

# Sommaire

Clubs scientifiques	p. 2
Éditorial	p. 3
Tribune libre	p. 4
• La neuropsychopharmacologie française	
• Pour un grand programme pérenne de financement des neurosciences en France	
Neurosciences et Pathologie	p. 11
Stimulation cérébrale profonde	
Histoire d'une découverte	p. 16
• Les vertus thérapeutiques de la stimulation électrique à haute fréquence	
Dossier	p. 19
Anxiété	
Prix de thèse	p. 24
Compte rendu colloque	p. 25
Colloque biennal	p. 27
7 <sup>e</sup> Colloque de la Société - Lille 2005	

Pour vos interrogations sur des sujets précis,  
les **Clubs de la Société** sont là pour vous aider  
N'hésitez pas à contacter les responsables.

- **Club attention et performances**  
contact : *Farid El Massioui*, CNRS URA 640, LENA, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13.  
Téléphone : 01 42 16 11 67. Télécopie : 01 44 24 39 54.  
Mèl : lenafem@ext.jussieu.fr
- **Club de la barrière hémato-encéphalique**  
contacts : *François Lasbennes*, Lab. de Neurophysiologie Cellulaire et Intégrée, Univ. Louis Pasteur, I.P.C.B., 21, rue René Descartes, 67084 Strasbourg cedex.  
Téléphone : 03 90 24 14 57. Télécopie : 03 88 61 33 47  
Mèl : lasbenne@neurochem.u-strasbg.fr  
<http://membres.lycos.fr/clubbhe>  
  
*Françoise Roux*, Unité de Neuro-Pharmaco-Nutrition, INSERM U.26 Hôpital Fernand Widal, 200 Rue du Faubourg Saint-Denis 75 475 Paris cedex 10. Téléphone : 01 45 86 79 43.  
Mèl : francoise.roux@fwidal.inserm.fr
- **Club des cellules gliales**  
contact : *Michel Mallat*, INSERM U.495, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris.  
Téléphone : 01 42 16 21 52 - Télécopie : 01 45 84 80 08.  
Mèl : michel.mallat@infobiogen.fr
- **Club du cortex préfrontal**  
contact : *Pascale Gisquet-Verrier*, CNRS UMR 8620, Neurobiol. de l'apprentissage de la mémoire et communication. Université de Paris Sud - Bât 446, 91405 Orsay cedex. Téléphone : 01 69 15 49 79  
Télécopie : 01 69 15 77 26 - Mèl : pascale.gisquet@ibaic.u-psud.fr
- **Club Épilepsie**  
contact : *Antoine Depaulis*, JE 2413, Contrôle des réseaux synchrones épileptiques - Univ. Joseph Fourier - UFR Biologie - Bât. B, 2280 Rue de la Piscine, 38400 Saint Martin d'Hère.  
Téléphone : 04 76 63 54 14 - Télécopie : 04 76 63 54 15.  
Mèl : antoine.depaulis@ujf-grenoble.fr
- **Club exocytose-endocytose**  
Président : *François Darchen*, CNRS UPR 1929, IBPC, 13, rue Pierre et Marie Curie, 75005 Paris.  
Téléphone : 01 58 41 50 85. Télécopie : 01 58 41 50 23.  
Mèl : Francois.Darchen@ibpc.fr - <http://exoendo.u-strasbg.fr>  
  
Secrétaire : *Agnès Hémar*, CNRS UMR 5091, Institut François Magendie, rue Camille Saint Saëns, 33077 Bordeaux cedex.  
Téléphone : 05 57 57 40 89. Télécopie : 05 57 57 40 82.  
Mèl : ahemar@pcs.u-bordeaux2.fr
- **Club ganglions de la base**  
Président : *André Nieoullon*, CNRS UMR 6186 - IC2N, Interactions cellulaires, neurodégénérescence et neuroplasticité, 31 Chemin Joseph Aiguier, 13402 Marseille cedex 20. Téléphone : 04 91 16 41 28.  
Télécopie : 04 91 77 50 83. Mèl : nieoullon@lncf.cnrs-mrs.fr
- **Club locomotion et motricité rythmique**  
contact : *Sabine Renous*, CNRS FRE 2696 - Adaptations et Évolution des Systèmes Ostéomusculaires. USM 302, Dépt. EGB, Muséum National d'Histoire Naturelle, Anatomie comparée. 55 Rue Buffon, 75005 Paris. Téléphone : 01 40 79 33 09. Mèl : renous@mnhn.fr
- **Club mémoire & apprentissage**  
contact : *Jean-Marc Edeline*, CNRS UMR 8620, Neurobiol. de l'apprentissage de la mémoire et de la communication, Univ. Paris-Sud, Bât. 446, 91405 Orsay cedex. Téléphone : 01 69 15 49 72.  
Télécopie : 01 69 15 77 26. Mèl : jean-marc.edeline@ibaic.u-psud.fr
- **Club du motoneurone**  
contact : *Gérard Hilaire*, GERM, Groupe d'Étude des Réseaux Moteurs, 280 Boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille.  
Téléphone : 04 91 75 75 09 - Télécopie : 04 91 26 20 38.  
Mèl : hilaire@marseille.inserm.fr
- **Club de neurobiologie des invertébrés**  
contact : *Serge Birman*, Laboratoire de génétique et physiologie du développement, IBDM, Campus scientifique de Luminy, Case 907, 13288 Marseille cedex 9. Téléphone : 04 91 26 96 06.  
Télécopie : 04 91 82 06 82. Mèl : birman@ibdm.univ-mrs.fr
- **Club de Neuro-Immuno-Modulation**  
contact : *France Haour*, INSERM U.339, Univ. Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12.  
Téléphone : 01 49 28 46 88. Télécopie : 01 43 40 82 70.  
Mèl : fhaour@st-antoine.inserm.fr
- **Club de psychophysiologie cognitive et activités cérébrales**  
contact : *Bernard Renault*, CNRS UPR 640, LENA, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, bd de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13.  
Téléphone : 01 42 16 11 70. Télécopie : 01 45 86 25 37.  
Mèl : bernard.renault@chups.jussieu.fr
- **Club système nerveux végétatif**  
contact : *André Jean*, CNRS UMR 6153 - INRA I147 Physiologie neurovégétative (PNV), Faculté Saint Jérôme - Univ. Aix Marseille III, Av. Escadrille Normandie-Niemen-Case 351, 13397 Marseille cedex?  
Téléphone : 04 91 28 81 98. Télécopie : 04 91 28 88 85.  
Mèl : andre.jean@univ.u-3mrs.fr

# Éditorial

par Luc Buée

<http://recherche-en-danger.apinc.org/>  
[http://www.inserm.fr/objectifs\\_inserm.pdf](http://www.inserm.fr/objectifs_inserm.pdf)  
<http://www.cnrs.fr/cw/fr/accu/ProjetPourLeCNRS.pdf>  
<http://www.pasteur.fr/pasteur/dunerf.html>



Un nouveau numéro de la *Lettre des Neurosciences* qui garde la même politique éditoriale et le même comité de rédaction mais change de Rédacteur en Chef. Thierry Galli est appelé à d'autres responsabilités, mais il reste cependant membre du Comité éditorial où il continuera à nous faire bouger. Ce numéro sort au moment où des États Généraux de la Recherche sont en préparation. À l'heure de la rédaction de cet éditorial, le collectif "Sauvons La Recherche" (SLR) a obtenu gain de cause sur le problème des postes CDD qui seront reconvertis en CDI. Cependant, au-delà de cet aspect particulier, le collectif a permis de lancer une réelle discussion sur l'Avenir de la Recherche. Les comités de réflexion et les propositions fleurissent. Par exemple, on distingue maintenant les comités locaux du collectif SLR et le Comité national d'initiative et de propositions pour la Recherche scientifique qui regroupera, à l'initiative des Professeurs Beaulieu et Brézin, les réflexions au niveau national.

Au niveau des propositions, nous pouvons citer, outre le texte de Jean-Antoine Girault et Jean-Marie Danion, que vous trouverez dans ce numéro, le texte "Missions, Réalisation et Propositions d'évolution" de Christian Bréchet, DG de l'INSERM, le Projet pour le CNRS et "Du Nerf !", un texte regroupant les idées et réflexions de quatre scientifiques de renom, les prix Nobel François Jacob et Jean-Marie Lehn ainsi que Pierre-Louis Lions et Philippe Kourilsky. Cette réflexion s'inscrit dans la réforme LMD (Licence/Master/Doctorat) des universités que nous évoquions dans le numéro précédent de la *Lettre* et pose le problème des statuts Chercheurs et Enseignants-Chercheurs. La recherche publique mais aussi la recherche privée sont en danger : où seront les grands centres de Recherche et Développement de l'industrie pharmaceutique en Europe après les regroupements attendus entre Aventis Pharma et Sanofi-Synthélabo ?

Comment évoluer et favoriser une recherche de qualité ? Quelle évaluation allons-nous choisir ?

Allons-nous accepter une hégémonie des hauts fonctionnaires ou allons-nous prendre notre Avenir en main ? La loi d'orientation et de programmation de la Recherche est prévue à l'automne prochain. Nous devons en être des partenaires incontournables en formulant des propositions réalistes mais ambitieuses et novatrices.

La *Lettre des Neurosciences* a donc choisi d'aborder des thèmes d'actualité. Tout d'abord, avec le dossier sur l'Anxiété, un sentiment actuellement bien ressenti dans la communauté scientifique en général. Ensuite, avec ce "Brain Storming" sur l'Avenir de la Recherche, nous avons voulu remuer un peu plus que nos méninges et nous avons contacté quelques experts de la stimulation cérébrale profonde pour la section *Neurosciences et Pathologies*. Vous comprendrez mieux cette nouvelle approche de la stimulation à haute fréquence et ses applications dans la psychiatrie et l'épilepsie. Vous pourrez également découvrir la naissance de la stimulation cérébrale profonde dans *Histoire d'une Découverte* avec le Professeur Alim-Louis Benabid.

Enfin, nous avons fait le pari d'ouvrir une *Tribune libre* plus importante où chacun peut s'exprimer. Le Professeur Jean Rossier nous fait l'éloge du passé glorieux de la Neuropsychopharmacologie française et s'inquiète de son avenir. Jean-Antoine Girault et Jean-Marie Danion abordent le problème crucial du financement de la recherche, en particulier dans le domaine des Neurosciences.

La *Société des Neurosciences* et la *Lettre des Neurosciences* sont un moyen de faire passer vos messages à la communauté scientifique et à nos concitoyens ainsi qu'à nos organismes de tutelle et aux hommes politiques : un message de personnes responsables capables de se prendre en main, un message d'Avenir avec la vision d'une politique de recherche à long terme et un message plein d'espoir pour le futur. ■

buee@lille.inserm.fr

# Tribune libre

*Une rubrique accessible à tous, où vous avez envie de vous exprimer. Les opinions exprimées ici ne reflètent que l'opinion de leurs auteurs et ne sauraient en rien engager la responsabilité de la Société des Neurosciences.*

## La neuropsychopharmacologie française : un passé glorieux, un présent inquiétant, un avenir entre les mains de ceux qui nous gouvernent

Jean Rossier (ESPCI-CNRS UMR 7637, Paris, [jean.rossier@espci.fr](mailto:jean.rossier@espci.fr))

Au moment où une certaine désillusion frappe la recherche française, il faut rappeler avec force que souvent la science pratiquée dans notre pays a été pionnière. Regardons derrière nous, le passé de la science française est prestigieux. Il l'est particulièrement en neuropsychopharmacologie, une discipline née en France avec l'introduction du premier neuroleptiques en 1952. Aujourd'hui avec la tenue du 24<sup>e</sup> congrès du CINP (Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum) à Paris du 20 au 24 juin 2004, les lecteurs de la *Lettre des Neurosciences* pourront lire le bilan impressionnant des découvertes majeures faites en France en neuropsychopharmacologie. Il nous faut affirmer avec force que la décadence de la science française n'est pas inéluctable et qu'il suffirait de peu, une simple augmentation du budget de la recherche, pour que tous reprennent confiance.

Pour cette brève histoire de la neuropsychopharmacologie, commençons par Vauquelin, un savant du début du 19<sup>e</sup> siècle. Il a donné son nom à une rue du 5<sup>e</sup> arrondissement que beaucoup connaissent car dans cette rue au 10, se trouve une institution prestigieuse de la Montagne Sainte Geneviève, l'ESPCI pour École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la Ville de Paris. Vauquelin, avant d'être un nom de rue, a été un chimiste célèbre qui le premier étudia la chimie de la matière cérébrale et isola la nicotine du tabac.

Plus récemment en décembre 1950, Charpentier, un chimiste de Rhône-Poulenc sous la direction de P. Koetschet et P. Viaud, synthétisait la chlorpromazine. Suite aux premières observations cliniques d'Henry Laborit, c'est grâce à J. Delay et P. Deniker que ce produit psychotrope sera le premier médicament neuroleptique utilisé dès 1952 sous le nom de Largactil. La chlorpromazine transforme alors le traitement des maladies mentales. Avant l'invention de ce médicament, la psychiatrie n'avait aucun arsenal thérapeutique.

La société enfermait ses patients souffrant de schizophrénie dans des maisons appelées "Maisons d'Aliénés". Soudain, grâce à la synthèse chimique d'un composé original, les hôpitaux psychiatriques ont peu à peu abandonné la camisole de force et les chambres capitonnées destinées aux grands agités. Le nombre de lits des hôpitaux psychiatriques a rapidement fondu et les malades ont pu être traités en ambulatoire. Sans avoir complètement guéri les malades mentaux, l'invention de la chlorpromazine a changé l'exercice de la psychiatrie. Il s'agit certainement de la découverte thérapeutique la plus importante de toute l'histoire de la neuropsychopharmacologie. Pour donner la mesure de cette découverte on peut la comparer à celle de la pénicilline en antibiothérapie.

Dès la fin des années 60, les laboratoires Delagrangé, en développant les dérivés des benzamides, découvrent le sulpiride qui deviendra le premier neuroleptique "atypique" (antipsychotique dénué d'effets secondaires extrapyramidaux) utilisé en neuropsychopharmacologie. Le sulpiride sera suivi de l'amisulpride actuellement commercialisé par Sanofi-Synthélabo sous le nom de Solian.

Après la découverte de la chlorpromazine, les chimistes de Rhône-Poulenc se sont aussi distingués dans deux autres domaines : le développement du riluzole et la synthèse des cyclopyrrolones. Le riluzole commercialisé sous le nom de Rilutek, est actuellement le seul traitement qui permet de retarder l'évolution d'une maladie neurodégénérative de la moelle épinière : la sclérose latérale amyotrophique. Les cyclopyrrolones synthétisées par le groupe de C. Cotrel ont une toute autre cible, ils modulent l'activité du récepteur ionotropique inhibiteur GABA. Une de ces molécules, la zopiclone, est commercialisée comme inducteur de sommeil sous le nom d'Imovane. L'isomère actif de ce produit, l'eszopiclone vient d'obtenir en février 2004 une "approvable letter" de la FDA, ce qui laisse penser que ce produit sera bientôt proposé aux USA. Un autre inducteur de sommeil agissant par l'intermédiaire d'un sous type BZ1 du récepteur GABA, le zolpidem, a été synthétisé par les chimistes de Synthélabo. Ce médicament, connu sous le nom de Stilnox en France (Ambien aux États-Unis), est distribué dans le monde entier et est maintenant l'un des produits majeurs de Sanofi-Synthélabo. La pharmacologie du traitement des troubles du sommeil est une spécificité

française connue internationalement grâce à l'école lyonnaise du professeur Michel Jouvet. Ce dernier a collaboré avec les laboratoires Lafon lors du développement avec l'armée française du Modafinil, une molécule éveillante dépourvue d'effets secondaires amphétaminiques. Le Modafinil est devenu le traitement de choix des narcolepsies. Avec la reprise des laboratoires Lafon par la firme américaine Cephalon, le succès de ce médicament est maintenant mondial.

Sanofi-Synthélabo met beaucoup d'espoir dans le rimonabant, un antagoniste du récepteur cannabinoïde CBI. Ce médicament est en fin de phase III et pourrait être mis sur le marché en 2006 avec, comme indication, le traitement de l'obésité et du tabagisme et des facteurs de risques cardiovasculaires associés à ces pathologies. Les analystes financiers pensent que le Rimonabant deviendra rapidement un blockbuster (médicament dont les ventes dépassent le milliard de dollars).

La recherche académique dans le domaine du médicament du système nerveux central a également été productive avec, dans les années 60, la découverte par les pharmaciens Carraz et Boucherle de Grenoble des propriétés anticonvulsivantes de l'acide dipropylacétique. Cette découverte était tout à fait inattendue ; Eymard, chimiste des laboratoires Berthier, avait fourni l'acide dipropylacétique comme excipient pour solubiliser un autre composé. L'acide dipropylacétique a ensuite été étudié par le groupe du professeur Paul Mandel à Strasbourg et commercialisé sous le nom de Dépakine. Cette molécule très simple est devenue le traitement de première intention du Petit Mal, une forme d'épilepsie fréquente chez l'enfant. La recherche académique a plus récemment permis la mise sur le marché du thiorphan, un inhibiteur de l'enképhalinase, l'une des deux enzymes qui dégradent les enképhalines. Ce médicament, issu de l'association fructueuse de deux professeurs de la faculté de pharmacie de Paris, les professeurs Bernard Roques et Jean Charles Schwartz, est utilisé pour le traitement symptomatique des syndromes diarrhéiques. Pour obtenir de nouveaux analgésiques, le laboratoire de Bernard Roques a ensuite introduit le concept d'inhibiteurs capables de bloquer deux enzymes, concept largement repris depuis par la recherche pharmaceutique dans le domaine cardiovasculaire.

La recherche académique a surtout permis le développement de nouveaux concepts en neuropsychopharmacologie. La pharmacologie moléculaire est une discipline qui a pris son envol dans les années 70 avec les travaux du professeur Jean-Pierre Changeux de l'Institut Pasteur. Ce laboratoire phare a été pionnier dans la caractérisation des récepteurs nicotiques de la jonction neuro-

musculaire et du système nerveux central. À la même époque, le groupe du Professeur Jacques Glowinski découvrait avec Anne-Marie Thierry l'importance de l'innervation dopaminergique du cortex préfrontal. Ensuite, le groupe du Professeur Jean-Charles Schwartz avec Pierre Sokoloff était le premier au monde à proposer que les récepteurs dopaminergiques existaient sous plusieurs formes, ce qui a été démontré avec l'identification des cinq récepteurs D1 à D5. Ce même groupe a développé avec Camille Wermuth de Strasbourg et la société Bioprojet un agoniste partiel du récepteur D3, le BP897 qui est en phase II avec, comme indication, les sevrages alcoolique et tabagique, la schizophrénie et la maladie de Parkinson.

Dans le domaine des récepteurs couplés aux protéines G, il faut souligner l'importance des découvertes du laboratoire de Joël Bockaert à Montpellier. Son groupe a été le premier au monde à montrer l'existence des récepteurs métabotropiques du glutamate. Plusieurs de ces récepteurs sont des cibles intéressantes pour de nouveaux anxiolytiques et aussi pour des molécules favorisant les performances cognitives. Dans ce cadre, il faut aussi mentionner nos travaux faits en 1985 à Gif-sur-Yvette sur les bêta-carbolines quand, avec Georges Chapouthier, nous avons montré que ces agonistes inverses du récepteur ionotropique GABA favorisent les performances d'animaux dans des tâches d'apprentissage et de mémoire. L'utilisation de ce type de molécules pour pallier les déficits cognitifs associés aux maladies dégénératives du système nerveux central a été testée par plusieurs firmes pharmaceutiques. Ces travaux cliniques, toujours en phase II, n'ont pas encore débouché sur un médicament mais il ne fait pas de doute que la découverte d'une molécule non toxique qui permettrait de restituer les performances intellectuelles de patients affligés d'une maladie d'Alzheimer ou d'une autre maladie neurodégénérative, serait accueillie avec un intérêt mondial. Dans le cadre de ces maladies, une des pistes de recherche est centrée sur la découverte de médicaments copies chimiques des facteurs neurotrophiques, peptides et petites protéines qui contrôlent le développement du système nerveux central. L'entreprise de biotech "Trophos" créée à Marseille par Christopher Henderson, Michel Delaage et Antoine Béret, développe un programme de recherche dans ce domaine.

Pour finir ce panorama des succès de la recherche française, il faut aussi citer le groupe du professeur Michel Lazdunski à Sophia Antipolis qui s'est illustré dans la pharmacologie des canaux ioniques qui sont la cible, entre autres, des antihypertenseurs (bloqueurs calciques), des sulfonylurées antidiabétiques, des antiépileptiques,

## La neuropsychopharmacologie française... (suite)

des antiarythmiques, des anesthésiques volatils et des anesthésiques locaux. Il faut aussi mentionner toute l'école de neuroendocrinologie expérimentale française qui a contribué largement à la caractérisation des nombreux peptides cérébraux et de leurs récepteurs. Dans ce domaine, plusieurs laboratoires français ont une réputation internationale. Il ne faut pas oublier que le prix Nobel 1977 de physiologie et médecine a été attribué pour la découverte des peptides cérébraux à un médecin français, le professeur Roger Guillemin, avec qui j'ai travaillé de 1976 à 1978.



Patrice Venault, Georges Chapouthier, Jean Rossier et Robert Dodd  
à l'époque des premières expériences sur les beta-carbolines

Je termine cet historique en mentionnant les travaux du Professeur Guillemin, car ils illustrent bien cette fuite des cerveaux formés en France au profit de pays dont les dirigeants politiques ne se contentent pas d'afficher dans leurs discours l'importance qu'ils donnent à la recherche mais qui la soutiennent financièrement. Le marasme actuel de la recherche française pourrait disparaître du jour au lendemain, si le gouvernement français décidait d'augmenter chaque année d'un milliard d'Euros durant cinq ans le budget de recherche civile qui passerait ainsi de 8,5 milliards à 13,5. Cette augmentation qui ferait frémir nos argentiers de Bercy a été faite récemment aux USA qui, en cinq ans, ont doublé le soutien public à la recherche bio-médicale. Il est surprenant de voir que les hommes politiques décident du jour au lendemain de consacrer 1,5 milliards d'Euros au soutien de l'hôtellerie et de la restauration et préfèrent laisser dépérir la recherche française, qui, comme je viens de le décrire, a un passé glorieux ! ■

**Pour un grand programme pérenne de financement des Neurosciences en France**  
*Jean-Antoine Girault (INSERM U.536, Paris, girault@ifm.inserm.fr) et Jean-Marie Danion (INSERM U.405, Strasbourg, jean-marie.danion@chru-strasbourg.fr)*

La recherche française traverse actuellement une période de difficultés, de perturbations et d'incertitudes sans précédent. Cette période est porteuse de beaucoup d'inquiétudes, mais aussi d'espoir. Beaucoup de chercheurs sont conscients de la double nécessité d'une augmentation importante des crédits et de réformes sérieuses. Il faut aussi que les chercheurs français reçoivent la considération qu'ils méritent. Il y a trop de discours négatifs, dépréciateurs, voire calomnieux, tenus par les politiques, les médias... et parfois par les chercheurs eux-mêmes. Disons-le avec fierté : malgré des financements souvent limités et des structures rigides, beaucoup d'équipes françaises font des travaux innovants et de très grande qualité au plus haut niveau international. Cela n'empêche pas que notre système n'est plus adapté, qu'il y a des problèmes sérieux et que ceux-ci doivent être résolus sans hypocrisie et sans parti pris idéologique. Mais tout ceci n'est pas notre propos. Cette entrée en matière n'a pour but que d'insister sur le fait que dans cette période de discussions, d'interrogations et de réformes annoncées, il est important qu'une réflexion ait lieu au sein de la communauté des Neurosciences, et singulièrement de la Société Française des Neurosciences qui en est la plus large représentation. Des propositions claires doivent être faites aux décideurs et aux politiques. Si les "neuroscientifiques" ne s'expriment pas de manière cohérente, d'autres le feront à leur place et pas toujours en connaissance de cause... Il faut à la recherche en Neurosciences de vraies perspectives d'avenir, des structures fonctionnelles et des moyens suffisants. Nous voudrions suggérer quelques pistes de réflexion sur ce dernier point en mettant en avant l'intérêt d'un programme national de recherche en Neurosciences.

**Le champ des Neurosciences.** Une première question concerne la définition du champ des Neurosciences au sein des Sciences de la Vie et de la Santé. Cette question est plus complexe qu'il n'y paraît puisque les Neurosciences couvrent un domaine immense et très varié. Les recherches sur le système nerveux s'étendent de la génétique et de la biologie moléculaire et cellulaire jusqu'aux études de l'activité cérébrale et de la cognition chez l'homme. Les approches utilisées incluent des

méthodes très diverses qui vont de la biophysique à l'étude du comportement animal ou humain. Des interfaces cruciales existent aussi avec les mathématiques, l'informatique, la robotique, la physique, la chimie, les sciences sociales et la philosophie. Les relations des Neurosciences expérimentales avec les Neurosciences médicales, la Neurologie et la Psychiatrie, sont (ou en tout cas, devraient être...) faites d'interactions étroites et d'échanges réciproques à tous les niveaux. Il est d'ailleurs remarquable à cet égard que les progrès récents des Neurosciences et de la compréhension du cerveau normal et de sa pathologie tendent à faire disparaître les frontières traditionnelles entre Neurologie et Psychiatrie. De nombreux aspects de l'étude des organes des sens et de leurs maladies font aussi partie des Neurosciences. L'enjeu des Neurosciences est d'établir un continuum de connaissances entre ces différents domaines. D'un point de vue "vertical", les propriétés de chaque niveau de complexité doivent être définies en tenant compte, d'une part, des propriétés des constituants des niveaux plus simples et, d'autre part, des règles d'interaction de ces constituants susceptibles de faire émerger de leur combinaison des propriétés nouvelles. Cette conception est particulièrement importante pour les Neurosciences médicales, puisque ce sont souvent des perturbations aux niveaux les plus élémentaires (mutation d'un gène, toxicité d'une protéine anormale, action d'une drogue sur un récepteur, destruction de quelques neurones...) qui affectent les propriétés fonctionnelles de l'ensemble.

Évidemment, la multiplicité des approches inhérentes aux Neurosciences ne va pas sans poser quelques problèmes dans la pratique, rendant les communications parfois difficiles entre les différentes spécialités. Cette tendance est d'ailleurs récurrente au sein de la discipline et évolue de manière cyclique. Les adeptes des approches "sèches" (électrophysiologistes) et "humides" (neurochimistes) avaient de sérieuses difficultés à communiquer entre eux jusqu'à ce que la combinaison du patch clamp et du génie génétique réconcilie les deux en leur faisant faire ensemble un bond en avant spectaculaire. Ce sont alors les praticiens des approches "intégrées" qui se sont sentis délaissés du fait des progrès rapides des approches "moléculaires et cellulaires" à la fin du XX<sup>e</sup> siècle. On assiste actuellement à un renversement de tendance, d'autant que la production et l'étude de souris mutantes rend le dialogue possible et nécessaire entre ces diverses approches. Parallèlement les progrès majeurs de l'imagerie cérébrale rapprochent les sciences cognitives de l'anatomie et de l'étude de l'activité et du métabolisme du tissu nerveux. Cette dialectique faite de rapprochements et de séparations, de complexification et de simplification, et aussi, il faut le reconnaître, d'effets de mode, représen-

te le mode normal d'évolution de la science, et témoigne de sa vitalité. Toutefois, cela ne se passe pas sans grincements de dents, lorsqu'un domaine avance plus vite que d'autres et que ceux qui s'en sentent exclus à un moment donné ont l'impression d'être oubliés, notamment financièrement. L'histoire des sciences prouve que les approches vraiment importantes ne restent pas longtemps silencieuses, et qu'elles reprennent le devant de la scène lorsqu'elles sont capables d'innover tout en intégrant réellement les progrès récents des autres domaines. L'ensemble de ces considérations plaide pour une conception large des Neurosciences, permettant les échanges et l'interfécondation entre les différents niveaux d'étude et les différentes approches méthodologiques, entre la recherche expérimentale et la recherche clinique. Pour répondre aux défis qui leur font face, les Neurosciences ont besoin d'améliorer les communications entre toutes leurs composantes et, pour cela, de s'identifier comme un domaine de recherche unique ayant une reconnaissance en tant que tel. Dans le reste de ce texte, le mot Neurosciences est ainsi utilisé dans son sens le plus large, incluant toutes les études scientifiques du système nerveux normal dans les diverses espèces animales, et de ses maladies.

**Place des Neurosciences dans la recherche en Biologie et en Santé.** L'importance des Neurosciences pour la société et pour la science en général est souvent sous-estimée, par le grand public comme par les scientifiques. L'aspect principal pour la société, en tout cas celui qui parle le plus à nos concitoyens et à ses représentants, concerne la santé humaine. Les études récentes montrent que dans les pays européens les plus développés comme la France, plus du tiers du coût global des maladies en termes de nombre d'années de vie perdues ou vécues avec un handicap est imputable directement ou indirectement à des problèmes relevant des Neurosciences (maladies neurologiques ou psychiatriques, addictions, et séquelles de lésions du système nerveux...). Il est intéressant de comparer ces données à la fraction des dépenses de recherche biomédicale consacrée aux Neurosciences, qu'on peut estimer en France à environ 20 % du total. Même si une telle arithmétique est un peu simpliste, il est clair que notre pays a tout intérêt à développer davantage ses efforts de recherche consacrés aux Neurosciences. Bien évidemment, ceci ne devrait pas se faire au détriment des autres disciplines, mais plutôt par une croissance relative encore plus rapide. D'autre part, le développement de l'informatique, des sciences de la communication, de la réalité virtuelle, de la robotique font naître des besoins nouveaux aussi bien pour les industries de haute technologie que pour la société qui a

## Pour un grand programme pérenne de financement... (suite)

besoin de comprendre et de maîtriser les interactions entre la machine et l'homme, en particulier son cerveau. Les Neurosciences ont clairement un rôle central à jouer dans ces développements grâce auxquels les projets les plus fous sont en train de passer de la fiction à la réalité. C'est certainement dans le domaine des Neurosciences qu'il reste le plus de mystères à éclaircir et de grandes découvertes à faire. Comprendre le cerveau reste un grand défi scientifique particulièrement exaltant. Il n'est pas besoin d'être un grand prophète pour prédire que les Neurosciences seront une (la ?) discipline scientifique reine du XXI<sup>e</sup> siècle.

**Intérêt d'un Programme national de recherche en Neurosciences.** Dans le contexte des réformes de l'organisation de la recherche en France qui verront peut-être le jour dans un avenir proche, il est crucial que les Neurosciences se voient attribuer la place qui leur revient. Il est très vraisemblable (en tout cas, on peut l'espérer) qu'à plus ou moins long terme le système français se rapprochera des normes internationales et comprendra, d'une part, des structures de recherche locales, basées notamment sur les universités et les hôpitaux universitaires, et, d'autre part, de véritables agences de moyens nationaux. Nous ne pouvons bien sûr pas savoir si les solutions retenues seront celles d'une fusion des différents EPST s'intéressant aux sciences de la vie et de la santé ou si les séparations persisteront et qu'une agence inter-organismes verra le jour comme cela a été proposé récemment. Nous ne pouvons pas non plus savoir à quel rythme les universités acquerront l'autonomie et la qualité qui devraient être la leur au plan international, et prendront la place qui leur revient dans le paysage de la recherche et de l'enseignement supérieur. Ces questions sont bien sûr essentielles mais elles dépassent largement le cadre de réflexions sur les Neurosciences. Quelles que soient les évolutions générales de la recherche, il est important que les Neurosciences puissent être reconnues et identifiées au niveau qui doit être le leur.

Si le paysage reste très morcelé, tel qu'il l'est actuellement avec des EPST, des tutelles et des agences de financement multiples, il est essentiel que ces acteurs divers se coordonnent au sein d'une action commune dans le domaine des Neurosciences (peu importe qu'une telle action prenne le nom de "programme", "d'institut sans murs", ou autre, au gré des modes hexagonales...). Si au contraire, un organisme ou une agence de moyens nationale unique voit le jour dans le domaine des sciences de la vie et de la santé (par exemple, par fusion du CNRS-SdV et de l'INSERM), le Programme en Neurosciences devrait correspondre à une division ou un département majeur d'un tel organisme ou agence. Dans un cas comme

dans l'autre, un Programme de recherche en Neurosciences ne doit pas constituer une structure administrative supplémentaire dans un paysage déjà trop compliqué. Un tel Programme aurait pour but, selon la configuration générale de la recherche, soit de réunir et de coordonner des structures existantes mais morcelées, soit de constituer une composante identifiable d'une agence de moyens unique. L'important est qu'une telle entité puisse coordonner les efforts de recherche dans tous les domaines des Neurosciences. Il ne faut bien sûr pas confondre coordination et dirigisme. Nul politicien ou haut fonctionnaire ne peut deviner ou décider arbitrairement quels sont les sujets de recherche qui mèneront à de grandes découvertes ou à des retombées importantes pour la société. Par contre, il est de leur devoir d'assurer les meilleures conditions possibles à l'éclosion de telles découvertes et à la mise en œuvre de leurs applications. Pour cela, il faut mettre en place un système dans lequel les meilleurs projets, proposés par les meilleurs chercheurs, expérimentalistes ou cliniciens, sont fortement soutenus après une évaluation par leurs pairs, uniquement sur des critères de qualité scientifique. Il faut aussi que les efforts ne soient pas dispersés et que tout soit fait pour que les équipes de recherche se rassemblent dans un nombre limité de centres de recherche qui atteindront une taille et des moyens technologiques suffisants pour permettre le brassage des idées et le développement de recherches très compétitives au niveau national. Ce système doit aussi tout faire pour favoriser la communication et les échanges entre chercheurs expérimentalistes et cliniciens, et, dans les domaines où cela est utile (mais seulement dans ceux-ci...), la formation de réseaux nationaux ou internationaux.

**Pistes pour l'organisation et le fonctionnement d'un Programme national de recherche en Neurosciences.** Un tel programme de soutien pour les Neurosciences ne peut s'envisager que dans la durée. Les actions ponctuelles de courte durée ne sont absolument pas suffisantes pour permettre le développement sérieux d'un pan aussi vaste de la recherche scientifique, aux enjeux aussi importants pour le futur. Malheureusement les EPST n'ont pas actuellement les ressources suffisantes pour assurer seuls un tel soutien spécifique qui doit se traduire par des moyens supplémentaires importants. Cette nécessité de pérennité de l'action implique que le fonctionnement d'un tel programme en Neurosciences soit évalué régulièrement par des procédures internes et externes (audits) et que ses défauts éventuels puissent être corrigés rapidement. Un conseil chargé d'évaluer le fonctionnement du programme pourrait être composé d'acteurs du domaine et de la société civile (scientifiques de haut niveau, repré-

sentants des ministères concernés, des personnels, de l'industrie, des sociétés savantes, des associations de malades...). Le programme lui-même devrait être piloté par un autre conseil, purement scientifique, international, composé de chercheurs de très haut niveau, qui aurait pour mission de proposer les grandes orientations et actions. Celles-ci pourraient comprendre d'une part des actions de soutien pérennes, ayant pour but de financer les équipes de recherche sur la base de projets proposés par celles-ci dans le cadre d'appels d'offres non thématiques. Il pourrait s'y adjoindre des appels d'offres de durée limitée sur des thématiques précises pour lesquelles un effort particulier aurait été décidé par le conseil scientifique. Le choix de telles thématiques devrait bien sûr émaner d'une réflexion stratégique effectuée par des scientifiques de qualité indiscutable et non résulter de décisions hâtives et obscures de quelques-uns.

La qualité des résultats obtenus par un tel Programme de recherche en Neurosciences dépendra des critères de sélection des projets retenus et de ses capacités à les financer correctement. La sélection des projets ne peut s'envisager que sur la base d'une évaluation comparative et compétitive par des comités d'experts internationaux choisis uniquement pour leurs compétences scientifiques. La sélection doit être transparente, et les rapports critiques communiqués aux candidats heureux ou malheureux, comme cela est la règle dans d'autres pays. Ce "retour" de l'évaluation doit donner aux demandeurs la capacité de rectifier le tir et le cas échéant d'améliorer leurs propositions lors de candidatures ultérieures.

**Actions prioritaires d'un Programme national de recherche en Neurosciences.** Il est clair que la recherche en Neurosciences, comme dans la plupart des autres domaines des sciences du vivant, est surtout le fait d'équipes de taille restreinte (disons 3 à 10 personnes en moyenne). C'est naturellement ce type d'équipe qui devrait bénéficier du soutien du programme de Neurosciences sous la forme de projets de recherche de 3 à 5 ans. Pour que ce soutien soit efficace, il doit inclure des crédits de fonctionnement, du personnel non statutaire (étudiants, post-docs, techniciens) et l'équipement nécessaire pour mener à bien le projet proposé. Il pourrait s'y ajouter des compléments de salaire réellement incitatifs pour les sta-

tutaires participants (chercheurs et ITAs). L'essentiel est qu'il y ait une grande flexibilité. Ce mode de fonctionnement fait la preuve de son efficacité dans beaucoup d'autres pays. Pourquoi ne pas en faire bénéficier les scientifiques français ? Il est bien sûr possible d'imaginer différents types de financements adaptés à des équipes débutantes ou chevronnées. La majorité des projets devrait reposer sur des objectifs précis et détaillés. On peut imaginer qu'en plus de ce fonctionnement de base, un petit nombre de programmes d'excellence pourrait être attribué de façon très sélective à des chercheurs exceptionnels sur la base de leur réussite antérieure, sans qu'ils aient besoin de fournir trop de détails sur les projets envisagés. L'évaluation se ferait dans ce cas a posteriori. Une telle disposition favori-



serait la créativité des individus les plus innovants. Un programme national en Neurosciences devrait aussi soutenir d'autres types d'actions comme 1- des projets en réseau dans certains domaines particuliers où cela est réellement utile, 2- des projets spécifiques d'interface avec d'autres disciplines (physique, mathématiques, chimie, sciences humaines et sociales etc.), 3- des achats d'équipements lourds ou mi-lourds impliquant plusieurs équipes ou des centres de recherche. D'autres actions importantes, que devrait soutenir un Programme national des Neurosciences

concernent l'éducation, l'information, la communication, la formation aussi bien des spécialistes que du public. Combien coûterait un tel programme ? C'est difficile à estimer, mais on peut penser qu'un budget annuel de l'ordre de 150-200 millions d'euros permettrait à un pays comme la France d'atteindre l'objectif d'une recherche de pointe en Neurosciences, très compétitive au niveau international. Il faut souligner que ce montant n'inclurait ni les salaires des statutaires, ni les frais d'infrastructure et d'immobilier et que sa gestion devrait être pluriannuelle pour éviter les difficultés actuelles dont souffre la recherche scientifique. L'existence d'un tel programme au niveau national permettrait aux politiques ou aux médias d'identifier un interlocuteur unique ayant la capacité de répondre rapidement aux besoins d'expertise dans l'ensemble des domaines relevant des Neurosciences. Un tel programme constituerait aussi un partenaire unique bien identifié pour les relations avec d'autres pays, notamment européens, et la mise en place de programmes internationaux.

## Pour un grand programme pérenne de financement des Neurosciences en France (suite)

**Financement possible d'un Programme national de recherche en Neurosciences.** Contrairement à ce qui concerne la recherche appliquée, le soutien de la recherche fondamentale, qu'elle se fasse au laboratoire ou à l'hôpital, est avant tout du ressort de l'État. C'est le cas dans tous les pays les plus performants dans ce domaine. Il est indéniable que la recherche fondamentale est très rentable à long terme par ses retombées et ses applications technologiques ou médicales, et aussi du fait du très haut niveau de savoir-faire des chercheurs qui la font et des capacités d'enseignement et de formation qui en découlent. Bien utilisée, c'est le vivier indispensable de formation des chercheurs, techniciens, ingénieurs et médecins dont ont besoin l'industrie et l'hôpital de demain. En revanche, ces activités ne sont généralement pas rentables à court terme, ce qui est la source de bien des malentendus actuels... Pourtant c'est la mission de l'État de soutenir les activités importantes pour l'avenir du pays mais qui ne peuvent être financées autrement faute de rentabilité immédiate. Ceci ne veut pas dire qu'il ne faille pas encourager à tous les niveaux le développement d'applications et la création d'entreprises. Bien au contraire. Il ne faut simplement pas confondre les objectifs. L'État doit dégager les moyens nécessaires au soutien efficace de la recherche fondamentale. Il pourrait notamment y consacrer les revenus des sommes générées par les privatisations ou les ventes d'or, gérées sous forme de grandes fondations nationales. L'important dans ce cas sera de trouver des formules qui puissent être efficaces et durables en s'inspirant peut-être de l'Institut Médical Howard Hughes ou du Welcome Trust...

Bien entendu, divers types de soutien régional ou privé peuvent s'ajouter au soutien de l'État à un Programme de recherche en Neurosciences : industrie, collectivités locales, associations caritatives, dons de particuliers. Il ne faut toutefois pas surestimer ces possibilités de financement. De plus, il n'est pas réaliste d'imaginer que des sources privées, quelles qu'elles soient, donnent sans discernement des fonds à l'État pour assurer ce qui est en fait sa mission (en principe déjà financée par les impôts...). Pour utiliser au mieux les sources de financement complémentaires, un partenariat devrait être organisé entre elles et le Programme national de recherche en Neurosciences dans un esprit de mutuel bénéfice. Un tel Programme offrirait des capacités d'identification d'équipes performantes et d'évaluation de grande qualité en échange d'un financement de source privée. Le maintien de la lisibilité des sources privées et de leurs objectifs devrait être assuré jusqu'à leur attribution finale. Ces partenariats pourraient être ciblés sur des actions spécifiques (maladies, développements technologiques particuliers etc.).

Pour conclure. Il faut souligner la souplesse que permettrait un tel programme. La gestion pratique des fonds attribués serait assurée par les organismes dont dépendent les bénéficiaires (universités, EPSTs, centres de recherche etc.). Les orientations et les formes de soutien pourraient être rapidement ajustées pour s'adapter à l'évolution de la science. Il est clair que l'activité de certains laboratoires, centrée uniquement sur les Neurosciences, serait très fortement dépendante d'un tel programme, alors que d'autres pourraient ne bénéficier de son soutien qu'à l'occasion d'un projet de recherche orienté dans ce domaine. Toutefois il serait important qu'il n'y ait pas de relation d'affiliation rigide entre certains laboratoires et un tel Programme, de façon à maintenir toute la souplesse nécessaire à son fonctionnement dynamique. Une même équipe devrait pouvoir demander des financements aussi bien à un programme national en Neurosciences qu'à d'autres sources selon la nature de ses recherches et son évolution. Réciproquement, le Programme n'aurait aucune obligation de continuer à financer un groupe si sa thématique change ou si la qualité de ses projets diminue.

Dans la période difficile que nous traversons, de telles propositions peuvent paraître utopiques. Nous sommes pourtant convaincus qu'il est parfaitement possible de les mettre en œuvre s'il existe une volonté politique claire d'amélioration de la recherche scientifique en France. Il est important que les membres de la Société des Neurosciences y réfléchissent, qu'ils en discutent, et qu'ils fassent entendre à tous les niveaux possibles une voix unie. ■

**International Association  
for the Study of Pain**

**11<sup>th</sup> World Congress on Pain  
August 21-26, 2005  
Sydney, Austria**

**IASP Secretariat  
909 NE 43rd Street, Suite 306  
Seattle, WA 98105 USA**

**Tél : 206 547 6409 - Fax : 206 547 1703**

**Email : [iaspdesk@juno.com](mailto:iaspdesk@juno.com)**

**Internet : [www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org)**

# Stimulation cérébrale profonde

À la suite de la découverte des effets bénéfiques de la stimulation cérébrale profonde dans le traitement de la maladie de Parkinson (voir dans ce même numéro, l'histoire de cette découverte par le Dr Benabid), il apparaît de nouvelles applications potentielles de cette technique. La SCP suscite une recherche pluridisciplinaire et représente un exemple de complémentarité productive pour l'ensemble des Neurosciences.

## Stimulation cérébrale profonde et épilepsies

Colin Deransart ([colin.deransart@ujf-grenoble.fr](mailto:colin.deransart@ujf-grenoble.fr)) et Antoine Depaulis ([antoine.depaulis@ujf-grenoble.fr](mailto:antoine.depaulis@ujf-grenoble.fr))  
{JE 2413, Contrôle des réseaux synchrones épileptiques}

L'idée de traiter un cerveau épileptique par stimulation électrique, directement ou indirectement, peut quelque part paraître paradoxal. Classiquement, stimulation signifie "excitation", et l'épilepsie se caractérise précisément par une hyperexcitabilité pathologique du cortex. L'expérience acquise dans le domaine de la pathologie du mouvement nous a cependant montré qu'une "inhibition fonctionnelle" pouvait être obtenue par la stimulation à haute fréquence de diverses structures sous-corticales telles que le noyau sous-thalamique (voir dans ce numéro, Benabid AL, Histoire d'une Découverte). Dans le domaine de l'épilepsie, l'utilisation de diverses méthodes de neurostimulation n'est pas nouvelle. Dès les années 70, l'équipe de Cooper aux Etats-Unis a souligné les éventuelles potentialités thérapeutiques de la stimulation cérébelleuse ou thalamique dans l'épilepsie et a lancé l'idée d'une modulation à distance des réseaux épileptogènes corticaux.

Ces dix dernières années ont surtout vu émerger la stimulation chronique du nerf vague, mais l'actuelle méconnaissance de ses mécanismes d'action, son efficacité très relative et l'incapacité d'identifier les patients qui seraient les meilleurs répondeurs ont parallèlement conduit plusieurs équipes à chercher d'autres cibles potentielles. Ces méthodes de neurostimulation sont cependant des méthodes palliatives dont il ne faut pas attendre, au moins à l'heure actuelle, une suppression complète des crises. Elles ont pour but de réduire l'hyperexcitabilité et/ou l'hypersynchronie corticale qui caractérisent le processus épileptique, en agissant soit indirectement sur des systèmes de contrôle à distance, soit directement sur la zone épileptogène. Si les avantages de ces méthodes semblent multiples en comparaison de la chirurgie de résection (réversibilité du geste, faible morbidité, modulation de l'effet), cette dernière reste encore la méthode de choix dès lors qu'elle est possible (environ 30 % des épilepsies médicalement intractables).

Depuis les travaux empiriques de l'équipe de Cooper, les effets antiépileptiques de la stimulation à haute fréquence du noyau ventral antérieur du thalamus ont été montrés chez l'animal par Mirski, puis de nouveau suggérés chez l'homme à la suite d'une étude chez 5 patients épileptiques souffrant de crises d'allure généralisées tonico-cloniques par l'équipe de Lozano au Canada. Cependant, l'efficacité de ce type de SCP pourrait provenir d'un effet lésionnel local ou loco-régional qui se maintient quel que soit le mode de fonctionnement du stimulateur. Une étude contrôlée est en cours outre-atlantique pour vérifier ce point chez des patients souffrant de crises partielles avec ou sans généralisation tonico-clonique secondaire.

Au milieu des années 80, le noyau centromédian parafasciculaire du thalamus, de par son rôle dans la modulation de l'excitabilité corticale, a été proposé comme une cible de stimulation potentielle dans l'épilepsie humaine. La SCP de cette structure réalisée par les Velasco au Mexique à des fréquences de stimulation variant entre 60 et 130 Hz, s'est en effet révélée prometteuse dans certaines formes d'épilepsies généralisées pharmaco-résistantes et notamment chez des patients souffrant du syndrome de Lennox-Gastaut. Ces premiers résultats n'ont pu être confirmés par une étude contrôlée, du fait probablement de la difficulté à déterminer les bonnes indications, mais aussi à identifier la cible et les paramètres de stimulation optimaux. D'autres études, non contrôlées, ont confirmé cependant l'effet modulateur de la SCP du noyau centro-médian sur les crises généralisées tonico-cloniques et les absences atypiques du syndrome de Lennox-Gastaut.

L'utilisation de la SCP des ganglions de la base (GB) découle du travail expérimental réalisé par plusieurs équipes au cours de ces vingt dernières années chez l'animal. En effet, depuis les travaux de Karen Gale aux Etats-Unis, plusieurs équipes ont montré que l'inhibition des neurones de la substance noire réticulée (SNr), principale voie de sortie des GB, a des effets antiépileptiques dans différents modèles de crises généralisées. Compte tenu des relations anatomo-fonctionnelles entre les GB et les circuits nerveux qui interviennent dans la génération d'activités synchrones oscillatoires, plusieurs équipes ont émis l'hypothèse selon laquelle les GB moduleraient les activités oscillatoires pathologiques observées dans le cas

## Stimulation cérébrale profonde et épilepsies (suite)

de certaines formes d'épilepsie généralisée. En particulier, dans un modèle génétique d'épilepsie-absences chez le rat (GAERS), nous avons montré que la modification locale de la neurotransmission des principaux relais des GB pouvait moduler la survenue des crises. En particulier, l'inhibition pharmacologique du noyau sous-thalamique (NST) supprime la survenue de ces crises et il est possible de les interrompre par la stimulation à 130 Hz de cette structure. Les effets antiépileptiques qui résultent de l'inhibition pharmacologique du NST ont été également observés dans d'autres modèles d'épilepsie par différentes équipes américaines. Plus récemment, la stimulation à 130 Hz de la SNr semble être tout aussi efficace pour interrompre les crises dans différents modèles de crises généralisées convulsives, non convulsives, mais aussi focales. Enfin, des données électrophysiologiques récentes suggèrent que certains neurones du NST et de la SNr participent à la modulation des activités oscillatoires paroxystiques dans le modèle génétique d'épilepsie-absences du rat et qu'ils pourraient être mis en jeu par la survenue même des crises.

Les mécanismes d'action et les circuits qui sont mis en jeu par l'inhibition du NST ou de la SNr, que ce soit pharmacologiquement ou par SCP, et qui permettent l'inhibition de crises d'épilepsie sont loin d'être élucidés. Cependant, plusieurs résultats suggèrent que les projections GABAergiques de la SNr sur les couches intermédiaires du colliculus supérieur seraient plus particulièrement impliquées dans ce mécanisme de contrôle. De même, certaines projections du colliculus supérieur sur les noyaux intralaminaires thalamiques (n. centromédian, n. parafasciculaire) pourraient intervenir dans ces circuits de contrôle et agir ainsi sur les activités oscillatoires corticales.

Chez l'homme, les travaux de l'équipe de Chkhenkeli en Géorgie ont montré que la stimulation à basse fréquence du striatum chez des patients qui présentent une épilepsie temporale pouvait avoir un effet bénéfique. Les résultats expérimentaux précédemment décrits, ainsi que l'expérience des équipes neurochirurgicales et neurologiques de Grenoble dans le traitement par neurostimulation de certaines pathologies du mouvement ont conduit à réaliser pour la première fois en 1998 la stimulation à haute fréquence du NST chez une patiente de 5 ans qui présentait une épilepsie due à une dysplasie corticale centro-pariétale pharmaco-résistante et qui ne pouvait bénéficier d'une chirurgie de résection. Par la suite, chez 4 autres patients ainsi traités et suivis à Grenoble, la stimulation continue à haute fréquence du NST a entraîné une diminution significative de la fréquence des crises de 40 à 80 % pour 3 d'entre eux. Des résultats similaires ont été obtenus chez 2 des 5 patients traités par SCP du STN par l'équipe de la Cleveland Clinic

Foundation (États-Unis). Ces résultats, qui restent très préliminaires, suggèrent que la neuromodulation des GB, et en particulier celle du NST, pourrait avoir des effets thérapeutiques chez des patients épileptiques pharmaco-résistants pour lesquels une chirurgie de résection ne peut être envisagée.

En conclusion, des données expérimentales et des résultats préliminaires en clinique humaine, suggèrent que la SCP peut s'avérer bénéfique chez certains patients souffrant d'une épilepsie sévère et médicalement intractable ne relevant pas de la chirurgie d'exérèse. En particulier, la stimulation des noyaux antérieur et centromédian du thalamus, ainsi que celle du noyau sous-thalamique ou de la SNr pourrait s'avérer prometteuse dans certaines formes d'épilepsie. De nombreuses questions restent en suspens concernant le ou les type(s) d'épilepsie qui seraient susceptibles d'être amélioré(s) par une telle approche, les cibles et paramètres de stimulation optimaux, les modalités de stimulation idéales (stimulation continue vs stimulation intermittente) et les mécanismes d'action de cette approche thérapeutique innovante. De même, la comparaison des circuits impliqués avec ceux mis en jeu par la SCP chez les parkinsoniens est indispensable. Nul doute qu'une interaction étroite entre chercheurs et cliniciens est en ce sens impérative, tout comme des études contrôlées en pathologie humaine.

### Inhibition, activation ou les deux : les mécanismes d'action proposés

*Constance Hammond (INSERM U.29, Marseille, hammond@inmed.univ-mrs.fr)*

Comment la stimulation d'une structure profonde du système nerveux central peut-elle restaurer une fonction ? Pourquoi cette stimulation n'est-elle efficace qu'à des fréquences de 100 Hz et au-dessus ? À de si hautes fréquences, une stimulation peut avoir des effets différents de ceux observés à 1 Hz, du fait, entre autres, des propriétés de plasticité des transmissions synaptiques glutamatergique et GABAergique. C'est pourquoi, les hypothèses les plus diverses pour expliquer son mécanisme d'action ont été proposées. Pour certains, elle inhibe les neurones stimulés, pour d'autres, elle les excite.

La stimulation cérébrale profonde est une stimulation extracellulaire. Elle peut donc activer plusieurs éléments neuronaux : les corps cellulaires présents dans le noyau, les axones efférents de ces corps cellulaires, les axones afférents à la structure ou bien encore des axones de

passage dans cette structure. Si nous prenons l'exemple de la stimulation du noyau sous-thalamique (STN), les neurones présents sont les neurones sous-thalamiques glutamatergiques (excitateurs), leurs axones éfférents se projettent vers le pallidum et la substance noire et leurs axones afférents sont des axones cortico-sous-thalamiques et pallido-sous-thalamiques qui établissent des terminaisons libérant respectivement du glutamate (dépolarisant) ou du GABA (hyperpolarisant).

Si les enregistrements sont unanimes à montrer l'existence d'une période de silence juste après un long train de stimulation à haute fréquence, les résultats obtenus pendant la stimulation divergent grandement. Il faut préciser que les artéfacts à haute fréquence, générés par la stimulation, polluent les enregistrements extracellulaires et rendent difficile l'analyse des résultats. Pour contourner ce problème, les chercheurs ont réduit soit l'intensité, soit la fréquence des stimuli, ce qui pose problème puisque cette stimulation n'a des effets cliniques positifs qu'à des fréquences égales ou supérieures à 100 Hz avec une intensité d'environ 1-2 Volts. Plus récemment, une technique de soustraction des artéfacts a été utilisée avec succès.

Hamid Benazzouz et collaborateurs en France, Andrès Lozano et Jonathan Dostrovsky au Canada, montrent chez le singe, le rat ou l'homme que la stimulation haute fréquence inhibe l'activité des neurones stimulés soit parce qu'elle les dépolarise de façon excessive (bloc de dépolarisation), soit parce qu'elle active les terminaisons GABA dans le STN. Pour ces auteurs, cette stimulation est l'équivalent d'une lésion qui, en supprimant l'activité "pathologique" des neurones sous-thalamiques, permettrait au réseau des ganglions de la base de retrouver une activité plus compatible avec la réalisation de mouvements.

À l'inverse, l'équipe de Jerrold Vitek aux USA montre chez le singe parkinsonien une activation des neurones cibles du STN en réponse à chaque train de stimulation. De plus, ils vérifient que la stimulation qu'ils appliquent dans le STN provoque bien une amélioration des signes parkinsoniens. Ceci corrobore le résultat plus ancien de l'équipe de Marc Savasta en France sur une augmentation de la libération de glutamate dans les structures cibles du STN pendant la stimulation chez le rat. Pour ces auteurs, la stimulation cérébrale profonde active directement les neurones sous-thalamiques ou leurs axones et par conséquent les neurones cibles du STN. Toute stimulation est en effet censée activer des axones myélinisés plutôt que de les bloquer et les neurones sous-thalamiques sont connus pour suivre de hautes fréquences de stimulation.

Mais la question cruciale n'avait toujours pas été posée : pourquoi la stimulation cérébrale profonde n'est-elle efficace qu'à des fréquences de 100 Hz et au-dessus ?

Liliana Garcia et moi-même avons décidé de travailler sur des tranches de STN de rat, dépourvues de dopamine, avec des enregistrements en "patch clamp" afin d'enregistrer les effets de la stimulation et d'en comprendre les mécanismes. Nous avons testé une large gamme de fréquences (1 à 185 Hz) et mis à jour les effets tout à fait fondamentaux de la stimulation, uniquement lorsqu'elle est appliquée à 80 - 100 Hz et au-dessus :

- elle n'a pas d'effet sur la transmission synaptique qui ne suit pas de telles fréquences. Ainsi, on peut éliminer un effet de la stimulation sur les axones afférents au STN ;
- elle stoppe l'activité spontanée "pathologique" des neurones sous-thalamiques (effet inhibiteur).
- elle active directement les corps cellulaires et/ou les axones des neurones sous-thalamiques (effet exciteur) : en réponse à un pulse de stimulation les neurones sous-thalamiques émettent, avec une latence très courte, un potentiel d'action. Cependant, les neurones ne répondent pas à chaque stimulation, ce qui fait que l'activité évoquée est intermittente, en trains de potentiels d'action. Cette réponse, comme toute réponse d'un neurone à une stimulation, est due aux propriétés membranaires des neurones sous-thalamiques.

Pourquoi l'activité spontanée est-elle bloquée par la stimulation ? Parce que l'activité évoquée, dictée par la stimulation, prédomine sur l'activité spontanée. La grande majorité des neurones sous-thalamiques passe ainsi sous l'entière influence de la stimulation. Le résultat final est la production par les neurones sous-thalamiques d'une activité en trains ou bouffées de potentiels d'action avec une fréquence d'environ 60-80 Hz à l'intérieur des bouffées, activité propagée en l'état ou avec des modifications aux structures de sortie des ganglions de la base. Depuis, l'équipe de Jean Michel Deniau a publié des résultats in vivo qui pourraient aller dans ce sens. Ainsi, dans l'opposition entre "inhibiteurs" et "excitateurs", la vérité est entre les deux. Certes, la stimulation haute fréquence inhibe, mais elle excite aussi, son effet est double. Comme toujours, aussitôt obtenus des résultats posent d'autres questions. Celle qui nous intéresse concerne l'activité imposée aux neurones sous-thalamiques: a-t-elle un sens en elle-même ou bien n'est-elle présente que pour empêcher l'activité spontanée "pathologique" ?

Connaître les mécanismes d'action de la stimulation cérébrale profonde et ses conséquences sur le réseau est un défi important car les retombées seront l'amélioration des paramètres cliniques de la stimulation mais aussi la compréhension de données de neuroscience fondamentale comme le type et la fréquence des oscillations des ganglions de la base compatibles avec la réalisation de mouvements.

## Stimulation cérébrale profonde et épilepsies (suite)

### Stimulation cérébrale profonde et psychiatrie

Luc Mallet (CNRS UMR 7593, La Pitié-Salpêtrière, Paris, [lucmallet@free.fr](mailto:lucmallet@free.fr))

La stimulation cérébrale profonde (SCP) continue à haute fréquence, de par sa réversibilité, son adaptabilité et sa faible morbidité, a potentiellement des applications dans tous les domaines où une intervention sur un groupe de neurones au sein d'un réseau est susceptible de modifier une fonction ou un symptôme. En ciblant avec précision son action sur des régions et des circuits cérébraux profonds impliqués dans la physiopathologie de maladies psychiatriques, elle offre l'espoir d'une amélioration de troubles sévères et résistants aux thérapeutiques médicales. Cela concerne en premier lieu les patients atteints de trouble obsessionnel compulsif (TOC) ou de dépression avec des formes sévères et chroniques de maladie que les traitements conventionnels n'arrivent pas à améliorer et pour lesquels en dernier recours certaines équipes proposent encore une chirurgie lésionnelle, aux effets irréversibles.

De plus, parmi les traitements psychiatriques en développement, basés sur la neuroanatomie, comme la stimulation magnétique transcranienne ou la stimulation du nerf vague, la SCP est tout particulièrement un outil d'investigation physiopathologique original pour étudier les bases anatomophysiologiques de certains troubles psychiatriques. En effet, la recherche contemporaine en psychopathologie tente de mettre en relation les processus psychologiques et leurs bases neurales, généralement au moyen de l'imagerie cérébrale fonctionnelle, par une approche performante, mais qui n'est pas sans relever d'un certain néolocalisationnisme nosographique, et ne permet que de suggérer le rôle des structures cérébrales dans la genèse des phénomènes observés. Une approche alternative est de chercher une relation entre les symptômes psychiatriques et un dysfonctionnement acquis (maladie) ou provoqué (chirurgie) des structures cérébrales, comme dans le cas de lésions isolées des ganglions de la base, entraînant des troubles comportementaux et thymiques. L'intérêt du système des ganglions de la base réside dans la neuromodulation dont ils sont le siège, et le fait de recevoir et de projeter de façon ubiquitaire vers les aires corticales, subdivisées fonctionnellement en territoires sensori-moteur, oculomoteur, associatif et limbique. Le dysfonctionnement de la boucle associative (fonctions cognitives) et de la boucle limbique (processus émotionnels) contribue à l'apparition de troubles psychiatriques. Le dysfonctionnement de tels circuits cortico-striato-pallido-thalamo-corticaux est d'ailleurs étayé par les données de la neuroimagerie, tant dans le TOC que dans la dépression.

L'approche par la SCP s'est concrétisée par des travaux récents qui ont permis une meilleure compréhension de certains aspects des TOC et divers troubles émotionnels au cours des maladies du mouvement, dont la maladie de Parkinson. C'est lors de la (re)modulation par SCP dans la région sous-thalamique que des manifestations émotionnelles et comportementales, ont été observées (1-3) avec parfois la preuve d'une activation concomitante d'un ensemble d'aires corticales (4). Dans ce contexte, lors d'un suivi prospectif de patients parkinsoniens bénéficiant de la SCP, centré sur la psychopathologie et les tempéraments, nous avons observé la disparition des manifestations obsessionnelles et compulsives chez deux patients souffrant de TOC concomitant et à début antérieur à la maladie de Parkinson (5). Nous avons fait l'hypothèse d'un effet de la stimulation sur un réseau limbique dysfonctionnel, en accord avec les modèles physiopathologiques actuels du TOC. Globalement, les modifications comportementales et émotionnelles consécutives à une manipulation restreinte des parties les plus inférieures du système des ganglions de la base plaident pour l'intrication des processus de régulation à ce niveau et sont compatibles avec des données morphologiques questionnant le modèle de boucles strictement ségréguées (6), ce qui ne résout cependant pas le problème du choix de la cible thérapeutique. Car la stimulation exerce son effet sur le fonctionnement cérébral via plusieurs types de mécanismes distincts mais reliés entre eux, et dont les rôles respectifs dépendent du site de stimulation, de la maladie et de sa physiopathologie, et de la valeur des paramètres de stimulation utilisés. Le mécanisme exact, inhibition, activation est encore en cours d'élucidation. Le parallèle toutefois avec l'approche lésionnelle n'est pas constamment confirmé par l'expérience de la stimulation dans les maladies du mouvement. Il existe probablement d'autres mécanismes possibles d'action, incluant le fait que l'inhibition de l'information n'est pas la seule règle. Ainsi, les données les plus récentes (*cf l'article de Constance Hammond*) laissent envisager la possibilité d'une restauration d'un flux informatif, après élimination d'activités chaotiques spontanées. Un autre point important est que l'effet de la SCP sur l'état fonctionnel d'une structure ou d'une voie de communication peut changer au fur et à mesure que la distance de l'électrode augmente. Finalement, les effets cliniques observés avec la SCP reflètent une combinaison complexe d'inhibition et d'activation des corps cellulaires et des axones et dépendent de l'orientation des électrodes. Cet ensemble d'éléments laisse entrevoir la possibilité d'une restauration par la SCP de capacités de traitement d'informations complexes, comme la régulation comportementale et émotionnelle.

De plus, des aspects pratiques laissent entrevoir la possibilité d'étendre les indications de la SCP à des situations psychopathologiques : le dispositif technique offre la possibilité d'ajuster l'aire d'effet anatomique de la stimulation : la fréquence, l'intensité, et la largeur d'impulsion sont programmables; la stimulation chronique peut être unipolaire, bipolaire ou multipolaire, procurant la possibilité de varier les patterns de champ électrique émis ; la stimulation peut être délivrée de façon continue ou intermittente, selon des cycles programmables. Un dispositif auto-programmable peut aussi être envisagé. Ainsi, des patients pourraient activer ou désactiver le stimulateur ou modifier un certain nombre de paramètres dans les limites prévues par les médecins. Ce large potentiel d'espace paramétrable offre l'opportunité d'optimisation du traitement et de protocoles d'essai thérapeutique contrôlés.

Pour d'éventuelles applications thérapeutiques à la psychopathologie, le noyau sous-thalamique pourrait représenter une des cibles potentielles au sein des ganglions de la base car il intègre, dans un très petit volume, différents territoires supportant des fonctions sensorimotrices, cognitives et émotionnelles, et contrôle les voies de sortie, donnant la possibilité d'intervenir simultanément sur la régulation de ces fonctions et donc représentant une cible de choix pour moduler la capacité de self-contrôle moteur, cognitif, comportemental et émotionnel.

C'est pourquoi, nous avons proposé un essai thérapeutique de SCP du noyau sous-thalamique basé sur l'hypothèse d'un dysfonctionnement des systèmes limbiques au sein des noyaux gris pour le TOC sévère et résistant. Ce protocole multicentrique a fait l'objet d'un travail collaboratif d'élaboration mené par un Consortium rassemblant des disciplines complémentaires telles que la neurochirurgie, la neurologie, la neuroradiologie, la neuroanatomie, la neuropsychologie, la neurophysiologie et la psychiatrie. À l'avenir, d'autres thérapeutiques similaires, focalisées sur d'autres cibles sous-corticales, pourront être disponibles, fondées sur la physiopathologie fonctionnelle et non lésionnelle des maladies psychiatriques, ce qui est en cours par exemple pour la maladie de Gilles de la Tourette (7), modèle d'intrication des processus pathologiques moteurs et émotionnels. Il semble que le paradigme de la SCP en psychiatrie soit susceptible d'apporter une compréhension de la genèse de troubles psychopathologiques à partir de modèles bâtis sur une meilleure connaissance de l'anatomie et de la physiologie, avec la constitution d'une nosographie décortiquée, claire, précise, fondée sur des observations

cliniques au plus près de la physiopathologie. L'apport de la SCP dans le champ de la psychopathologie donne aussi la possibilité au clinicien-chercheur d'intégrer des faits scientifiques expérimentaux au travers de leur validité pragmatique, dans une démarche au service des patients. ■

### Références

1. Krack P, Kumar R, Ardouin C, et al. Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2001;16(5):867-75.
2. Bejjani BP, Houeto JL, Hariz M, et al. Aggressive behavior induced by intraoperative stimulation in the triangle of Sano. *Neurology* 2002;59(9):1425-7.
3. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(6):701-7.
4. Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med* 1999;340(19):1476-80.
5. Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, et al. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet* 2002;360(9342):1302-4.
6. Yelnik J. Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S15-21.
7. Temel Y, Visser-Vandewalle V. Surgery in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2004;19(1):3-14.

### Manifestation soutenue par la Société des Neurosciences

Conférences Ladislav Tauc en neurobiologie  
Gif-sur-Yvette, 9-10 décembre 2004

Contact : M. Baux Gérard  
CNRS UPR 9040

Neurobiologie cellulaire et moléculaire  
INAF, 91198 Gif-sur-Yvette.  
Mèl : baux@nbcn.cnrs-gif.fr

# Les vertus thérapeutiques de la stimulation électrique à haute fréquence

par Alim Louis Benabid

## Classiquement, stimulation signifie excitation.

Les relations de l'électricité et de la biologie sont biunivoques. En dehors de la foudre, l'énergie électrique ne trouve sa source que dans les cellules biologiques où les gradients de concentrations ioniques transmembranaires, maintenus par la pompe Na-K, créent, en accord avec la loi de Nernst, le potentiel de membrane de repos. Réciproquement, l'énergie ainsi produite peut exciter les structures biologiques dont les membranes comportent des canaux ioniques voltage-dépendants. Ainsi, les décharges de l'organe électrique du gymnote ou du poisson torpille sont-elles perçues avec désagrément par le nageur imprudent. Leur vertu thérapeutique en était même connue des Romains qui l'appliquaient au traitement de la goutte et des rhumatismes. En 1804, Jean Aldini, neveu de Galvani, utilisant les piles de Volta, fait l'observation qu'un choc électrique appliqué sur le crâne d'un sujet déclenche des réactions dont il prédit qu'elles auront un jour des applications médicales. À travers l'utilisation de la stimulation électrique en électrodiagnostic, puis en stimulation cardiaque grâce aux *pace-makers*, le concept "stimulation électrique = excitation" se développe et s'érige en dogme : un stimulus électrique cathodique, en dépolarisant la membrane, l'excite en créant un potentiel d'action, qui va déclencher une fonction dans le système ou l'organe. Les progrès de la technologie permettent de développer des stimulateurs implantables et des électrodes chroniques ouvrant la voie à la stimulation des structures cérébrales, dans une perspective encore excitatrice, pour le but de "neuro-augmentation", en général à basse fréquence (30 à 60 Hertz). Même quand la stimulation est antalgique, cette inhibition de la conduction des influx nociceptifs passe par l'excitation de neurones enképhalinergiques inhibiteurs dans la corne postérieure de la moelle, ce qui est la base du concept du Gate Control proposé en 1960 par Wall et Melzack. On voit dès lors se développer la stimulation antalgique au niveau des nerfs périphériques, des cordons postérieurs de la moelle, mais aussi au niveau des structures sensorielles intracérébrales, notamment thalamiques. Dans le même temps, des applications avaient été rapportées pour les affections psychiatriques, ainsi que pour des mouvements anormaux, de la maladie de parkinson aux dystonies. La raison de cet attrait pour les méthodes de stimulation réside dans sa réversibilité qui en fait une méthode très

souple et inoffensive, et aussi adaptable du fait de la possibilité de varier l'amplitude des stimuli. La méthode va se développer avec succès dans le domaine de la douleur car le concept du Gate Control justifie l'efficacité de la stimulation en tant que stimulus excitateur mettant en œuvre les maillons du réseau conduisant à l'interruption de la conduction des messages nociceptifs. Par contre, la stimulation cérébrale ne connaît pas un bonheur similaire en psychochirurgie ou en chirurgie des mouvements anormaux, malgré des essais précoces, multiples et disparates. Irving Cooper, entre autres, sera très actif et rapportera de multiples tentatives pour des indications diverses dans des cibles variées. Marsden et Fahn, en 1982 concluront que les résultats sont peu reproductibles. *A posteriori*, l'analyse de la littérature rapportant cette entreprise met en évidence, quand mention en est faite, que le paramètre le plus variable d'un essai à l'autre est la fréquence, sans qu'une relation entre ce paramètre et les effets soit établie. La découverte de la stimulation à haute fréquence (SHF) sera manquée, et la chirurgie s'orientera vers les méthodes lésionnelles, conduisant au développement de la thalamotomie et de la pallidotomie. C'est dans ce contexte, en 1987, en pratiquant des thalamotomies dans le noyau ventral intermédiaire (Vim) du thalamus, que m'est apparu le concept, encore à ce jour controversé, de l'effet inhibiteur de la SHF. C'est de ce concept que l'actuelle méthode de neurochirurgie fonctionnelle est née, qui se développe depuis 17 ans et dont les applications sont en cours d'élargissement à d'autres domaines que les mouvements anormaux, tels que l'épilepsie, la psychochirurgie à nouveau, les algies vasculaires de la face, ou bientôt l'obésité (voir dans ce numéro, *Neurosciences et Pathologie*).

## Que s'est-il donc passé en 1987 ?

La neurochirurgie des mouvements anormaux, qui était essentiellement une chirurgie lésionnelle, ou "ablativ", ayant pour cible le thalamus pour les tremblements et avec un succès moindre le pallidum interne pour la rigidité, avait vu sa pratique se réduire et presque disparaître avec l'avènement triomphant de la levodopa dans les années 1960.

Les inconvénients (prises multiples, effets secondaires variés) et les complications du traitement au long cours

(apparition des fluctuations motrices et des dyskinésies, parfois aussi invalidantes que le syndrome akinéto-hyper-tonique lui-même, et dont l'absence aurait fait de la *levodopa* le traitement exclusif de la maladie de Parkinson) justifient dès le début des années 1980 un nouveau recours pour certains malades à cette chirurgie. Les neurochirurgiens sont alors sollicités à nouveau, avec néanmoins une bien moindre tolérance des malades comme des neurologues, vis-à-vis des complications, qui étaient tolérées quand il n'y avait pas d'autre choix, complications liées aux erreurs de tir stéréotaxique et à la bilatéralité des lésions chirurgicales quand la clinique des malades le nécessite. Ce souci, bien légitime, est à la base de la recherche d'une alternative moins lourde, et sans les inconvénients et risques précités. Les greffes neuronales, s'inscrivant dans cette démarche, auraient pu en être une. On sait les difficultés rencontrées et leur non-accession à ce jour au statut de méthode thérapeutique établie. Elles restent expérimentales, malgré l'élégance du concept. La place restait donc libre. La neurochirurgie a répondu à la demande renaissante de thalamotomie avec les moyens du bord, souvent moindres que ceux qui sont disponibles au temps de l'apogée de la méthode, portée à l'excellence par des équipes comme celles de Guiot et de Madame Albe-Fessard, en vue d'offrir une méthode optimisée et aussi précise que possible : stéréotaxie, ventriculographie pour déterminer la cible statistique normalisée et macrostimulation intraopératoire à l'aide



Figure 1 : Photographie (pose 2 secondes) visualisant, à gauche le tremblement sans stimulation, et à droite sous stimulation thalamique à 130 Hertz

de l'électrode de lésion. J'avais hérité de mon séjour sabbatique avec Floyd Bloom au Salk Institute, des principes d'approche systématique, notamment de toujours explorer une gamme de fréquences, basse, 5 et 50 HZ, et haute (mais l'appareil présent au bloc opératoire ne pouvait aller au-delà 100). Le but était de vérifier que le site de lésion visé ne se trouvait pas :

- dans la capsule interne (où elle aurait créé un déficit moteur et où la stimulation à basse fréquence entraîne des contractions motrices controlatérales) ;
- ou dans les structures thalamiques plus postérieures que Vim, (c'est-à-dire dans le noyau ventro-postéro-latéral (VPL), où elle aurait créé un déficit sensitif, de surcroît

douloureux, comme le syndrome de Dejerine-Roussy, et où la stimulation crée des paresthésies également controlatérales),

- ou dans des structures végétatives plus profondes.

### Une découverte vient de l'observation fortuite d'un phénomène dans un contexte d'attente de cet événement.

Lors d'une thalamotomie faite chez un malade porteur d'un tremblement essentiel, chez qui j'avais observé que, comme souvent, la stimulation à basse fréquence tendait à aggraver le tremblement, l'utilisation de la haute fréquence (ici 100Hz) bloqua instantanément le tremblement d'attitude (*figure 1*) : ma première idée fut que l'électrode se trouvait dans la capsule interne et que la stimulation des fibres du faisceau pyramidal avait provoqué une tétanisation des muscles du membre supérieur controlatéral. Le malade se déclara au contraire heureux de cette suppression du tremblement, qui n'avait été que transitoire, car j'avais instantanément arrêté la stimulation. Un nouvel essai montra que l'effet était reproductible et que l'arrêt du tremblement n'était pas une tétanisation puisque le malade pouvait facilement pianoter avec ses doigts. La SHF était née. Nous avons utilisé pragmatiquement cet effet, vérifié régulièrement chez les malades suivants, d'abord comme un test intraopératoire supplémentaire, empirique, non validé. L'idée de l'étendre au champ thérapeutique a été appliquée quelques mois plus tard, chez un malade qui avait eu préalablement une thalamotomie pour un tremblement et qui souhaitait une intervention controlatérale, en raison de la bilatéralisation de sa séméiologie. En raison des risques connus de complications neuropsychologiques, notamment phasiques, survenant lors de ces interventions bilatérales et justifiant l'abstention de ces pratiques, nous lui avons proposé de réaliser plutôt la mise en place d'une électrode de stimulation chronique dans son thalamus non opéré. Le passage de l'idée au geste était aisé car le matériel existait et était validé, et la technique disponible notamment à Grenoble, où nous utilisons la stimulation thalamique dans le noyau VPL, à basse fréquence, pour le traitement de certaines douleurs de déafférentation.

### La fréquence est le facteur clé.

C'est la qualité du résultat d'une technique qui en fait une méthode. La reproductibilité du résultat, qui avait fait défaut aux études plus anciennes rapportées dans la littérature, fut au contraire assurée ici, parce que, depuis le début, j'avais réalisé que le facteur clé était la fréquence. C'était cela la découverte : la stimulation, à des fréquences supérieures à la centaine de Hertz, induit des effets

## Les vertus thérapeutiques de la stimulation électrique à haute fréquence (suite)

comparables à ceux que crée, dans la même structure, sa destruction chirurgicale. C'est parce que cela n'avait pas été réalisé par les anciens auteurs que les essais préalables disparates et non-reproductibles avaient fait abandonner la technique.

C'est cette constatation des effets reproductibles de la SHF qui en a justifié :

- a) l'extension à d'autres cibles, déjà utilisées pour les lésions (Pallidum interne Gpi dans les pallidotomies), ou issues de la recherche fondamentale (noyau sous-thalamique STN, Bergmann et al, 1990, Aziz 90). Il est intéressant de noter que dans le transfert des données de la recherche vers l'application humaine, l'étape intermédiaire de l'essai de la stimulation à haute fréquence chez le singe a permis de prouver l'innocuité de la méthode (Benazzouz et al, 1993) et le contrôle de l'hémibalisme qui pouvait être un obstacle majeur ;
- b) puis à d'autres indications, telles que les dystonies, l'épilepsie, les troubles obsessionnels compulsifs, les algies vasculaires de la face et "cluster headaches" ;
- c) et qui en permet l'utilisation expérimentale : en effet, les caractères spécifiques de la SHF, notamment son adaptabilité et sa réversibilité, nous procurent cette opportunité unique et sans précédent d'un moyen puissant, chez l'animal de laboratoire comme chez l'être humain affecté d'une maladie, d'exploration couplée à une démarche thérapeutique, impensable avec les méthodes lésionnelles préalables. Il faut utiliser l'essence de cette découverte, c'est-à-dire utiliser l'analogie SHF=lésion mais aussi redécouvrir l'utilisation, en complément, de la stimulation à basse fréquence et ses effets excitateurs, d'où l'intérêt du retour à la recherche fondamentale afin de bien comprendre les mécanismes et de jouer à bon escient des propriétés différentielles de la stimulation en fonction de la fréquence.

Le mécanisme en reste méconnu, même si de nombreux travaux expérimentaux ou cliniques commencent à le déchiffrer. Mais la relation haute fréquence - inhibition reste difficilement acceptée et la confusion persiste, le facteur fréquence est peu mentionné dans les publications, non reconnu comme crucial. Le nouveau concept se heurte donc au dogme classique stimulation - excitation et n'acquiert pas de pénétrance. En fait, il s'agit d'un concept d'inhibition fonctionnelle,

- a) qui devrait s'imposer à la lumière de l'observation : dans toutes les situations connues et toutes les cibles abordées, le concept est vérifié par l'expérience ;
- b) qui peut s'accommoder ou être compatible avec les concepts de la neurophysiologie, mais nécessite une gymnastique plus subtile, à travers peut-être la notion de brouillage, qui était ma première hypothèse, lors de la constatation des effets de la stimulation thalamique sur le tremblement. À la suite de l'histoire de la découverte des effets de la stimulation à haute fréquence, s'ouvre maintenant l'histoire de la compréhension de ses mécanismes, qui apportera vraisemblablement de nouveaux concepts en neurobiologie.

À l'heure actuelle, il est intéressant de se demander si cette expérimentation clinique serait autorisée, et donc si cette découverte pourrait être faite. En effet, un projet de recherche clinique n'est justifié que sur la connaissance des mécanismes qui expliquent ce phénomène.

Enfin, il convient de constater qu'à travers cette découverte, la recherche clinique se confond (car elle en découle et lui donne naissance) avec la recherche fondamentale. L'absence de multidisciplinarité a été une cause, partielle, de l'échec des essais préalables, en ne permettant pas de reconnaître dans les facteurs d'efficacité de la stimulation, le rôle crucial de la haute fréquence, et donc d'en faire la découverte plus tôt. ■

Alim-Louis.Benabid@ujf-grenoble.fr

### Quelles leçons tirer de cette histoire ?

Le phénomène existait, a été observé, voire rapporté mais n'a pas été reconnu en tant que tel tant que la relation avec la fréquence n'a pas été faite. C'est là que réside en fait ma véritable découverte, tout ce qui suivit ne fut qu'adaptation à des cibles connues, et perfectionnement de systèmes existants. La nouvelle cible sous-thalamique ne tire pas ses propriétés de la haute fréquence, mais c'est parce qu'elle a pu être utilisée du fait de l'innocuité de celle-ci. La découverte de la SHF n'a eu lieu que parce que l'observation fortuite de ses effets supprimeurs-inhibiteurs a été faite à un moment où le besoin était pressant de trouver une méthode alternative à la lésion, rendue nécessaire en face des complications de la levodopa mais aussi de celles de la chirurgie lésionnelle.

### Références

- Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR: Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord*, 1991, 6: 288-292.
- Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S., De Rougemont J: Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the Vim thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*, 1987; 50: 344-346.
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR: Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*, 1990; 249: 1346-1348.
- Benazzouz A, Gross C, Féger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal in rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci* 1993;5, 382-389.
- Marsden CD, Fahn S. Surgical approaches to the dyskinesias: afterword. In *Movement Disorders*, eds CD Marsden and S Fahn, 1982: pp345-347. London: Butterworth Scientific.

# Anxiété

L'anxiété, tout comme la peur, correspond à un état psychologique, physiologique et comportemental signalant un danger, une menace ou un conflit - que ceux-ci soient réels ou seulement perçus comme tels - et destiné à déclencher une réponse adaptative. Par conséquent, l'anxiété est liée à la fois à notre évaluation subjective de ces stimuli ou perceptions de danger ainsi qu'à nos réactions physiologiques à l'environnement. Bien que l'anxiété corresponde à une réaction adaptative naturelle, elle peut devenir pathologique et interfère alors avec notre propre capacité à faire face à notre environnement. Les troubles anxieux représentent ainsi les affections mentales les plus répandues chez l'adolescent et l'adulte puisque l'on estime à près de 25 % la proportion d'individus ayant subi un épisode de trouble anxieux sévère et/ou invalidant au cours de leur vie. Christophe André dresse un état des lieux des données cliniques ainsi que des diverses options de prise en charge des patients atteints de troubles anxieux. Par ailleurs, Georges Chapouthier et Patrice Venault nous présentent, au travers d'un bref panorama, l'intérêt des modèles animaux de l'anxiété.

## Clinique et traitement des troubles anxieux : un état des lieux

Christophe André (Service Hospitalo-Universitaire, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris, [andre@chsa.broca.inserm.fr](mailto:andre@chsa.broca.inserm.fr))

“La terreur qui me hantait, c'est elle qui m'atteint,  
Et ce que je redoutais m'arrive.  
Pour moi, ni tranquillité, ni cesse, ni repos,  
C'est le tourment qui vient...” (Job, 3, 25-26)

Les hommes connaissent et décrivent depuis toujours la morsure et l'usure de l'anxiété. Mais depuis les années 60, une masse importante de travaux a bouleversé l'état des convictions et des connaissances en la matière : voici un petit état des lieux...

### Modèles théoriques : anciens et modernes

Dès la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, Freud proposa une explication et une classification des troubles anxieux qui fit longtemps autorité : on parlait ainsi de névrose d'angoisse, névrose phobique, névrose obsessionnelle... Pour les psychanalystes, les symptômes anxieux étaient l'expression de conflits inconscients, liés à la sexualité, et provenaient du refoulement de ces conflits, dont ils signaient l'échec. Mais les conceptions freudiennes, très novatrices à leur époque, subissent actuellement un sérieux déclin, lié notamment à la maigre efficacité de la psychanalyse en tant qu'outil thérapeutique des troubles anxieux (cf. le rapport de l'INSERM paru en 2004 sur l'efficacité des psychothérapies, disponible sur le site <http://www.inserm.fr>).

C'est aujourd'hui le modèle bio-psycho-social qui est considéré comme le plus convaincant par les chercheurs et cliniciens pour expliquer la survenue des pathologies

anxieuses. Pour qu'un trouble anxieux existe et persiste, il faut que soient présents à des degrés divers :

- Une *vulnérabilité biologique*, souvent innée.
- Une *trajectoire psychologique* allant dans le sens du trouble : des modèles parentaux eux-mêmes anxieux, une éducation conditionnant l'enfant à surévaluer les dangers de l'environnement, parfois des événements de vie traumatisants...
- Un *environnement social* facilitant : ainsi, une société comme la nôtre, exigeant des rapports sociaux nombreux et variés, va révéler davantage de cas d'anxiété sociale que des sociétés plus sédentaires, dans lesquelles les trajectoires de vie étaient plus stables (on naissait, vivait et mourait au même endroit, entouré des mêmes personnes, sans avoir à rechercher un conjoint ou un emploi, puisque tout était décidé par la communauté familiale...).

Les psychologues évolutionnistes soulignent de leur côté que l'anxiété est un phénomène normal et adaptatif au sein de l'espèce humaine, servant à augmenter la vigilance face aux dangers éventuels, et à faciliter les réactions de survie (anticiper, fuir ou faire face). Mais certains individus peuvent s'avérer hyperanxieux et, tout comme dans l'hypertension artérielle, ou dans les maladies inflammatoires, ce qui est au départ une fonction naturelle peut devenir un phénomène pathologique. Dans cette optique, il est inutile en psychothérapie de chercher indéfiniment avec les patients où résident les éventuelles “causes profondes” de leur anxiété, mais il est plus judicieux de leur apprendre à gérer plus efficacement leur vulnérabilité anxieuse, pour la ramener dans des limites adaptatives.

### Les six grandes familles de troubles anxieux

Les classifications actuellement utilisées par la communauté scientifique internationale sont celles de l'OMS et surtout celle de l'Association Américaine de Psychiatrie (le DSM IV). Elles séparent les troubles anxieux en six

pathologies principales, qui se différencient par les sources de l'anxiété, ou par les stratégies utilisées pour tenter de la limiter :

- *L'anxiété généralisée* est une forme d'inquiétude pathologique (chronique, excessive et incontrôlable) pouvant porter sur tous les soucis de la vie quotidienne, réels ou surtout éventuels (retard, problèmes financiers, maladies) associée à des manifestations somatiques (hypertonie musculaire, troubles digestifs, etc.). En raison de la mobilité et de l'ubiquité de ses sources quotidiennes, cette anxiété est souvent dite "flottante", par opposition aux autres formes d'anxiété, phobiques, obsessionnelles ou traumatiques, dans lesquelles l'anxiété est fixée sur une ou plusieurs causes précises.
- *Les phobies spécifiques* sont des peurs excessives de situations ou d'objets variés, comme les animaux, les éléments naturels (noir, hauteur, eau, espaces clos...), le sang, etc. La différence entre peurs normales et peurs phobiques réside dans l'intensité de l'émotion (véritable panique) et le handicap au quotidien (les phobiques sont contraints à un évitement radical de ce qu'ils craignent).
- *Les phobies sociales* sont une exacerbation de l'anxiété sociale "normale", comme dans le trac ou la timidité, mais à un degré maladif : les sujets ne peuvent regarder autrui dans les yeux, craignent de rougir, trembler, transpirer, de perdre le contrôle d'eux-mêmes, de se comporter de façon ridicule dans une ou plusieurs situations sociales. Ils sont contraints d'éviter ces situations, ou ne peuvent les affronter qu'après usage d'alcool ou de tranquillisants.
- *Le trouble panique avec agoraphobie* consiste en la survenue d'attaques de panique (crises d'angoisse violentes durant lesquelles le patient a le sentiment qu'il va mourir ou devenir fou), qui entraînent peu à peu des évitements de toutes les situations où l'on craint d'avoir une nouvelle attaque de panique (on ne se lance plus dans des situations à risque comme lieux surpeuplés ou surchauffés, la conduite automobile ou les transports en commun...). L'anxiété est ici situationnelle (on redoute des situations génératrices de malaise) et intéroceptive (on redoute des sensations physiques que l'on perçoit comme des signes avant-coureurs d'une catastrophe).
- *Le TOC (trouble obsessionnel-compulsif)* associe des obsessions (pensées intrusives, angoissantes et surtout inlassablement répétitives) portant sur la propreté, la symétrie, le risque d'accident... et des compulsions, qui sont des actes ou pensées destinés à neutraliser l'angoisse liée à l'obsession (laver, désinfecter, ranger, vérifier, compter, réciter des séries de mots ou de chiffres...). Obsessions et compulsions consomment habituellement des heures entières sur une journée du patient.

- *Le stress post-traumatique*, qui consiste en la persistance, après un traumatisme psychologique (agression, viol, accident, catastrophe naturelle...) de nombreux symptômes de souffrance (anxiété, dépression, troubles du sommeil...) et de reviviscence de l'événement (cauchemars répétitifs, sentiments de flash-back, évitement de tout ce qui rappelle le trauma...).

Ces troubles sont assez souvent associés chez les patients (comorbidité) de manière soit synchronique (coexistence au même moment) soit diachronique (à des périodes successives). Leur intensité peut aussi fluctuer dans le temps. D'où la très grande variété des tableaux cliniques rencontrés par les psychiatres.

*Les caractéristiques communes à tous les troubles anxieux sont :*

- un état d'hyperactivité chronique du système nerveux sympathique, associé à une hypervigilance consciente et préconsciente (études de neuropsychologie sur la perception subliminale des stimuli anxiogènes),
- la présence de nombreux évitements (de situations, d'images ou de pensées) qui soulagent l'anxiété à court terme, mais la chronicisent à long terme en validant les postulats anxiogènes ("si je n'avais pas évité de faire cela ou de penser à ceci, les choses se seraient sûrement mal passées pour moi...").

### Prise en charge et traitement

*L'éducation et l'information* des patients anxieux est une stratégie thérapeutique à part entière (voir pour information le site de l'Association Française des Troubles Anxieux : <http://www.afta-anxiete.org>). Se croyant seul dans leur cas, et pensant que ce qui leur arrive relève davantage d'un trait de personnalité que d'une maladie, les grands anxieux tendent souvent à subir leur trouble et à lui "obéir". Ils renoncent ainsi à de nombreuses activités, ce qui appauvrit ou complique considérablement leur quotidien, et aggrave leurs symptômes.

Les *médicaments* actuellement préconisés ne sont plus tant les benzodiazépines, anxiolytiques autrefois largement prescrits, que les molécules ayant un effet sérotoninergique. Ces traitements, initialement utilisés dans la dépression, s'avèrent en fait avoir un impact direct sur les différentes manifestations anxieuses (anticipations, ruminations, attaques de panique) indépendant de leur effet antidépresseur. Elles semblent exercer un effet clinique régulateur sur les dysfonctionnements émotionnels des troubles anxieux, perceptible chez les patients, mais aussi, selon certaines études, chez les volontaires sains (avec un probable effet dimensionnel global sur les

affects négatifs dans leur ensemble). Les malades anxieux, lorsqu'ils sont répondeurs aux traitements sérotoninergiques, décrivent comment ces derniers ne suppriment pas la survenue des pensées anxieuses, mais en amortissent l'intensité émotionnelle, ce qui rend peu à peu plus facile leur mise à distance et leur remise en question par le patient. Autre différence : le délai d'action des sérotoninergiques diffère de celui des benzodiazépines. Ces dernières ont une action rapide (en moins d'une heure), et directement perceptible par le patient, tandis que les sérotoninergiques nécessitent plusieurs jours à plusieurs semaines avant que leur effet ne se manifeste, et ce de manière plus progressive. Ils nécessitent donc des prescriptions sur de longues durées (au moins 6 à 12 mois, comme dans la dépression), sans doute nécessaires à la mise en place durable de nouveaux styles cognitifs et comportementaux, et peut-être de modifications cérébrales fonctionnelles.

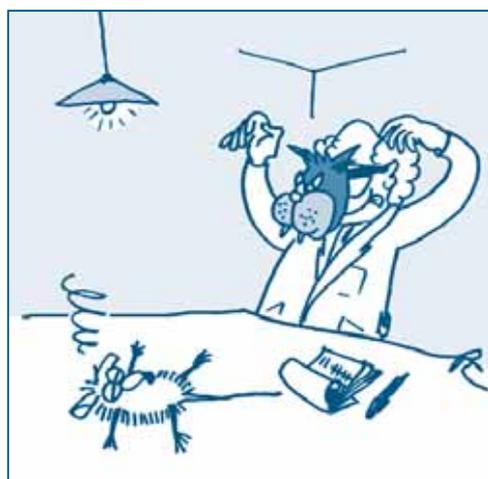
Quant aux thérapies recommandées, ce sont les thérapies comportementales et cognitives (TCC) qui ont fait l'objet du plus grand nombre d'études contrôlées. Elles reposent sur différentes stratégies, parmi lesquelles :

- l'exposition, qui consiste à aider le patient à se confronter progressivement à ce qu'il redoute, selon des règles précises. Par exemple, pour un phobique des oiseaux : regarder des photos d'oiseaux, voir des vidéos, se rendre avec le thérapeute dans une oisellerie, puis dans un square fréquenté par des pigeons.
- La restructuration cognitive, qui aide le patient à identifier ses systèmes de pensées et de croyances anxigènes ("si je prend la parole devant les autres et que je bafouille, on m'estimera moins et on doutera de mes compétences...").
- La relaxation, qui propose des outils de contrôle de l'emballement somatique associé à l'anxiété. On a récemment proposé d'utiliser les techniques de méditation ("mindfulness") pour aider les patients anxieux, notamment paniqueurs, à mieux contrôler leurs processus attentionnels, souvent perturbés.

### Perspectives

Bien que des outils efficaces existent pour aider au dépistage et au traitement des pathologies anxieuses, de nombreux patients attendent encore des années avant de recevoir un diagnostic correct et des soins adaptés : la diffusion des données scientifiques valides auprès de l'ensemble des praticiens prendra encore plusieurs années. En parallèle, de passionnantes recherches dessinent déjà ce que seront les prochaines percées : l'imagerie cérébrale permet de progresser dans la com-

préhension des mécanismes physio-pathologiques des troubles anxieux (avec notamment le rôle clé de l'amygdale) et aussi d'objectiver l'évaluation de l'efficacité des traitements (médicamenteux ou psycho-comportementaux) ; les études de génétique et d'épidémiologie clarifient les mécanismes étiologiques et les sous-types cliniques propres à chaque trouble ; l'entrée de la psychothérapie dans l'ère des études contrôlées permet peu à peu une sélection des méthodes les plus efficaces ; la pharmacologie et la neurobiologie mettent sur la piste de nouveaux neurotransmetteurs, et donc de nouvelles molécules thérapeutiques... N'ayons donc pas d'anxiété particulière pour l'avenir de nos patients anxieux ! ■



### Ouvrages recommandés

- André C, Muzo. *Petites angoisses et grosses phobies*. Paris, Seuil, 2002.
- Craske MG. *Origins of phobias and anxiety disorders*. Oxford, Elsevier, 2003.
- Ladouceur R, Marchand A, Boisvert JM. *Les troubles anxieux*. Paris, Masson, 1999.
- Marks IM. *Fears, phobias and rituals*. Oxford, Oxford University Press, 1987.
- McGuire M, Troisi A. *Darwinian psychiatry*. Oxford, Oxford University Press, 1998.
- Pélissolo A, Cohen-Salmon C. *Le cerveau anxieux*. Paris, PIL, 2003.
- Rapee RM (ed). *Current controversies in anxiety disorders*. New-York, Guilford Press, 1996.
- Stein DJ, Hollander E (eds). *Textbook of anxiety disorders*. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2002.
- Vasey MW, Dadds MR (eds). *The developmental psychopathology of anxiety*. Oxford, Oxford University Press, 2001.

## Facettes expérimentales de l'anxiété chez l'animal

Georges Chapouthier ([chapout@ext.jussieu.fr](mailto:chapout@ext.jussieu.fr))  
et Patrice Venault ([venault@ext.jussieu.fr](mailto:venault@ext.jussieu.fr))  
{CNRS UMR 7593, Paris VI}

L'anxiété est une fonction très multiforme. Chez l'homme, des classifications psychiatriques de l'anxiété pathologique permettent de distinguer : phobies, troubles obsessionnels compulsifs, anxiété généralisée, stress post-traumatique, agoraphobie et attaques de panique avec leurs différentes variantes. Les spécialistes des modèles animaux, quant à eux, opposent chez l'animal, l'anxiété "de trait" (constitutive) et l'anxiété "d'état" (provoquée dans des situations anxiogènes).

L'intérêt des modèles animaux dans ce domaine résulte de l'utilisation possible de la pharmacologie et de la génétique. À l'aide de molécules, anxiolytiques comme les benzodiazépines, ou anxiogènes comme certaines  $\beta$ -carbolines, l'anxiété peut être modulée et les conséquences comportementales peuvent être étudiées. Il existe, en outre, des lignées de souris plus ou moins anxieuses, qui permettent une investigation du rôle de certains gènes dans les processus anxieux. Il n'est pas question ici d'affirmer les bases uniquement génétiques de l'anxiété, mais de dire que des prédispositions existent et que les modèles animaux permettent de les mettre en évidence, sans exclure d'autres déterminismes.

L'anxiété chez les souris peut être étudiée par de nombreux tests. Dans le test du champ ouvert (open field), les souris anxieuses restent à la périphérie du dispositif, alors que les animaux moins émotifs s'aventurent au centre. Dans le test de l'évitement de l'obscurité, les animaux anxieux restent plus facilement dans un compartiment sombre. Dans le test du labyrinthe surélevé, situé à 50 centimètres du sol, les animaux anxieux restent plus volontiers dans les allées protégées par des parois que dans les allées sans parois.

Notre approche expérimentale a permis de lier l'anxiété à des phénomènes pathologiques comme l'épilepsie ou le déséquilibre postural, mais aussi à certaines aptitudes comme les capacités d'apprentissage. Elles permettent enfin de proposer, avec prudence, des bases génétiques pour certaines formes d'anxiété.

### Anxiété et perte de l'équilibre

Chez l'homme, les patients anxieux ont souvent des troubles de l'équilibre et les patients vestibulaires souffrent parfois d'anxiété. Un modèle animal de ces troubles

a consisté à faire progresser des souris sur de longues barres en rotation. Les animaux des lignées anxieuses montrent des déséquilibres et tombent de la barre, alors que les animaux des lignées non anxieuses circulaient sans problème<sup>1</sup>. Un traitement préalable par un anxiolytique, comme une benzodiazépine, améliore la circulation des animaux anxieux sur la barre en rotation. Au contraire, un traitement anxiogène ( $\beta$ -carboline) perturbe la locomotion des animaux non anxieux.

### Anxiété et épilepsie expérimentale

Parmi les  $\beta$ -carbolines, la méthyl  $\beta$ -carboline-3-carboxylate, ou " $\beta$ -CCM" a été étudiée. À des doses systémiques de l'ordre de 1 mg/kg chez la souris, elle déclenche des comportements anxieux dans tous les tests évoqués plus haut. Mais, à doses fortes (5 à 10 mg/kg), elle provoque des crises tonico-cloniques, analogues à celles qui se produisent lors d'épilepsies expérimentales<sup>2</sup>. La raison en est sans doute que l'anxiété, comme l'épilepsie, sont liées à des processus cérébraux GABAergiques, ceux sur lesquels agit la  $\beta$ -CCM. D'autres agents GABAergiques (pentylènetétrazol, picrotoxine) sont à la fois anxiogènes à doses moyennes et épileptogènes à doses fortes. Ces études pharmacologiques indiquent un lien entre anxiété et épilepsie, que des études génétiques ont confirmé. Ainsi, nous avons sélectionné deux lignées de souris, l'une, appelée "BS", très sensible à l'action convulsivante de fortes doses de  $\beta$ -CCM, l'autre, appelée "BR" très résistante à ces mêmes doses. Les comportements des animaux de ces deux lignées diffèrent également dans des tests d'anxiété.

### Anxiété et apprentissage

Les effets de l'anxiété ne sont pas tous négatifs. L'étude des effets de la  $\beta$ -CCM, à des doses systémiques extrêmement faibles (0,2 à 0,3 mg/kg), a permis de montrer des actions facilitatrices sur plusieurs apprentissages chez la souris<sup>3</sup>. Ici encore, la raison pourrait être l'implication du GABA à la fois dans les mécanismes qui contrôlent l'anxiété et dans ceux qui contrôlent les processus mnésiques<sup>4</sup>. Ces résultats ont pu être confirmés, chez le rat, par des administrations de doses faibles de  $\beta$ -CCM au niveau central, directement dans le noyau basal magnocellulaire (l'équivalent du noyau basal de Meynert chez l'homme), on peut améliorer l'apprentissage<sup>5</sup>. Ces travaux suggèrent qu'une anxiété légère puisse faciliter la mise en mémoire.

### Anxiété et génétique

De nombreuses lignées de souris, consanguines ou non, permettent l'analyse de prédispositions génétiques à

l'anxiété. Sur les deux lignées que nous avons isolées, BR et BS, des travaux de génétique moléculaire sont en cours, avec Eric Le Guern à la Salpêtrière, afin de savoir si des différences existent entre ces deux souches, en ce qui concerne les gènes qui déterminent les sous-unités du récepteur du GABA. Certaines lignées de souris, dites "à marqueurs multiples", offrent un autre intérêt : les animaux possèdent, sur leur corps, des marqueurs visibles (couleur du pelage, tache sur le dos, petites oreilles, etc.) qui permettent de savoir si un gène, dont la localisation chromosomique est connue, est présent ou non chez l'animal considéré. Si certains sujets s'avèrent anxieux chaque fois que le gène est présent, on peut en déduire qu'un ou des gènes, situés à proximité de la localisation chromosomique du gène marqueur, ont quelque chose à voir avec l'anxiété. C'est ainsi que nous avons pu localiser trois gènes impliqués dans l'anxiété chez la souris<sup>6</sup>, qui interviennent sans doute dans un ensemble complexe de (nombreux) gènes et de (multiples) influences environnementales.

## Conclusion

Voici quelques facettes de l'anxiété étudiée dans des modèles animaux. De nombreuses recherches internationales ont été effectuées sur l'anxiété<sup>7,8</sup>. Elles ont porté sur la mise en évidence de molécules anxiogènes et surtout anxiolytiques, ainsi que sur les mécanismes biochimiques impliqués, GABAergiques, mais aussi sérotoninergiques, noradrénergiques ou peptidergiques. Nos résultats mettent l'accent sur un autre aspect. En analysant le rôle du GABA, ils montrent que l'anxiété occupe des fonctions originales qui en font un "pont" entre des processus pathologiques (déséquilibre postural, épilepsie) et des processus normaux (mise en mémoire). Les êtres vivants peuvent ainsi réutiliser des processus de base pour les adapter à des fonctions variées<sup>9</sup>. Le statut épistémologique de l'anxiété s'en trouve considérablement modifié. ■

Pour compléter ce dossier, nous vous proposons quelques liens internet et l'abondante littérature de ER Kandel (*Cell*. 2002 Dec 13;111(6):905-18; *Neuron*. 2002 Apr 11;34(2):289-300; *Science*. 1981 Jan 30;211(4481):504-6).

<http://www.dialogues-cns.org/brochures/14/pdf/14.pdf>

[http://www.inserm.fr/servcom/servcom.nsf/9eca30f557b488dcc12569b400384ef1/1b232b2b2519d63fc1256e460045f1ee/\\$FILE/synthese%20psychotherapie.pdf](http://www.inserm.fr/servcom/servcom.nsf/9eca30f557b488dcc12569b400384ef1/1b232b2b2519d63fc1256e460045f1ee/$FILE/synthese%20psychotherapie.pdf)

<http://www.chu-rouen.fr/ssf/pathol/etat anxiete.html#di>

## Références

- Lepicard EM, Venault P, Perez-Diaz F, Joubert C, Berthoz A, Chapouthier G. Balance control and posture differences in the anxious BALB/cByJ mice compared to the non anxious C57BL/6J mice. *Behav. Brain Res*. 2000;117:185-195.
- Chapouthier G, Venault P. A pharmacological link between epilepsy and anxiety ? *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:491-493.
- Venault P, Chapouthier G, Prado de Carvalho L, Simiand J, Morre M, Dodd RH, Rossier J. Benzodiazepine impairs and  $\beta$ -carboline enhances performance in learning and memory tasks. *Nature* 1986;321:864-866.
- Chapouthier G, Venault P. GABA-A receptor complex and memory processes. *Curr. Top. Med. Chem*. 2002;2:841-851.
- Mayo W, Dells F, Cherkaoui J, Chapouthier G, Dodd RH, Le Moal M, Simon H. Cognitive enhancing properties of  $\beta$ -CCM infused into the nucleus basalis magnocellularis of the rat. *Brain Res*. 1992;589:109-114.
- Clément Y, Chapouthier G. Biological bases of anxiety. *Neurosci. Biobehav. Rev* 1998;22:623-633.
- Belzung C, Rodent models of anxiety-like behaviors : are they predictive for compounds acting via non benzodiazepine mechanisms ? *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2001, 2: 1108-1111.
- Thiébot MH, Current behavioural models of anxiety in animals : how predictive are they for anxiolytic activity ? In: Hamon M. OH, Thiébot M.H. (ed) *Anxiety: Neurobiology, Clinic and Therapeutic Perspectives*. 1993 John Libbey Eurotext and Editions INSERM, Paris, pp 25-37.
- Chapouthier G. *L'homme, ce singe en mosaïque*. Paris : Odile Jacob, 2001.

## VIE DE LA SOCIÉTÉ

Le Conseil d'Administration s'est réuni le 9 avril 2004.

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

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

### Dernier palmarès du Conseil d'administration

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

Voici les scores d'assiduité de ses membres :

0/2 : A. Beaudet,

1/2 : J.C. Beauvillain, B. Bloch, M. Cador, S. Dehaenne, O. Rascol, P. Vernier.

2/2 : M.T. Bluet-Pajot, C. Duyckaerts, V. Fénelon, J.A. Girault, C. Mulle, J.P. Pin, B. Poulain, D. Poulain, G. Rougon, A. Triller.

# Prix de thèse



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

Jean-Claude Beauvillain, Bertrand Bloch, Marie-Thérèse Bluet-Pajot, Olivier Caillard, Martine Cador, Guy Chouvet, Stanislas Dehaenne, Charles Duyckaerts, Valérie Fénelon, Jean-Antoine Girault, Christophe Mulle, Jean-Philippe Pin, Bernard Poulain, Olivier Rascol, Geneviève Rougon, Antoine Triller, Philippe Vernier.



**Bruno Bozon**

*Lieu de thèse : Laboratoire de Neurobiologie de l'Apprentissage et de la Mémoire, CNRS UMR 8620, Bâtiment 446, Université Paris-Sud, 91405 Orsay*  
bruno.bozon@ibaic.u-psud.fr

Lors de sa réunion du 9 avril 2004, le Conseil d'Administration a choisi les thèses 2003 qui ont été honorées d'un prix. Le choix a été difficile parmi les 25 thèses déposées qui étaient toutes de bonne qualité.

Les quatre lauréats 2004 et les titres des thèses sont les suivants :

La thèse de **Bruno Bozon** concerne *l'implication du gène immédiat précoce zif268 dans la plasticité synaptique, la consolidation et la reconsolidation mnésique* (Directeurs de thèse : Serge et Sabrina Laroche Et Davis, CNRS UMR 8620, Laboratoire de Neurobiologie de l'Apprentissage et de la Mémoire, Orsay).

Celle de **Stéphane Jamain** a pour sujet *l'identification de gènes de prédisposition à l'autisme et la schizophrénie* (Directeur de thèse : Thomas Bourgeron, INSERM E021, Laboratoire de Génétique Humaine et Fonctions Cognitives, Institut Pasteur, Paris).

Celle d'**Étienne Herzog** est consacrée au sujet suivant : *caractérisation des transporteurs vésiculaires du glutamate et diversité des systèmes glutamatergiques dans le cerveau de rat* (Directeur de thèse : Salah El Mestikawy, INSERM U.513, Neurobiologie et psychiatrie, Faculté de médecine, Créteil).

Enfin, la thèse de **Claire Wardak**, concerne *l'implication fonctionnelle de l'aire intrapariétale latérale (LIP) et du champ oculomoteur frontal (FEF) dans l'attention visuelle sélective chez le macaque* (Directeur : Jean-René Duhamel, CNRS UMR 5015, Institut des Sciences Cognitives, Bron).

Cinquante-six thèses ont été déposées en 2003 sur le serveur. Nous encourageons très fortement les jeunes chercheurs à continuer. Cette action est un axe très important de la vie de la *Société*. ■

**Antoine Triller**  
triller@wotan.ens.fr



**Stéphane Jamain**

*Lieu de thèse : INSERM E021, Laboratoire de Génétique Humaine et Fonctions Cognitives, 25 Rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15*  
jamain@em.mpg.de



**Étienne Herzog**

*Lieu de thèse : INSERM U.513, Neurobiologie et psychiatrie, Faculté de Médecine, 8 Rue du Général Sarrail, 94010 Créteil Cedex*  
herzog@em.mpg.de



**Claire Wardak**

*Lieu de thèse : CNRS UMR 5015, UCBL, Institut des Sciences Cognitives, 67 Bd Pinel, 69675 Bron Cedex*  
claire.wardak@med.kuleuven.ac.be

# Conférence européenne sur la perception visuelle

par Andrei Gorea

European Conference On Visual Perception (ECVP)

1-5 septembre 2003, siège de l'Université René Descartes, Paris

L'ECVP 2003 a été organisée sous les auspices du Ministère de la Recherche et de la Technologie, du CNRS, de l'Université René Descartes, de l'INSERM et de la Mairie de Paris. Elle a été dédiée aux aspects fondamentaux et appliqués de la recherche en perception visuelle et a promu les interactions interdisciplinaires dans le domaine des sciences cognitives entre des spécialités aussi diverses que la neurophysiologie, l'imagerie cérébrale, la psychophysique, l'IA, les réseaux de neurones et l'ophtalmologie. Avec un budget global de 199 535 €, l'ECVP 2003 a accueilli quelque 630 participants de 42 pays dont 60 boursiers ECVP (étudiants, scientifiques des pays de l'est, d'Iran, de Chine...) et 38 conférenciers invités. Elle a comporté 120 communications orales et 240 communications affichées et a offert la possibilité que scientifiques et artistes visuels se rencontrent.

Les participants ont été invités au cocktail d'ouverture tenu au restaurant Toupary de la Samaritaine. Quatre cents d'entre eux ont aussi participé au banquet d'honneur organisé dans les salons de la Mairie de Paris. Les participants ont aussi été conviés au vernissage d'aperceptions, une exposition d'art contemporain sponsorisée par l'ECVP 2003 avec l'objectif avoué et réussi de mettre en contacts artistes visuels et scientifiques de la vision.

L'ECVP 2003 a été ouverte par la "Perception lecture" donnée au Grand Amphithéâtre de la Sorbonne par Patrick Cavanagh, professeur à

Harvard University. Elle s'est poursuivie pendant quatre jours à raison de deux sessions parallèles de présentations orales (120 en tout), auxquelles ont été intercalées six sessions de présentations affichées (240 en tout), soit 360 communications sur quatre jours. Les thèmes les plus abordés ont porté sur la perception du mouvement de bas et haut niveau, des surfaces (illumination, brillance, ombrage, transparence), des visages, sur la notion d'objet visuel, ainsi que sur la modélisation et la vision par ordinateur, l'attention visuelle, les interactions intersensorielles, l'apprentissage perceptif, les aspects neuropsychologiques de la vision, et sur les perspectives philosophiques de la recherche visuelle courante. Ont été aussi abordés des sujets portant sur la couleur, les images naturelles, les mouvements oculaires, l'action et la perception, les aspects cliniques de la vision.

Pour atteindre ses buts, l'ECVP 2003 a eu besoin d'obtenir auprès de ses sponsors quelque 110 000 € dont l'écrasante majorité (à trois exceptions près, c.-à-d. Essilor, EdF, Pion Ltd.) a été obtenue d'organisations gouvernementales. Vu la difficulté majeure de cette entreprise, une restructuration européenne (au niveau de la CEC) et française (ville, région, ministères) des sources de financement des colloques de cette taille a de très bonnes raisons d'être mise en place. ■

Andrei.Gorea@univ-paris5.fr

## HOMMAGE

*Nathalie Giannetti nous a quittés le vendredi 26 mars 2004. Elle était Maître de Conférences en Neurosciences à l'Université de Franche-Comté et faisait de la recherche en collaboration avec l'UMR 5020 du CNRS à Lyon. Elle a publié une série d'articles, référence en Neurobiologie de l'olfaction et en Neuroimmunologie, et marquée par l'élégance des réalisations expérimentales*

*Elle assumait à Besançon sa charge statutaire d'enseignement dans la plus exigeante des missions universitaires : la préparation aux concours nationaux CAPES et Agrégation SVT. Dans ce cadre elle a, d'emblée et pendant plusieurs années, augmenté le taux de réussite des étudiants franc-comtois à ces concours.*

*Membre actif de la Société des Neurosciences, Nathalie Giannetti était co-organisatrice de la Semaine du Cerveau à Besançon. Elle était unanimement appréciée pour son dynamisme, sa convivialité et son sens admirable du service public. Sa disparition prématurée est une perte cruelle pour la recherche française et l'Université. Tous ceux qui l'ont croisée se souviennent d'elle et de son sourire.*

## Société des Neurosciences

## Bulletin d'adhésion de nouveau membre

N.B. : Bulletin d'adhésion à diffuser  
à toute personne intéressée

Nom et prénom : \_\_\_\_\_

Adresse : Laboratoire, service... \_\_\_\_\_

Centre, université, ... \_\_\_\_\_

Rue, place, boîte postale, ... \_\_\_\_\_

Code postal, ville, cedex, pays \_\_\_\_\_

Téléphone (poste) \_\_\_\_\_

Télécopie \_\_\_\_\_

Courrier électronique \_\_\_\_\_

Profession (statut et grade) : \_\_\_\_\_

- Adhère comme
- Membre bienfaiteur  400 €
  - Membre titulaire  66 €
  - Membre étudiant\*  22 €
- Je souhaite recevoir un annuaire papier  15 €

\*Fournir une attestation du Directeur de laboratoire ou du Chef de service justifiant de votre qualité d'étudiant(e) ou chercheur non salarié(e).

Sauf avis contraire de votre part, les coordonnées postales et télématiques indiquées ci-dessus peuvent être communiquées au public (annuaire, étiquettes et serveur). La loi n°78.17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, s'applique aux informations portées sur cette fiche d'identification. Elle garantit un droit d'accès et de rectification, pour les données vous concernant auprès du Secrétariat de la Société.

Section à laquelle vous désirez être rattaché(e) (cocher 2 cases au maximum)

- Neurobiologie du développement.
- Neuroanatomie.
- Neurobiologie moléculaire et cellulaire.
- Neurochimie et neuropharmacologie.
- Neuroendocrinologie.
- Neurosciences cliniques (psychiatrie, neurologie).
- Neurophysiologie.
- Sciences cognitives, sciences du comportement, neurosciences théoriques.

Les membres peuvent opter pour la formule de prélèvement automatique : demander le formulaire sur le web ([www.neurosciences.asso.fr](http://www.neurosciences.asso.fr)) ou au Secrétariat de la Société.

Je joins un chèque à l'ordre de la **Société des Neurosciences** d'un montant de.....€.

Date et signature :

NB : pour les adhérents ne résidant pas en France, faire un chèque sur compte domicilié dans une banque en France, ou effectuer un virement en euros sur le compte :

Société des Neurosciences n° 30002 01868 0000790103V 60, Crédit Lyonnais Club Tourny.

**Bulletin d'adhésion individuel à retourner à :**

Société des Neurosciences  
Université Victor Segalen Bordeaux 2 - Case 67  
146, rue Léo-Saignat  
33076 BORDEAUX Cedex - France  
E-mail : [soc.neurosciences@bordeaux.inserm.fr](mailto:soc.neurosciences@bordeaux.inserm.fr)  
Internet : [www.neurosciences.asso.fr](http://www.neurosciences.asso.fr)



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

Lille, 17-20 mai 2005

Le programme  
sera diffusé  
à l'automne 2004

## *Secrétariat d'organisation*

**MCO Congrès**

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

27, rue du Four à Chaux - 13007 Marseille

Téléphone : +33 (0)4 95 09 38 00

Télécopie : +33 (0)4 95 09 38 01

[www.mcocongres.com](http://www.mcocongres.com)

Juin 2004

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

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

► Téléphone : 05 57 57 37 40

► Télécopie : 05 57 57 37 50

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

► Internet : www.neurosciences.asso.fr

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

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

**Concept maquette** *Mazarine communication*

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

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

**Ont participé à ce numéro** *C. André, A.-L. Benabid,  
G. Chapouthier, J.-M. Danion,  
A. Depaulis, C. Deransart,  
J.-A. Girault, J. Rossier,  
A. Gorea, C. Hammond,  
L. Mallet, A. Triller, P. Venault,*

**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<sup>er</sup> octobre pour  
le numéro d'hiver.*

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