper un peu plus de la réforme qui se prépare. Les réunions d'organisation des enseignements sont souvent ennuyeuses et prennent beaucoup de temps, mais ne pas y participer pourrait leur coûter cher. Il est peut-être encore temps de trouver un moyen de donner aux Neurosciences parisiennes la visibilité qu'elles méritent.

Le point de vue de Marie-José Freund-Mercier et Rémy Schlichter, Université Louis Pasteur Strasbourg I, Strasbourg

Dans notre université, la réforme du LMD doit se mettre en place pour la rentrée 2005. À l'heure actuelle, les réflexions ont principalement porté sur le niveau Master.

Réforme LMD

Pour ce qui concerne les enseignants et les étudiants, la réforme du LMD est l'occasion de redéfinir le contenu des programmes, leur organisation et les approches pédagogiques. En particulier, pour les Masters Recherche, il s'agit de consolider l'interface enseignement-recherche en se basant sur la spécificité des potentiels de recherche locaux, ce qui est indéniablement un avantage. Sous sa forme actuelle, la réforme constitue un réel passage à la semestrialisation, ce qui devrait permettre à l'étudiant d'enrichir sa formation grâce à la diversité des offres d'enseignement, notamment à l'interface de différentes disciplines. Au plan pédagogique, la réforme devrait favoriser le travail personnel des étudiants dans le contexte d'une interaction plus directe avec les enseignants, idéalement sous forme d'un tutorat.

Harmonisation des diplômes au niveau européen

C'est un avantage pour l'ensemble des partenaires. Toutefois, certaines questions restent en suspens, entre autres, la définition/durée d'un semestre qui varie d'un pays à l'autre (de même que les dates de début et de fin de semestre) et le problème de la langue qui limitera probablement les échanges entre pays (enseignements en anglais ou dans la langue du pays ?).

Mise en place du LMD

La question centrale est la mise en place de cette réforme. Les idées sont bonnes mais nécessitent des moyens matériels et humains importants pour lesquels nous ne disposons pas à l'heure actuelle ni de garantie, ni même d'information. Par exemple : quelles mesures accompagneront la mobilité des étudiants (bourses de voyages etc.) ? Comment évaluer l'investissement des enseignants-chercheurs et chercheurs dans les projets tutorés ? Comment gérer au plan pratique la diversité de

Les neurosciences dans le système LMD (suite)

l'offre (emplois du temps, gestion des locaux et des effectifs, etc.) ? Il demeure également des zones d'ombre en ce qui concerne les modalités de passage entre Licence et première année de Master et entre Master et Doctorat (modalités d'attribution des allocations, rôle des écoles doctorales, le tout dans le contexte de l'harmonisation européenne).

Enseignement des Neurosciences en France

Les Neurosciences sont, par définition, diverses et utilisent des niveaux d'approche et des techniques variées. L'esprit de la réforme du LMD devrait consolider la formation pluridisciplinaire des étudiants, promouvoir l'interaction entre neurosciences fondamentales, neurosciences cliniques et Neuropsychologie et favoriser les rapprochements interdisciplinaires avec la physique, la chimie, les mathématiques et l'informatique, pour développer, entre autres, les approches de modélisation et de nouvelles techniques d'exploration fonctionnelle du système nerveux.

Conclusion

En conclusion, si l'esprit de la réforme du LMD, du moins de la façon dont nous l'avons comprise, est conservé, et si les moyens matériels et humains sont en adéquation avec l'ambition noble de la réforme, nous pensons qu'il s'agit d'une vraie chance pour l'enseignement et la promotion des Neurosciences en France et en Europe.

freundmj@neurochem.u-strasbg.fr
schlichter@neurochem.u-strasbg.fr

Le point de vue de Mireille Albrieux CIS-DRDC-INSERM E9931, Grenoble

La mise en place de la réforme LMD pour les Universités de Grenoble a notamment permis de redonner une dynamique à l'enseignement des Neurosciences.

Jusqu'à présent, les neurosciences occupaient un tout petit pan de l'enseignement à Grenoble, avec seulement deux modules optionnels proposés en licence et en maîtrise aux étudiants. Ces modules étaient cependant très demandés et appréciés des étudiants. Cette réforme a permis à tous les enseignants impliqués dans des projets concernant les neurosciences, de revaloriser le domaine des neurosciences, en proposant des modules à tous les niveaux de la LMD, Licence, Master et Doctorat, avec une véritable progression et une grande cohérence dans les enseignements prodigués. Ceci avec le but supplémentaire d'offrir la possibilité aux étudiants qui le souhaitent de se "spécialiser" dans ce domaine au cours de leur cursus. ■

mireille.albrieux@ujf-grenoble.fr



PRIX DE LA SOCIÉTÉ DES NEUROSCIENCES

• de thèse

Des **prix de thèse** destinés à récompenser un travail de doctorat en neurosciences seront offerts aux jeunes membres de la Société. Date limite de dépôt des dossiers : **15 janvier 2004**

• FENS 2004

La Société des Neurosciences offrira 50 bourses de 200 € pour contribuer aux frais de déplacement et de séjour des membres étudiants de la Société désireux de participer au Forum FENS 2004 (Lisbonne, Portugal 10-14 juillet 2004). Date limite de dépôt des dossiers : **2 février 2004**

Consulter : www.neurosciences.asso.fr



Point de vue d'une participante

par Marie-Hélène Metz-Boutigue

Le 6^e Colloque de la Société des Neurosciences s'est déroulé au Zénith/Parc des Expositions de Rouen du 13 au 16 mai 2003. Les 11 conférences plénières qui ont réuni l'ensemble des participants pendant les trois jours ont traité des sujets d'actualité dans les différents domaines des Neurosciences depuis la Neurobiologie Moléculaire et Cellulaire, jusqu'à la Neurophysiologie intégrée et la Neuroimagerie.

Le premier matin, Colette Dehay (Inserm U371, Bron) a présenté des résultats récents montrant *in vitro* et *in vivo* que les afférences thalamiques jouent un rôle déterminant dans la spécification de l'identité des aires du néocortex. Avec Olivier Rascol (Service de Pharmacologie, Toulouse) nous avons eu une présentation très convaincante des relations fructueuses qui existent entre fondamentalistes et cliniciens en matière de traitement de la maladie de Parkinson. Les critères qui doivent être pris en compte pour l'évaluation de tout traitement antiparkinsonien, (dopaminergique ou non, symptomatique, neuroprotecteur ou restaurateur), de nature pharmacologique, cellulaire, génique ou chirurgicale sont au nombre de quatre : l'efficacité, la sécurité, la praticité et les coûts. Dans la troisième conférence Emiliana Borrelli (IGBMC, Strasbourg) a présenté les analyses moléculaires, pharmacologiques et comportementales de souris knock out et transgéniques qui lui ont permis de montrer le rôle clef des récepteurs D2 de la dopamine dans la signalisation dopaminergique. Ainsi, *in vivo*, l'absence de récepteurs D2 conduit à une dérégulation totale de la libération de dopamine, à l'apparition de tumeurs hypophysaires et à une réponse altérée à la prise de drogues. De plus, l'utilisation de souris mutantes a permis de montrer que les 2 isoformes D2L et D2S ont des fonctions différentes. Bernard Mazoyer (CNRS UMR 6095, Caen) a présenté les nouvelles techniques d'imagerie de l'organisation fonctionnelle du cerveau humain (tomographie par émission de positons TEP, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle IRMF et la magnéto-électro-encéphalographie MEEG) montrant que la fusion des données obtenues par ces différentes méthodes fournit des cartes cérébrales spatio-temporelles des activités mentales. Dans un proche avenir

les techniques de Neuroimagerie vont permettre une nouvelle approche du développement et du vieillissement cérébral ainsi que des dysfonctionnements cognitifs.

Le deuxième jour, Jamel Chelly (laboratoire de Génétique et Physiopathologie du retard mental) au cours de sa présentation a montré, par une analyse des bases cellulaires et des mécanismes physiopathologiques impliqués dans des formes de déficience cognitive, l'importance des voies de signalisation régulées par les RhoGTPases dans les processus de croissance et de guidage axonal, de remodelage et de plasticité synaptique. Lui faisant suite dans un tout autre domaine, Yves Fregnac (CNRS Gif-sur-Yvette) a relié la diversité des combinaisons entre signaux excitateurs et inhibiteurs avec la genèse d'architecture fonctionnelle au sein de la carte corticale.

La Conférence Alfred Fessard donnée de façon magistrale par Marc Jeannerod (Institut des Sciences Cognitives, Lyon) a fait le point sur les avancées en Psychologie Cognitive et en Neuroimagerie qui ont permis d'aborder les relations entre la cognition et l'action. Ces études définissent un cadre conceptuel permettant l'analyse de phénomènes comme l'entraînement mental, l'apprentissage par observation et l'imitation.

Avec la conférence de Jean-Marie Deniau (Laboratoire de Neuropharmacologie Inserm U114, Paris) nous avons eu la possibilité d'approcher l'organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base qui sous-tend le contrôle adaptatif du comportement et les concepts qui s'en dégagent. Ces nouvelles données ont été acquises à partir d'approches anatomiques et électrophysiologiques. Dans un registre plus moléculaire, Franck W. Pfrieger (Max Planck CNRS Grp, Strasbourg) a présenté ses travaux qui établissent un lien entre la synaptogenèse et le taux de cholestérol libéré par les astrocytes, montrant ainsi le rôle possible du cholestérol cérébral dans les maladies neurodégénératives. La complexité de la neurobiologie de la douleur trigéminal a été présentée au cours de la conférence donnée par Radhouane Dallel (Inserm E0216, Clermont-Ferrand).

Point de vue d'une participante (suite)

Pour terminer, la conférence d'Alexis Brice (Inserm U289, Paris) nous a informés des dernières données de la génétique sur la maladie de Parkinson. Ainsi, si les facteurs de susceptibilité génétique à la maladie restent inconnus, les gènes en cause dans de rares formes monogéniques commencent à être identifiés, éclairant sur les mécanismes de dégénérescence des neurones dopaminergiques. Par ailleurs, il a été postulé que les très nombreuses mutations affectant la parkine (qui possède une activité E3-ubiquitine-ligase) seraient délétères pour les neurones dopaminergiques par accumulation de substrats non ubiquitinés.

Dans leur ensemble, ces 11 conférences ont illustré le dynamisme des Neurosciences avec les innovations en Neurophysiologie intégrée, la place importante des développements en Neuroimagerie et les retombées fructueuses des collaborations entre chercheurs fondamentaux et cliniciens.

Chaque jour, 5 symposiums simultanés avaient été programmés, balayant tout le champ des Neurosciences et permettant à chaque participant de satisfaire au mieux ses centres d'intérêt. A titre d'exemple, je citerai « Les mécanismes corticaux et sous-corticaux de la préparation de l'action », « Le contrôle de la neurogenèse chez l'adulte », « plasticité synaptique et dégénérescence chez les organismes modèles invertébrés ». Les nombreuses communications affichées qui se distribuaient selon 9 thèmes répartis sur 3 jours ont permis de faire dialoguer les jeunes étudiants qui participaient pour la première fois à une réunion scientifique avec des chercheurs confirmés.

Un symposium particulier était celui intitulé « Récepteurs canaux dans les cellules nerveuses ». À l'initiative du Président de notre Société, il représentait une action conjointe entre la Société Japonaise des Neurosciences et notre Société. Trois conférenciers japonais avaient été invités (M. Mishina, Université de Tokyo ; M. Takahashi, Université Kitasato ; K. Mikoshiha, Riken Brain Science Institute), grâce à l'aide de l'Ambassade de France à Tokyo. Ce symposium, de très haute tenue scientifique, répondait à une invitation faite par la Société Japonaise des Neurosciences en 2001, le but étant de pérenniser ces échanges et d'initier des collaborations solides.

À côté du programme scientifique, le colloque a présenté deux sessions spéciales : l'Assemblée Générale de la Société des Neurosciences et la Remise des prix de la Société dont les lauréats ont été Jean Chemin, Etienne Forstmecher, Cyril Monier et Arnault Sergé.

La préparation d'un tel colloque représente pour toute une équipe et les coordonnateurs (Jean Constantin et Hubert Vaudry) et leurs équipes (en particulier Estelle Louiset et Jean-Jacques Bonnet) un travail considérable ! Merci à tous pour cette stimulante et conviviale réunion qui était artistiquement complétée par deux concerts de grande qualité à l'abbatiale Saint-Ouen et à la cathédrale.

Rendez-vous pour le 7^e colloque en 2005, à Lille ! ■

metz@neurochem.u-strasbg.fr

Valorisation des compétences Un nouveau chapitre de la thèse

Pour aider les doctorants en fin de thèse à faire le bilan de leurs compétences et à les valoriser, l'Association Bernard Gregory lance la campagne 2004 du programme "Valorisation des compétences".

Ce programme s'adresse aux doctorants de toutes disciplines qui soutiendront leur thèse en 2004, quelle que soit la carrière qu'ils envisagent, dans le public ou dans le privé. Leurs candidatures seront transmises à l'Association Bernard Gregory par leur directeur d'école doctorale, en accord avec leur directeur de thèse.

Inscriptions des candidats auprès des écoles doctorales : dernier trimestre 2003
Date limite des dossiers à l'ABG par les écoles doctorales : 16 janvier 2004

Toutes les informations nécessaires sont sur le site Internet
de l'Association Bernard Gregory : www.abg.asso.fr

Assemblée Générale du 15 mai 2003

L'Assemblée Générale de la Société des Neurosciences s'est tenue le jeudi 15 mai 2003 au Zénith de Rouen dans le cadre du 6^e colloque de la Société des Neurosciences. L'Assemblée Générale a réuni plusieurs centaines de membres et la séance comprenait trois parties : le rapport moral du Président de la Société, le rapport financier présenté par Jean-Antoine Girault, Trésorier adjoint et la remise des prix de thèse 2002.

I. RAPPORT MORAL

I.1 Aspects administratifs

I.2 Activités

I.3 Colloque de la FENS 2002

I.4 Colloque de Rouen

I.5 La Lettre des Neurosciences

I.6 Colloque biennal et Lecture Alfred Fessard de 2004

I.7 Conseil d'Administration

II. RAPPORT FINANCIER

II.1 Bilan financier au 31/12/2002

II.2 Capital

III. Cotisations 2004

I. RAPPORT MORAL

I.1 Aspects administratifs

À ce jour, la Société des Neurosciences connaît une stabilité puisque le nombre d'adhérents au 31 décembre 2002 était de 2573 comprenant 1996 titulaires et 577 étudiants. Rappelons que la Société des Neurosciences est la société la plus importante d'Europe par le nombre de ses effectifs. Les adhérents représentent, d'après mes estimations, sensiblement 50 % de l'ensemble des actifs en neurosciences que ce soit ceux des établissements publics scientifiques et techniques ou que ce soit ceux des universités. Certaines disciplines sont plus représentées que d'autres et un message important de ma part est que, dans le futur, il faudra "travailler" à ce que les neurocliniciens, neurologues, psychiatres,... rejoignent notre Société.

I.2 Activités

La Société des Neurosciences a remis les prix de thèse 2001 lors de l'Assemblée Générale qui s'est tenue en juillet 2002 au Forum de la FENS. La Société a attribué 3 prix de 4 575 € chacun.

Le premier prix a été attribué à Julie Perroy, pour un travail de thèse intitulé "Le récepteur métabotrope du glutamate mGlu7 : voie de signalisation et fonction dans les neurones" réalisé à l'Unité du CNRS UPR 9023 à Montpellier. Le second prix de thèse est revenu à Nicolas Gompel du laboratoire de Neurogénétique INSERM E.0012 également à Montpellier, pour un travail intitulé : "Quelques aspects du développement de la ligne latérale chez le poisson zèbre *Danio rerio*". Le troisième prix a été décerné à Michaël Zugaro du Laboratoire de Physiologie de la Perception et de l'Action du CNRS au Collège de France pour un travail intitulé : "Influences des signaux multisensoriels et moteurs dans l'élaboration des réponses des cellules de direction de la tête chez le rat". Lors de sa réunion de mai 2002, le Conseil d'Administration a sélectionné quatre lauréats pour les prix de thèse 2002 ; il a été décidé que le montant de chacun des prix serait réduit à 1 500 € chacun. Ces prix seront décernés lors du 6^e Colloque, après l'Assemblée Générale.

Assemblée Générale (suite)

Pour ce qui est des colloques soutenus en 2002, la Société a accordé son parrainage au colloque intitulé "15^e édition des entretiens Jacques Cartier" organisé les 1^{er} et 2 décembre 2002 à Lyon. Par ailleurs, sept colloques ont été soutenus financièrement pour un montant total de 19 947 €. Il s'agit :

- Fonctional representations and dynamics of neuronal assemblies, organisé par Yves Frégnac, du 8 au 10 avril 2002 à Paris (4 574 €) ;
- North Africa Workshop, organisé en avril 2002 au Maroc par N. Lakhdar-Ghazal (2250 €) ;
- European Stroke Conference, organisée des 27 au 29 mai 2002 à Lausanne par C. Marlangue (1000 €) ;
- French-Russian Workshop, organisé le 12 juillet à Paris par A. Calas (1500 €) ;
- Première Conférence de l'INMED, organisée à Marseille les 5 et 8 septembre 2002 par Y. Ben-Ari (3049 €) ;
- European Conference on Visual Perception, organisée à Paris du 1^{er} au 5 septembre 2002 par A. Gorea (4574 €) ;
- Journées Ladislav Tauc, organisées les 5 et 6 décembre 2002 à Gif-sur-Yvette par J. Champagnat (3000 €).

1.3 Colloque de la FENS 2002

Lors de l'Assemblée Générale de la Société de juillet 2002, j'avais déjà souligné l'importance du Forum de la FENS au niveau européen et combien l'implication de la Société des Neurosciences fut importante dans son organisation. J'avais déjà mentionné la réussite de ce forum, tant par son organisation matérielle dont j'avais salué le professionnalisme, que par la qualité scientifique de l'ensemble des symposiums, posters et conférences plénières. Cette réussite fut possible par l'engagement de Dominique Poulain et l'équipe du secrétariat de la Société à Bordeaux. Le Forum de la FENS a connu plus de 5000 inscriptions, dont 1425 Françaises. Le budget total a été de 1.271.183 €. Les retombées financières ne sont pas connues avec certitude à ce jour, mais nous savons déjà qu'il n'y aura pas de déficit. Nous saurons à l'automne les résultats finaux des comptes.

1.4 Colloque de Rouen

Nous sommes au cœur du 6^e Colloque de la Société des Neurosciences. L'organisation de ce colloque a été assurée par Jean Costentin, Hubert Vaudry, Jean-Jacques Bonnet et Estelle Louiset, assistés par le comité local dans lequel le dévouement de beaucoup de personnes et en particulier des étudiants, doit être souligné. Cette année, nous avons instauré une augmentation du nombre des symposiums, 15 dont 1 symposium franco/japonais. Ce dernier a bénéficié du soutien fort de l'Ambassade de France à Tokyo ; il est la réponse de l'invitation que nous avaient lancée la Société des Neurosciences et la Société de Neurochimie du Japon en

2001. Je souhaite que cet échange se maintienne lors des prochains colloques, gage d'amitié entre les sociétés et point de départ de collaborations bilatérales efficaces et solides.

Nous avons eu à faire face à l'adversité insoupçonnée de la grève des transports qui a empêché plusieurs centaines de participants de venir assister à ce colloque lors de la première journée. Je salue la volonté de beaucoup de participants d'avoir tout fait pour venir à Rouen ; je salue également le comité local d'organisation pour son stoïcisme et pour avoir organisé de manière improvisée le transport d'un grand nombre de conférenciers. Toutes les conférences plénières se sont déroulées sans désistement.

Les colloques de la Société des Neurosciences ne peuvent avoir lieu sans le parrainage et le concours d'institutions. Le Conseil d'Administration et son Président souhaitent souligner les aides morales et matérielles apportées par le CNRS, l'INSERM, l'INRA, le Ministère de la Recherche et celles des collectivités territoriales. Ces dernières ont considéré cette entreprise comme un événement extrêmement important et ont contribué à sa réussite d'une manière ou d'une autre. Que toutes en soient remerciées chaleureusement.

1.5 La Lettre des Neurosciences

Depuis 18 mois, l'éditeur en chef de la *Lettre des Neurosciences* est Thierry Galli, faisant suite à Constance Hammond. Thierry Galli nous a fait savoir récemment son souhait de quitter cette fonction. Il sera remplacé par Luc Buée. Nos remerciements s'adressent à Thierry et nous formulons nos regrets pour cet abandon si précoce.

1.6 Colloque biennal et Lecture Alfred Fessard de 2004

Le 7^e Colloque de la Société des Neurosciences aura lieu à Lille. C'est donc Jean-Claude Beauvillain et son équipe qui organiseront ce colloque qui se tiendra en avril ou mai 2005.

La prochaine Assemblée Générale de la Société aura lieu en avril ou mai 2004. Celle-ci précédera la Lecture Alfred Fessard ; sous réserve de son accord, Michel Lazdunski a été pressenti pour la présenter.

1.7 Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration a été renouvelé lors des élections qui se sont tenues au printemps 2003. Le Conseil d'Administration 2003-2005 sera présidé par Geneviève Rougon avec, comme Vice-Président, Dominique Poulain. Le Secrétaire Général sera Antoine Triller et le Trésorier, Jean-Antoine Girault.

Les représentants des groupes de discipline ont été élus avec pour le groupe Neurobiologie du Développement : Bertrand Bloch (élu pour deux ans) et Valérie Fénelon (élue pour 4 ans) ; pour le groupe Neuroanatomie : Charles Duyckaerts ; pour le groupe Neurobiologie Moléculaire et Cellulaire : Bernard Poulain ; pour la Neurochimie et Neuropharmacologie : Jean-Philippe Pin ; pour la Neuroendocrinologie : Marie-Thérèse Bluet-Pajot ; pour les Neurosciences Cliniques : Olivier Rascol ; pour la Neurophysiologie : Christophe Mulle et pour les Sciences Cognitives, Sciences du Comportement et Neurosciences Théoriques : Martine Cador. Le Comité de propositions de candidatures a également été renouvelé et comprendra Daniel Choquet, François Couraud, Jacques Epelbaum et Anne Feltz.

À ce stade, permettez-moi de présenter quelques éléments de réflexion sur la présidence que j'ai eu le bonheur d'accomplir pendant deux ans. Tout d'abord, cet épisode de deux ans est passé très vite, trop vite : quand on prend une telle fonction on a en tête un grand nombre de choses à devoir accomplir, d'initiatives à lancer, de résolutions à prendre. Mais on ne réalise en fait qu'un epsilon de ces intentions. J'ai vraiment l'impression d'avoir réalisé trop peu.

J'ai eu le bonheur de travailler avec un secrétariat tout à fait exceptionnel ; je voudrais souligner combien j'ai apprécié de travailler avec Isabelle Conjat, Clémence Fouquet et Francis Renaudon : c'est un bonheur pour un Président de travailler avec un secrétariat qui devance les problèmes, vous trouve les solutions et vous les propose. Ce secrétariat redoutable pour certains aspects (il avance plus vite que son ombre !) est également soutenu localement par Dominique Poulain. La complicité (et la philosophie de la vie) qui nous lie depuis tant d'années a permis, pendant ma présidence, de trouver, grâce à son aide, des solutions rapides, efficaces face à quelques difficultés. Je suis très heureux qu'il ait été élu au printemps dernier, devenant Vice-Président de 2003 à 2005 puis Président de la Société pour la période 2005-2007.

Quelques mots sur le bureau de notre Société : j'ai eu également à travailler avec Jean Mariani, qui a assuré le secrétariat général de la Société. Ce fut un bonheur de travailler avec lui et d'avoir également trouvé une aide efficace et amicale.

Pour terminer, je voudrais dire quelques mots sur mon Trésorier, Jean Bullier. Comme vous le savez, il a eu un accident de santé extrêmement grave il y a un mois et il est donc dans l'incapacité de présenter le rapport financier. Celui-ci sera assuré par Jean-Antoine Girault.

Jean a été pendant un an et demi un trésorier intègre, généreux, disponible et soucieux des intérêts de la Société. Son absence me peine beaucoup parce que c'est lui qui a géré les comptes pendant de nombreux mois et la gravité de son accident m'attriste lourdement.

Mes pensées de cet instant s'adressent à lui en lui souhaitant de retrouver la santé le plus rapidement possible, ainsi qu'aux membres de sa famille.

Le rapport moral est donc clos et maintenant soumis à l'approbation des membres de la Société :

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

Le rapport moral est suivi du rapport financier présenté par Jean-Antoine Girault, Trésorier adjoint de la Société des Neurosciences.

II - RAPPORT FINANCIER

Le bilan financier de la Société établi au 31 décembre 2002 fait apparaître un solde négatif. Ceci résulte essentiellement de deux facteurs : la diminution des recettes par subvention et l'augmentation du poste « Charges/cession VMP ». Ce dernier correspond à la perte de valeur des placements réalisés pour la Société des Neurosciences par le Crédit Lyonnais, qui ont subi l'évolution négative générale des cours de la bourse en 2002. Plusieurs remarques s'imposent. Tout d'abord, les choix effectués par la Société pour placer en partie son capital apparaissent tout à fait justifiés rétrospectivement puisque le bilan global reste très positif, reflétant la période pendant laquelle les cours étaient plus favorables. À l'avenir, des placements moins risqués pourraient être une solution alternative plus stable ; ce n'est toutefois pas le moment d'effectuer de tels changements puisque la vente des titres à un moment défavorable entraînerait la réalisation des pertes latentes. Enfin, une réflexion sur la possibilité d'optimiser la gestion, et si cela semble nécessaire, de changer de banque gestionnaire a été amorcée par le bureau de la Société.

En dehors de ce problème conjoncturel, les charges de fonctionnement de la Société sont restées stables en 2002 (elles ont même légèrement diminué), ce qui témoigne des efforts effectués dans l'organisation du fonctionnement du secrétariat.

Assemblée Générale (suite)

Remise du Prix de thèse 2002

Lauréats : Jean Chemin, Étienne Formstecher,
Cyril Monier, Arnauld Sergé.



de gauche à droite, Étienne Formstecher, Dominique Aunis, A. Triller et G. Rougon

II.1 Bilan financier au 31/12/2002

RECETTES	154 128
• Cotisations	109 112
• Subventions privées diverses	44 223
• Étiquettes	793
CHARGES	229 241
Charges de fonctionnement	141 088
• Personnel	
Rémunérations	32 888
Charges sociales	29 536
• Appels à cotisations - prélèvement	2 950
• Cabinet comptable	2 337
• Maintenance informatique	1 379
• Assurance	345
• Papeterie - timbrage - téléphone	6 307
• Frais de déplacement	8 492
• Dotations aux amortissements, créances	3 663
• Frais financiers	1 666
• Charge/cession VMP	51 525
Activités de la Société	88 153
• Publications	
Annuaire	15 613
Lettres n° 20-21	9 907
Lecture Alfred Fessard	580
• Aide aux colloques et Semaine du Cerveau	34 257
• Prix	25 546
• Adhésion association (FENS)	2 250
RÉSULTAT	- 75 113

II.2 Capital

Capital au :

31/12/2001 : 250 995 €

31/12/2002 : 273 987 €

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

III. COTISATIONS 2004

Depuis quatre ans, et même lors du passage à l'euro en 2002, les cotisations de la Société sont restées stables.

Pour éviter des sauts trop importants et compte tenu des résultats financiers de la Société, il est proposé une légère augmentation des cotisations (10 %) qui passent de 60 à 66 € pour les titulaires et de 20 à 22 € pour les étudiants.

Cette proposition est soumise à l'approbation des membres de la Société : elle est approuvée à l'unanimité.

L'Assemblée Générale est levée
à 16 h 45 heures.

The paradox of sleep, An international meeting in honor of Michel Jouvet

Le cycle veille-sommeil rythme la vie de l'ensemble des animaux. Il devient plus complexe chez les homéothermes avec l'apparition du sommeil paradoxal (SP). Ce deuxième état de sommeil doit son nom au Pr. Michel Jouvet qui en 1959, jeune chercheur au CNRS, découvre "un peu par hasard" chez le chat, un nouvel état de fonctionnement du cerveau caractérisé par une atonie musculaire paradoxalement accompagnée d'une activité cérébrale similaire à l'éveil. Cette découverte fortuite permit à M. Jouvet d'entrouvrir une porte vers un domaine entièrement nouveau des Neurosciences fondamentales, par laquelle se sont engouffrés ses élèves et de nombreuses équipes internationales, avec comme objectifs le décryptage du réseau neuronal responsable du SP et de sa régulation. Michel Jouvet a, en particulier, développé la célèbre théorie monoaminergique de la régulation des états de vigilance et découvrit les propriétés éveillantes du Modafinil qui reste le plus efficace pour traiter la narcolepsie, une pathologie du sommeil très invalidante. Auteur de très nombreuses publications internationalement reconnues, invité dans les plus prestigieux congrès de biologie et de sciences humaines, M. Jouvet a incontestablement et profondément marqué la recherche française et mondiale.

C'est pourquoi, la dernière génération de chercheurs formés à son école a organisé, pour lui exprimer sa reconnaissance, un congrès international réunissant tous les leaders du domaine. Cette réunion, dont le titre volontairement polémique était "The paradox of sleep: an unfinished story", s'est déroulée à l'école du Service de Santé des Armées de Lyon (3-4 septembre 2003). Comme la renommée internationale de

M. Jouvet le laissait présager, ce fut un succès tant sur le plan scientifique par la qualité des présentations et des participants (300, 27 pays) qu'émotionnel avec la présence de ses anciens collaborateurs, amis et "ennemis" d'antan !

Grâce aux 37 intervenants, nous avons revécu les grandes étapes scientifiques de la carrière de M. Jouvet et découvert les dernières avancées dans ce domaine. Ainsi, P. Maquet (Belgique) et A. Hobson (USA) ont présenté des arguments fonctionnels décisifs chez l'Homme en faveur d'un rôle des sommeils dans l'apprentissage⁽¹⁾. E. Mignot (USA) et G. Tononi (USA) ont démontré l'existence d'un état de sommeil chez le poisson zèbre et la drosophile ouvrant ainsi la porte à la recherche par mutagenèse de "gènes du sommeil"⁽²⁾. Enfin, des présentations, en particulier de chercheurs lyonnais, ont montré que des neurones GABAergiques de l'aire préoptique latérale et de la formation réticulée mésencéphalique et pontique sont partie prenante du réseau neuronal complexe contrôlant la genèse des sommeils lent et paradoxal. Par ailleurs, l'implication de neuropeptides dans le sommeil, suspectée par Michel Jouvet dès les années 1980, se trouve aujourd'hui renforcée par la démonstration que 2 populations distinctes de neurones hypothalamiques contenant les hypocretines et la MCH jouent un rôle antagoniste dans la régulation du cycle veille-sommeil⁽³⁾.

Pierre-Hervé Luppi
luppi@sommeil.univ-lyon1.fr

Patrice Fort
fort@sommeil.univ-lyon1.fr

⁽¹⁾ Stickgold et al., Nature 425, 616-620 (2003) ;

⁽²⁾ Shaw et al., Nature 417, 287-291 (2003) ;

⁽³⁾ Verret et al., BMC Neuroscience, 4, 19 (2003).



www.neurosciences.asso.fr

**La prochaine édition
de la Semaine
du Cerveau
aura lieu du
15 au 21 mars 2004**

Le programme de chaque ville sera disponible sur le serveur de la Société dans le courant du mois de février 2004

Si des membres de la Société souhaitent organiser une action dans leur région ou intervenir dans une action déjà existante, ils peuvent contacter :

Marie-Thérèse Bluet-Pajot
bluetmt@broca.inserm.fr

Novembre 2003

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

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

► **Téléphone: 05 57 57 37 40**

► **Télécopie: 05 57 57 37 50**

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

► **Internet: www.neurosciences.asso.fr**

Directeur *Thierry Galli*

de la publication INSERM U.536-ACI-JC 5254

Rédacteur en Chef Institut du Fer-à-Moulin
17 rue du Fer-à-Moulin
75005 Paris

► **Télécopie** : 01 45 87 61 59

► **Messagerie** :

thierry.galli@fer-a-moulin.inserm.fr

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

Concept maquette *Mazarine communication*

Impression *Univ. Victor Segalen Bordeaux 2*

**Comité
de rédaction** *D. Bagnard (Strasbourg),
J. Brocard (Grenoble),*

L. Buée (Lille),

B. Chamak (Paris),

F. Coussen (Bordeaux),

P. Damier (Nantes),

P. Derkinderen (Nantes),

A. Didier (Lyon),

B. Dubois (Paris),

T. Jay (Orsay),

P. Mollard (Montpellier),

L. Prézeau (Montpellier),

P. Taubenblatt (Gif sur Yvette),

J. Trouslard (Strasbourg),

L. Venance (Paris).

**Ont participé
à ce numéro** *M. Albrieux, D. Aunis, P. Ascher,
M.-J. Freund-Mercier, J.-A. Girault,
M.-H. Metz-Boutigue, J.-C. Poncer,
R. Schlichter.*

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:

*Neurone d'hippocampe en culture primaire
(marquages de l'appareil de Golgi, des endosomes
et des vésicules synaptiques, par R. Rudge et T. Galli, INSERM U.536)*