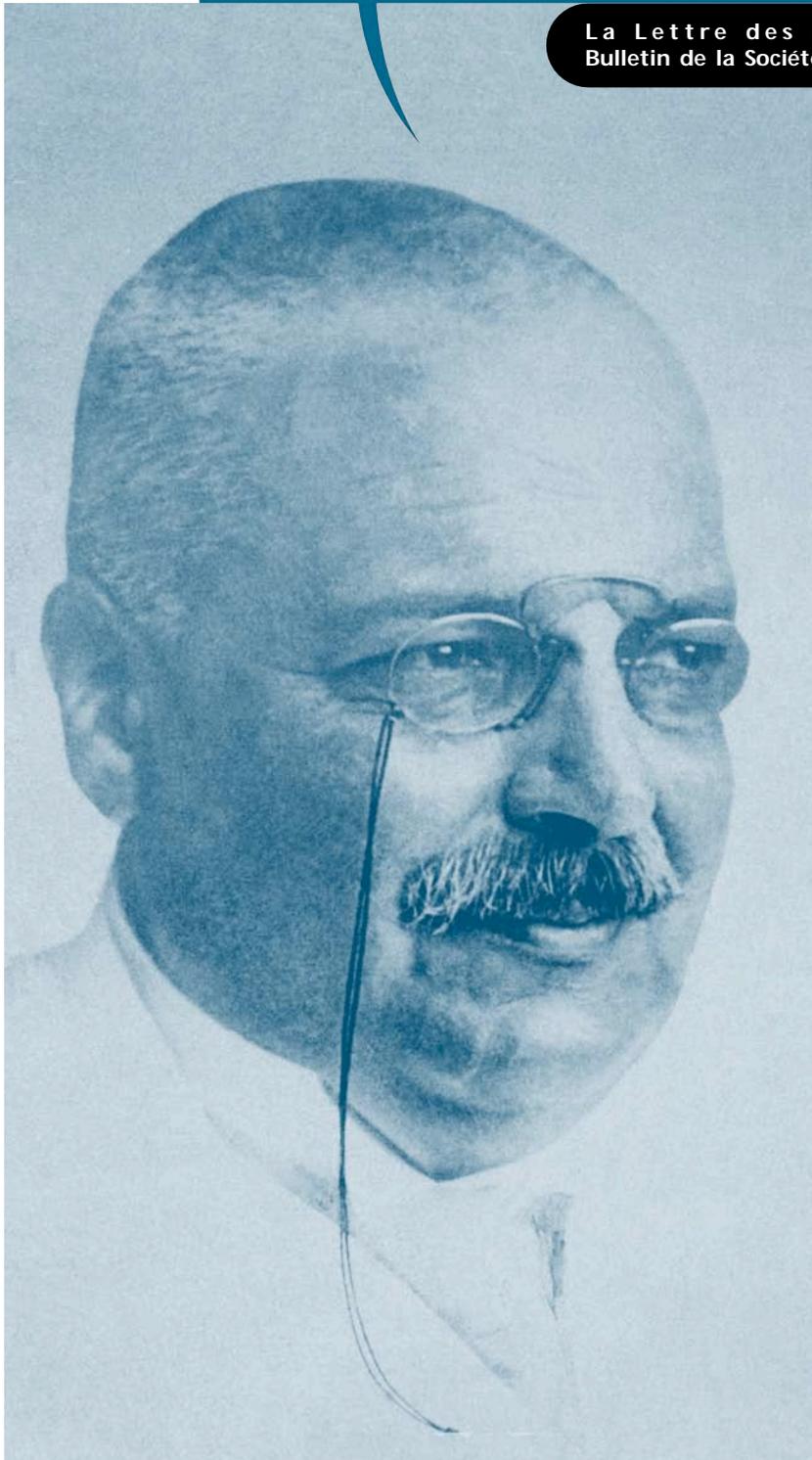


Sommaire

Éditorial	p. 2
Histoire des Neurosciences	p. 3
• Santiago Ramon y Cajal (1852•1934)	
Forum FENS 2008	p. 5
Clubs	p. 6
Dossier	p. 7
• Maladie d'Alzheimer	
Tribune libre	p. 15
• Un nouveau mode de conduction nerveuse de l'excitation sans potentiel d'action	
Assemblée Générale	p. 16
Vie de la Société	p. 20
Lecture Alfred Fessard	p. 22
• Stanislas Dehaene	
Colloque biennal	p. 23
Hommage	p. 24
• Jean Talairach 1911•2007	
Brèves	p. 27



Éditorial

par Luc Buée



Une rentrée pleine de rebondissements avec la réforme des universités, la bibliométrie au CNRS, l'apparition de structures RTRS/RTRA et bien d'autres... Il semble que nous soyons au début d'un changement majeur dans le paysage scientifique français.

Il y a aussi une actualité qui est particulièrement riche dans le domaine des Neurosciences. Tout d'abord, au niveau de la *Société des Neurosciences*, le Colloque de Montpellier a été un vrai succès confortant le changement positif observé à Lille. Je vous renvoie au bilan réalisé par J.-P. Pin et M. Desarménien (p. 23) et au compte rendu de l'Assemblée Générale de la *Société* (p. 16). Les étudiants et les jeunes chercheurs adhèrent largement à la *Société* et répondent présents à ces colloques. Le Forum de la FENS à Genève en juillet 2008 (p. 5) devrait confirmer cette tendance. Dans ce contexte, nous serions ravis d'accueillir dans le comité de rédaction de la Lettre de jeunes doctorants et post-doctorants afin de mieux refléter ce dynamisme des Neurosciences.

Comme je l'indiquais en introduction, la structuration de la Recherche se met également en place. Certaines universités fusionnent comme à Marseille (p. 27). De nouvelles structures apparaissent comme les RTRS/RTRA. Ceci est particulièrement vrai dans le domaine des Neurosciences où nous pouvons citer entre autres, les RTRS "Santé Mentale", réseau national en psychiatrie, "Neurocap" à Lyon, "FRHS", Fondation de recherche sur le handicap sensoriel à Paris et le RTRA "École des neurosciences de Paris-Ile-de-France" (p. 27). Nous abordions également dans un numéro précédent l'apparition des Neuropôles et de nouveaux Appels A Projets de l'ANR. Si l'ANR-Longévité est bien là, les neuropôles ne sont pas toutes en orbite. Je ne mentionne pas le Plan Alzheimer dont nous reparlerons dans la Lettre...

Dans ce numéro, vous retrouverez nos rubriques habituelles avec l' *Histoire des Neurosciences* où Jean-Gaël Barbara nous montre comment Santiago Ramon y Cajal a

contribué à faire évoluer la théorie du Neurone dans certains laboratoires français au début du XX^e siècle. Il nous présente ensuite un nouveau club de la *Société* qui est dédié à ce domaine de l' *Histoire des Neurosciences*.

Hasard du calendrier ou prescience du comité de rédaction, le *Dossier* s'intéresse à la maladie d'Alzheimer. Nous avons fait appel à de nombreux experts extérieurs que je tiens à remercier particulièrement car beaucoup d'entre eux ont participé à l'expertise collective Inserm ou sont actuellement impliqués dans la préparation du Plan Alzheimer 2008-2012. Vous y retrouverez les points de vue de nombreux professionnels et quelques informations sur ce troisième Plan Alzheimer.

Notre rubrique *Tribune Libre* donne la parole à Jean-Pierre Miolan et Jean-Pierre Niel sur une découverte originale : un nouveau mode de conduction nerveuse de l'excitation sans potentiel d'action. Ce nouveau concept fera sans doute couler beaucoup d'encre...

Vous retrouverez ensuite les différentes rubriques de la vie de la *Société* avec le compte rendu de l'assemblée générale, le bilan de la Semaine du Cerveau et du colloque de Montpellier avec l'intervention de Stanilas Dehaene dans le cadre de la *Lecture Alfred Fessard* et enfin les prix de thèse 2006.

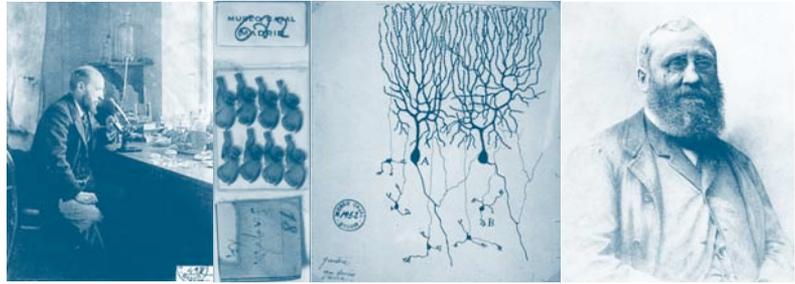
Enfin, Patrick Chauvel rend hommage à Jean Talairach, géographe et spéléologue du cerveau, dont nous avons appris le décès en mars dernier alors que nous terminions le numéro 32 de la Lettre.

J'espère que vous aurez plaisir à lire ce numéro relativement dense et je voudrais terminer cet éditorial en remerciant Dominique Poulain et son équipe pour le travail accompli ces deux dernières années et souhaiter la bienvenue à Etienne Hirsch et sa nouvelle équipe. ■

buee@lille.inserm.fr

Santiago Ramón y Cajal (1852•1934) et la France

par Jean-Gaël Barbara



Ramón y Cajal

Louis Ranvier

Les célébrations nombreuses des travaux de Ramón y Cajal, comme celles de 2006 commémorant le Prix Nobel de physiologie ou médecine attribué conjointement à Camillo Golgi, nous font le plus souvent oublier ce que la neurohistologie mondiale doit à la France. La première session d'histoire des sciences organisée par le club d'histoire des neurosciences au colloque de Montpellier en mai 2007 a été l'occasion de rendre non seulement hommage à Cajal, avec des collègues espagnols et un collègue italien, mais aussi de voir à travers le regard de l'illustre espagnol le contexte français exceptionnel qui a facilité l'émergence de la théorie du neurone, sa réception et sa défense durant les premières décennies du XX^e siècle, alors que le réticularisme perdurait dans certaines institutions françaises.

Lorsque Ramón y Cajal se décide à orienter toute son attention vers l'étude de l'anatomie microscopique, l'histologie française représente l'un des foyers les plus féconds de cette discipline. Lorsqu'il est venu passer des examens dans la capitale espagnole pour obtenir un poste académique, Cajal a été ébloui par de remarquables préparations microscopiques du docteur Aureliano Maestre de San Juan (1828-1890), premier professeur d'histologie à la Faculté de Madrid depuis 1873. Or, l'un des assistants du professeur est le docteur Leopoldo López García (1854-1932) qui a été élève de Louis Ranvier (1835-1922), histologiste et professeur d'anatomie générale au Collège de France. Cajal retourne à son université à Saragosse avec l'idée de reproduire les observations de ces trois maîtres. L'influence de la France est capitale à ses débuts. Son premier microscope, acheté avec ses économies gagnées lorsqu'il était médecin de guerre dans l'armée espagnole au cours de la campagne de Cuba (1874-1875), est négocié auprès d'un marchand d'instruments anciens ; il s'agit d'un modèle fabriqué par Constant Verick, fabricant parisien, élève du célèbre Edmund Hartnak, Allemand établi à Paris. Cajal s'achète aussi une tournette, plaque tournante pour luter⁽¹⁾ avec régularité, un microtome de Ranvier, et dispose d'un objectif à immersion à eau grossissant 800 fois. Parce qu'il ne lit pas encore parfaitement l'anglais ou l'allemand, Cajal lit en traduction française le *Traité d'Anatomie générale* (1843) de Friedrich Gustav Jakob Henle (1809-1885), le *Traité d'histologie et d'histochimie* (1871) de Hans Frey et les ouvrages français tels que le *Manuel d'anatomie générale* (1851) et le *Traité d'anatomie descriptive et d'histologie spéciale* (1854) d'Etienne-Michel Van Kempen (1814 -1893) ainsi que les nombreux ouvrages de Charles Robin (1821-1885), premier professeur d'histologie en 1862 à la Faculté de Médecine de Paris.

⁽¹⁾ Enduire certains objets, comme des bouchons de flacons, de cire ou d'une autre matière pour les rendre hermétiques.

Pendant que Cajal débute ses travaux, il s'abonne à des journaux comme *The Quarterly Journal of Microscopical Science*, premier journal de microscopie fondé en 1853, et pour les journaux français, au *Journal de micrographie* (1877) de Jules Pelletan ainsi qu'au *Journal d'anatomie et de physiologie* (1864) de Charles Robin. Les *Archives d'Anatomie Microscopique* ne paraîtront qu'à partir de 1897 grâce à Ranvier et Edouard-Gérard Balbiani (1823-1899).

Confronté à deux difficultés, s'informer des nouvelles avancées de l'histologie dont le Collège de France représente un bastion avancé, et surmonter le désintérêt général pour l'usage du microscope dans les facultés de médecine, Cajal est néanmoins résolu à devenir un histologiste bien avant sa découverte de la méthode de Golgi et à servir cette discipline en Espagne. C'est dans ce contexte qu'il prend l'histologie française comme modèle, et Louis Ranvier en particulier, dont le *Traité technique d'histologie* (1875) est, selon les mots mêmes de Cajal, sa bible. Par l'obtention de sa chaire d'anatomie générale au Collège de France en 1876, grâce au soutien de son maître Claude Bernard, Ranvier est l'emblème de la victoire de l'histologie microscopique cellulaire moderne. Cajal reconnaît volontiers l'influence majeure exercée par l'histologie française qui l'a mené parfois jusque dans l'erreur, par exemple lorsqu'il suit la conception de son ami et collègue Mathias Duval (1844-1907), professeur d'anatomie à la Faculté de Paris, et d'autres savants français, qui dénie aux globules blancs la faculté de traverser la paroi des vaisseaux sanguins.

Entre 1880 - l'année de sa première publication - et 1887 - l'année où il "découvre" la coloration de Golgi - Cajal réalise toutes sortes d'observations microscopiques

Santiago Ramón y Cajal (suite)

dont un grand nombre ne sont que des confirmations de résultats déjà établis. Mais il faut apporter deux nuances. La première est que Cajal se fait néanmoins déjà un nom pour ses capacités de travail. La seconde est qu'il connaît depuis au moins 1875 l'existence de la coloration de Golgi qui est citée à plusieurs reprises dans le *Traité de Ranvier* !

Dans sa première publication traitant de l'inflammation, Cajal avait reconnu ses erreurs en reportant la faute sur les idées des histologistes français. Dans son second travail, il répète les observations célèbres de Ranvier sur les terminaisons nerveuses en utilisant ses méthodes. Il étudie abondamment et cite les ouvrages plus spécialisés d'auteurs de toute l'Europe et accorde une importance particulière aux *Leçons sur l'histologie du système nerveux* (1878) et aux *Leçons d'anatomie générale de Ranvier* (1877-1878). Cajal est sensible à ses procédés de dissociation manuelle des nerfs colorés au nitrate d'argent ou à l'acide osmique. Ranvier est placé au même rang que les histologistes allemands Otto Deiters (1834-1863), découvreur de l'axone, et Max Schultze (1825-1874), son collaborateur qui édita le manuscrit posthume de Deiters. Lorsque Cajal s'affronte à Ranvier, il se permet parfois de le corriger comme lorsqu'il fait la démonstration d'un axone unique des neurones olfactifs, alors que Ranvier avait cru voir des ramifications. Cependant, le plus souvent, il reconnaît ses mérites. Mentionnons ici l'éloge par Cajal des travaux de Ranvier sur la dégénérescence et la régénération des fibres après lésion. Enfin, il lui arrive de se soumettre – au moins une fois – finalement à son opinion après s'être longtemps égaré dans l'erreur. Ainsi, Cajal reconnaît-il lui-même avoir tellement tardé pour reconnaître la bifurcation en forme de T des neurones des ganglions rachidiens, découverte par Ranvier, qu'il ne put empêcher ses détracteurs de pointer son erreur.

Mais la rectification de la mauvaise observation de Ranvier sur les neurones de la muqueuse olfactive fut réalisée en 1889 grâce à la nouvelle technique de Golgi et publiée dans un article intitulé *Nuevas aplicaciones del método de coloración de Golgi* qui parut dans la *Gaceta Médica Catalana*.

Dans son autobiographie, Cajal décrit quelles furent sa surprise et sa joie de découvrir la coloration de Golgi lors d'une démonstration publique du psychiatre Luis Simarro Lacabra (1851-1921) à Madrid. Lors du même séjour à Madrid, Cajal avait fait une visite au laboratoire de Maestre de San Juan où López García l'avait entretenu des dernières mises au point techniques de Ranvier. Simarro Lacabra avait réussi à colorer par la technique chromo-argentique des sections de cortex. Mais qu'il ait reproduit cette coloration par lui-même en suivant les travaux directement de Golgi, ou qu'il ait réellement appris cette technique en suivant les cours de Ranvier reste à être

précisé. Selon Cajal, il ne faisait guère de doute que Ranvier n'avait pas essayé lui-même la technique de Golgi. Pourtant, Ranvier lui accorde un intérêt réel un an après la première publication très discrète de Golgi qui relate cette méthode (1873) sans figure, lorsque Ranvier prépare en 1874 son traité technique. Les appréciations de Ranvier au sujet de la technique de Golgi ne sont ni vagues ni équivoques, mais précises. Ranvier reconnaît l'intérêt de la méthode pour suivre l'axone des cellules de Purkinje, ainsi que pour différencier les nombreuses ramifications des dendrites et des axones des neurones corticaux. S'il semble circonspect devant les défauts de cette précipitation qui s'arrêtent parfois de façon abrupte, il insiste sur la beauté remarquable de certaines préparations. Aussi ne pouvons-nous partager sans réserve l'opinion de Cajal, qui pourtant semble acceptée par de nombreux scientifiques intéressés par l'histoire de la coloration de Golgi. Contrairement à cette opinion, nous pensons que Ranvier a dû pratiquer la coloration de Golgi précocement. C'est ce que nous aimerions démontrer en consultant les archives disponibles de Ranvier. Si tel était le cas, Cajal aurait pu apprendre cette technique par Lacabra, *via* Ranvier, comme cela a été suggéré sans preuve directe par Fernandez et Breathnach (*J His Neurosc*, 2001, 10, 19-26).

Le grand mérite de Cajal à cette époque est d'avoir non seulement compris l'intérêt de la nouvelle coloration, mais aussi d'avoir cherché à la rendre moins capricieuse. Cependant, il ne faut pas croire que Cajal était seul dans cette entreprise ; il mentionne à juste titre les efforts de Lacabra qui sont cependant restés dans l'oubli. En France, il est difficile de trouver des travaux publiés à cette époque utilisant cette technique. Cajal, conscient du caractère dogmatique de la science en France et en Allemagne, voulut faire connaître ses travaux notamment dans la sphère allemande qui semblait particulièrement ignorante de ses études, en publiant dans des journaux germaniques, en adhérant à la société anatomique allemande et en assistant au congrès de cette société à Berlin en 1889, au cours de laquelle il put faire des démonstrations publiques de ses plus belles préparations microscopiques. Ce que l'on sait moins en revanche, c'est le rôle que tint le français dans cette aventure, puisque Cajal publia des traductions en français de ses textes espagnols dans ces revues allemandes, mais aussi parce que ses démonstrations furent données à Berlin en français.

Au cours des années 1890, la réaction française aux travaux de Cajal et la réception de sa doctrine du neurone furent vives et entières chez quelques savants parmi lesquels on compte Léon Azoulay, jeune histologiste collègue de Cajal, Mathias Duval, et Jules Déjerine, élève de Vulpien, chef de service à Bicêtre, puis à la Salpêtrière.

Azoulay demeure célèbre pour sa traduction définitive en français de l'œuvre capitale de Cajal, *Histologia del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados* (1897-1904), largement complétée et mise à jour par l'auteur, ce qui en fait un ouvrage très supérieur à son édition espagnole. Les éditions Maloine (Paris) avaient proposé à Cajal cette traduction qui parut en 1911. Mathias Duval, histologiste de l'école de physiologie de Strasbourg, avant la guerre de 1870, était un partisan précoce de la théorie cellulaire. Il devint un adepte de la théorie de Cajal et l'un des anatomistes français qui fit usage de la coloration de Golgi dans le domaine de l'histophysiologie. Déjerine et son épouse Augusta Marie Déjerine-Klumpke (1859-1927) soutinrent les conceptions de Cajal et firent entrer le concept de neurone dans le domaine de la pathologie à la Salpêtrière. Il faut noter que Mme Déjerine-Klumpke, américaine et première femme interne des hôpitaux de Paris, fut l'élève de Vulpian, mais aussi de Louis Ranvier. Enfin, Cajal apprécia le successeur de Ranvier, Jean Nageotte (1866-1948), neurologue issu de la Salpêtrière, partisan fidèle de la théorie du neurone et anatomopathologiste intéressé par la dégénérescence des neurones des ganglions nerveux. Ces personnalités ne furent pas seulement des soutiens professionnels pour Cajal, mais aussi des amis. Lorsqu'il commença ses études avec la technique de Golgi, Cajal s'intéressa aux phénomènes de suggestion, au somnambulisme expérimental et à l'hypnose, et à l'école de Jean-Martin Charcot (1825-1893) à la Salpêtrière dont ses amis français étaient pour une grande part issus. Plus largement, la France honora Cajal assez précocement avec par exemple le Prix Fauvel de la Société de Biologie qui lui fut décerné en 1896.

Si tous les liens qui unirent Cajal à la France sont loin d'être tous élucidés – laissant encore à l'historien un champ propre d'investigations – ces faits qu'on a rapportés permettent de mieux comprendre le rôle important qu'eut la France dans la carrière de Cajal et plus largement dans le développement d'une histologie cellulaire qui devient véritablement neuronale. L'enthousiasme initial pour la théorie du neurone, laissant place au début du XX^e siècle à une polémique ouverte avec le réticularisme, permit la création d'une communauté internationale de neurohistologistes. Mais à l'aube du XX^e siècle, se dessinait une autre bataille, cette fois dans le domaine de la physiologie, dans laquelle le rôle du neurone comme unité fonctionnelle des circuits nerveux allait devenir une question brûlante, au cours de laquelle Cajal trouva un allié cette fois du côté de la Grande-Bretagne en la personne de Charles Sherrington. ■

Jean-Gael.Barbara@snv.jussieu.fr

6^e Forum FENS Genève 12-16 juillet 2008



Le programme scientifique du Forum FENS 2008 est établi. Il comprend : 9 conférences plénières, 11 lectures spéciales, 56 symposiums, 7 sessions posters, 4 workshops ainsi qu'une exposition commerciale.

Date limite de soumission de résumé :

31 janvier 2008.

CONFÉRENCES PLÉNIÈRES

Thomas M. Jessell (*New York, USA*)
Genetic analysis of spinal sensory-motor circuits.

Barry J. Dickson (*Vienna, Austria*)
Neural circuits subserving innate behaviour in *Drosophila*.

Riitta Hari (*Helsinki, Finland*)
When time matters: Neuromagnetic approach to human brain function.

Magdalena Götz (*Munich, Germany*)
Glial cells generate neurons – new views on neurogenesis and neural repair.

Barry Everitt (*Cambridge, United Kingdom*)
Neural systems of reinforcement for drug addiction: from impulsive actions to compulsive habits.

David Attwell (*London, England*)
Brain power, and its failure in pathology.

Elena Cattaneo (*Milan, Italy*)
Pathogenic mechanisms in Huntington's Disease.

Daniel Schacter (*Cambridge, USA*)
Constructive memory: Remembering the past to envisage the future.

Bert Sakmann (*Heidelberg, Germany*)
Neurophysiology of decision making in the rodent brain.

Pour plus d'informations, consulter :
<http://forum.fens.org/2008>

Club d'histoire des Neurosciences

par Jean-Gaël Barbara

Le Club d'Histoire des Neurosciences (CHN) a été créé le 9 décembre 2005 à la demande de Jean-Gaël Barbara⁽¹⁾. La communauté des historiens des neurosciences constituée autour de Claude Debru, professeur de philosophie des sciences à l'ENS Ulm, a accepté de participer à la demande de création du club. Les membres fondateurs comprenaient - parmi les membres sociétaires - Alain Berthoz, Pierre Buser, André Calas, François Clarac, Marc Jeannerod, Jean-Claude Lecas, Jean Mariani, Jacques Paillard, Monique Rogard et Danièle Tritsch, et - comme membres non sociétaires, philosophes et historiens des sciences - Claude Debru, Céline Chérici, David Romand (chercheurs en histoire des neurosciences au REHSEIS) et Jean-Claude Dupont (Maître de Conférence à l'Université d'Amiens en histoire des neurosciences). À l'heure actuelle, le CHN comprend plus d'une cinquantaine de membres et s'est ouvert à des membres étrangers, ainsi qu'à des historiens de la neurologie clinique. Il comprend, outre des chercheurs ayant cessé leurs activités de recherche scientifique, de jeunes chercheurs en neurosciences. Il est attendu une forte augmentation du nombre d'adhérents ces prochaines années en raison d'un intérêt grandissant au sein de la communauté des neuroscientifiques. De grandes manifestations, colloques et réunions, prévues ces prochaines années seront l'occasion d'accroître sa visibilité.

Le CHN développe des partenariats et des collaborations avec plusieurs institutions dont la bibliothèque inter-universitaire de médecine (BIUM, <http://www.bium.univ-paris5.fr>), qui assure l'hébergement et le maintien de son site internet (CHN, <http://www.bium.univ-paris5.fr/chn>). Une collaboration scientifique concerne des campagnes de numérisation de textes d'anciens neuroscientifiques et la rédaction de notices. Certains membres du CHN ont participé à un volume d'histoire des neurosciences édité par JG Barbara, Cl Debru et P Buser aux CR Acad Sci Biologies (volume 329, vol. 5-6, 2006). Des liens avec certains laboratoires d'histoire des sciences au CNRS, notamment le REHSEIS, permettent l'organisation de journées de travail communes. Le CHN se rapproche de

la société internationale d'histoire des neurosciences (ISHN, International Society for the History of the Neurosciences, <http://www.ishn.org>), avec l'idée de participer activement à son colloque annuel 2008 à Berlin et à l'organisation d'un colloque à Paris dans l'avenir proche. Toutes les personnes intéressées pour participer à l'organisation de ce colloque peuvent s'inscrire dès à présent au CHN, ainsi qu'à l'ISHN (Online Full Membership form, <http://www.tandf.co.uk/journals/offer/njhn-so.asp>, l'inscription chez l'éditeur au tarif offert pour les membres de l'ISHN tient lieu d'adhésion à cette société).

Les thèmes déjà abordés au CHN, ou lors de réunions organisées en collaboration avec lui, comprennent l'histoire du neurone, Ramón y Cajal, Alfred Fessard, l'école française de neuroanatomie, l'histoire de l'hypophyse, Antoine Rémond, l'invention de la maladie d'Alzheimer et les origines behavioristes des neurosciences.

Enfin, un programme d'échange franco-russe en histoire des neurosciences démarre avec le soutien financier du CNRS et de l'agence russe pour la recherche fondamentale, grâce à Jean-Gaël Barbara, Jean-Claude Dupont, Jean Massion et nos collègues russes. Un colloque sur les physiologistes russes et leurs relations avec la France aura lieu les 17 et 18 avril 2008 à Paris, au laboratoire CNRS UMR 7102. La prochaine réunion de travail est prévue à l'automne. ■

jean-gael.barbara@snv.jussieu.fr

⁽¹⁾ JG Barbara est membre de la Société des Neurosciences, chercheur CNRS en neurosciences dans l'UMR 7102 (dir. Jean Mariani) à l'Université Pierre et Marie Curie (CNRS UMR 7102), chercheur associé au laboratoire de recherches historiques et épistémologiques sur les sciences exactes et les institutions scientifiques REHSEIS UMR CNRS 7596, (<http://www.rehseis.cnrs.fr>), membre du programme CNRS sur l'histoire des neurosciences en France après 1945 de Claude Debru (professeur de philosophie des sciences de l'ENS Ulm). Il a soutenu récemment une thèse en histoire des sciences. *La constitution d'un objet biologique au vingtième siècle, enquête épistémologique et historique sur les modes d'objectivation du neurone.*

Maladie d'Alzheimer

par Jean-Gaël Barbara, Francis Castets, Jean-Christophe Poncer et Luc Buée

La maladie d'Alzheimer décrite en 1906 par le psychiatre et neuropathologiste allemand Alois Alzheimer est longtemps restée inconnue du grand public. John Irving nous racontait en 1985 dans "The Cider House Rules" cette anecdote sur la maladie de ce pauvre Alfred (considéré comme un vieil alcoolique caractériel) et dont personne ne se rappelait le nom et où la maladie d'Alzheimer est devenue la maladie du marteau d'Al (Al's Hammer disease). Aujourd'hui, la maladie d'Alzheimer est connue de tous. Chacun autour de soi a un proche affecté par la maladie. En France, les classes politiques vieillissantes ne favorisaient pas le développement de la recherche sur cette maladie, sans doute par peur de la maladie, peur du regard des autres... Le Plan Alzheimer 2007 devrait changer cela.

Le point de vue du sociologue

par Serge Clément

L'image de la maladie d'Alzheimer dans la société est très négative. Les analyses sociologiques qui ont porté sur la représentation de la maladie dans les médias font le constat d'une ambiance catastrophiste, qui contribue à exacerber la peur de la maladie. Parce qu'elle touche à ce qui apparaît comme l'essentiel de l'identité de la personne (sa capacité à exercer son jugement) cette maladie est devenue le symbole de la mauvaise vieillesse. Cette image a des conséquences à leur tour très négatives : la parole sur la maladie étant assurée essentiellement par la médecine, le malade apparaît comme passif, sans réel rôle d'acteur. Cette stigmatisation, qui touche aussi les proches familiaux, entraîne, pour beaucoup, un réflexe d'évitement du risque du diagnostic. Pourtant des recherches sociologiques ont montré que les malades pouvaient faire preuve de capacités à affronter la maladie par des stratégies de maintien de leur identité. Encore leur faut-il un environnement favorable à des interactions satisfaisantes et aidantes avec l'entourage. Car l'évolution de la maladie n'est pas déterminée uniquement par la physiologie du cerveau, mais aussi par la qualité des relations du malade. Ce dernier, dès le diagnostic, interprète les symptômes (essentiellement alors la perte de mémoire) selon le sens qu'il veut conserver de son identité. Selon les sociologues, des processus d'ajustement qui visent au maintien du soi se mettent en place. Si ce qui relève des rôles sociaux paraît le plus difficile à conserver, le soi le plus intime est défendu grâce à une véritable stratégie de combat contre la maladie. Le succès de ces stratégies est dépendant des ressources dont dispose le malade et son entourage. Au-delà des ressources financières personnelles, qui peuvent être la cause d'inégalités dans la prise en charge, c'est l'accès à des services de qualité qui peut différencier fortement les situations. Le personnel en charge des soins peut développer des opportunités d'aide dans la lutte pour le maintien de l'identité comme au contraire les

entraver. La considération du malade comme une personne active et partie prenante de la relation est la condition de l'efficacité de cette aide. Pour cela, il est nécessaire de mieux connaître le vécu de la maladie, de donner la parole aux malades, et d'abaisser le climat de peur qui accompagne la maladie.

sclement@cict.fr

Le point de vue de l'épidémiologiste

par Jean-François Dartigues

Selon les estimations tirées de l'étude Paquid, il y aurait actuellement en France 860 000 personnes présentant une démence et 220 000 nouveaux cas par an dont les deux tiers ont une maladie d'Alzheimer. La moitié des cas survient après 85 ans. 330 000 personnes auraient actuellement une démence sévère avec environ 150 000 nouveaux cas de démence sévère chaque année.

La démence est de loin la cause principale de dépendance lourde chez le sujet âgé et le motif principal d'entrée en institution. Environ les trois quarts des personnes vivant en maison de retraite sont démentes, de même que 72 % des personnes éligibles pour l'Allocation Personnalisée Autonomie. La démence et la maladie d'Alzheimer ont donc une place prépondérante dans la dépendance du sujet âgé après 65 ans.

Compte tenu du vieillissement prévisible de la population, si rien ne change quant à l'incidence et la durée de la maladie d'Alzheimer, il devrait y avoir 1 200 000 cas de démences en France en 2020 et 2 100 000 cas environ en 2040.

La dépense annuelle consacrée à la prise en charge de la maladie d'Alzheimer a été estimée à 9,9 milliards d'euros pour 2004, soit 0,6 % du PIB. Elle pourrait atteindre 2 % du PIB en 2040 si l'évolution des cas est conforme aux prévisions.

Afin de contrôler le phénomène et de faire baisser l'incidence de la maladie, il est devenu urgent de développer la prévention primaire et secondaire. La maladie

Maladie d'Alzheimer (suite)

d'Alzheimer est une pathologie multifactorielle. Les pistes de prévention existent malgré certaines controverses épidémiologiques. Les facteurs de risques de maladie d'Alzheimer reconnus par toute la communauté scientifique sont l'âge, l'allèle E4 du gène de l'apolipoprotéine E et le niveau d'études. Malheureusement, en l'état actuel de nos connaissances, on ne peut pas agir sur ces facteurs. La piste de prévention la plus crédible est celle des facteurs de risque cardiovasculaires, notamment le traitement de l'hypertension artérielle qui a fait l'objet des seuls essais randomisés positifs de prévention primaire. Les autres pistes sont la piste nutritionnelle, notamment la consommation régulière de fruits, de légumes et de poisson, la préservation de capacités de réserves cognitives par une vie sociale et culturelle active et stimulante, l'exercice physique régulier et la lutte contre la solitude et les troubles affectifs.

jean-francois.dartigues@isped.u-bordeaux2.fr

Comment reconnaître une maladie d'Alzheimer ?

par Florence Pasquier

Les premiers symptômes qui orientent vers une maladie d'Alzheimer sont les troubles de mémoire épisodique, c'est-à-dire des faits inscrits dans un contexte précis de temps et d'espace (ce qu'on a fait la veille, ce qui a été dit au journal télévisé du soir...), y compris prospective (appeler son garagiste), plus fréquents et moins banals que les oublis que chacun peut avoir. Ils portent initialement vers les souvenirs les plus récents. L'absence de résonance que l'évocation du souvenir par un tiers devrait produire est inquiétante (tu ne devais pas appeler ton garagiste ?) : il ne s'agit pas seulement d'un trouble du rappel, de l'évocation, de la récupération du souvenir (assez banal et peu spécifique), mais de l'encodage, du

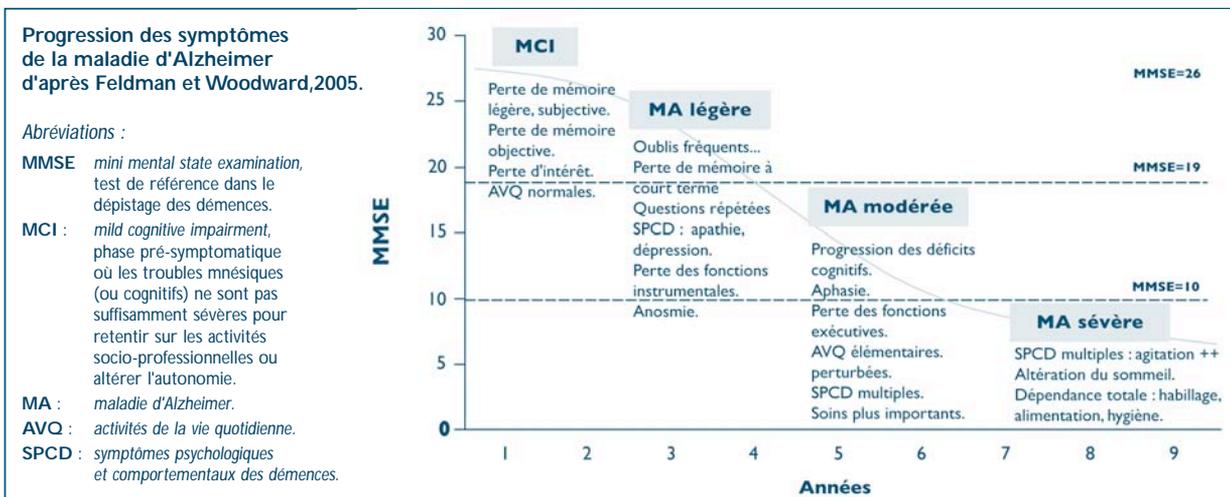
stockage et de la consolidation de celui-ci. Généralement de façon simultanée ces troubles de mémoire, qui s'aggravent progressivement et durent depuis plusieurs mois, s'accompagnent de troubles des fonctions exécutives (qui peuvent être inauguraux) : programmation des actions, anticipation, maintien des objectifs, qui font que ce qui paraissait facile et automatique auparavant devient laborieux et les patients tendent à éviter les tâches complexes. À ce stade, le profil mnésique (évalué par des tests de mémoire appropriés) oriente vers un dysfonctionnement des structures hippocampiques et en l'absence d'autre cause, d'autant que l'imagerie montre une atrophie de ces régions, et dans un futur proche avec l'appui généralisé des biomarqueurs du LCR, voire du sang, le diagnostic de maladie d'Alzheimer, bien avant une perte d'autonomie, peut-être évoqué. Avec l'évolution, les symptômes qui confirment le diagnostic sont les troubles du langage (d'abord langage complexe, puis manque du mot, paraphasies –utilisation d'un mot pour un autre– sémantiques (dans le même registre), ou visuo-sémantique (avec en plus une proximité visuelle), les troubles des praxies gestuelles (notamment au début la reproduction de gestes sans signification), constructives (copie de dessins géométriques), la reconnaissance des visages, des lieux, voire des objets, la désorientation dans le temps et dans l'espace.

pasquier@chru-lille.fr

Neuropsychologie et neuro-imagerie

par Béatrice Desgranges et Francis Eustache

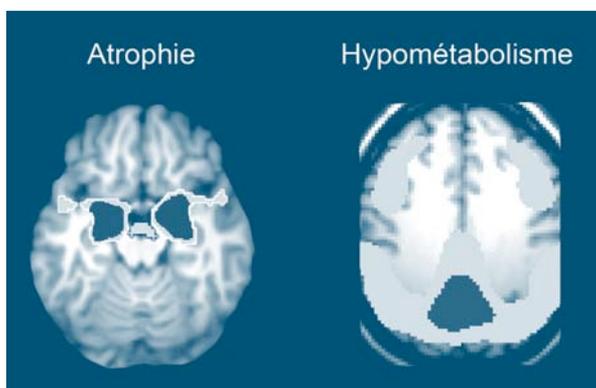
La description des perturbations cognitives et de leurs substrats cérébraux dans la maladie d'Alzheimer, y compris aux stades précoces, est maintenant très précise. Les troubles inauguraux touchent la mémoire épisodique



qui concerne les événements personnellement vécus dans leur contexte temporel et spatial d'acquisition. Ils se caractérisent par des difficultés à acquérir et à restituer des souvenirs, en particulier ceux portant sur des faits récents. La mémoire sémantique, qui stocke les concepts, les connaissances générales sur le monde et sur soi-même, est perturbée précocement, alors qu'elle résiste bien aux effets de l'âge, ce qui fait de son atteinte un argument en faveur d'une maladie dégénérative. La mémoire de travail, qui permet de stocker et manipuler de petites quantités d'informations pendant un bref laps de temps, est également perturbée, notamment ses aspects les plus élaborés incluant les fonctions exécutives. Les systèmes mnésiques de plus bas niveau, comme le système de représentations perceptives, qui rend compte des effets d'amorçage perceptif, et la mémoire procédurale, qui sous-tend diverses habiletés sont plus résistants, tout du moins aux premiers stades de l'affection. La préservation de ces systèmes de mémoire peut servir de socle à la prise en charge des patients.

L'imagerie cérébrale est bien en accord avec la clinique comme le montrent les études de corrélations cognitivo-morphologiques et cognitivo-métaboliques que nous avons développées dans notre Unité (voir Desgranges et al, Rev. Neurol., 2004 pour revue). Les études en imagerie par résonance magnétique (IRM) soulignent les altérations morphologiques cérébrales qui touchent en premier lieu la région hippocampique. L'atrophie s'étend ensuite à d'autres régions (cortex temporal externe, gyrus cingulaire postérieur, cortex temporo-pariétal), en accord avec l'expansion des dégénérescences neurofibrillaires.

La tomographie par émission de positons (ou TEP) révèle que la réduction du métabolisme du gyrus cingulaire postérieur constitue l'anomalie la plus précoce. L'atteinte fonctionnelle de cette région, alors peu marquée par l'atrophie, pourrait au moins en partie s'expliquer par l'effet à distance de l'altération morphologique



Les régions cérébrales les plus atteintes dans la maladie d'Alzheimer correspondent aux régions les mieux préservées au cours du vieillissement normal, en particulier l'hippocampe (atrophie) et le gyrus cingulaire postérieur (hypométabolisme).

Éthique

par Fabrice Gzil

Parmi les nombreux dilemmes éthiques soulevés par la maladie d'Alzheimer, l'un des plus difficiles concerne le respect de l'autonomie décisionnelle : comment respecter l'autonomie lorsqu'elle est fragilisée par la maladie ? Par exemple, comment faire lorsque les personnes expriment des préférences qui paraissent contradictoires avec leurs intérêts ou avec les intérêts des tiers ? Quel niveau de risque peut-on laisser courir à des personnes vulnérabilisées par la maladie ? Jusqu'à quel point est-il légitime que les proches sacrifient leur propre qualité de vie et mettent en danger leur propre santé pour venir en aide à la personne malade ? Ces questions sont particulièrement difficiles car il est souvent délicat d'établir les préférences des patients. Si ceux-ci continuent assez longtemps de manifester des refus, ils n'expriment souvent plus d'authentiques préférences : jusqu'à quand y a-t-il un sens à parler de consentement libre et éclairé ? Comment parler et agir au nom de quelqu'un qui ne s'exprime plus ? Qui est légitime pour représenter le malade et pour prendre quelles décisions ? Les soignants et les aidants, les professionnels et les familles rencontrent quotidiennement ce genre de difficultés.

fabricegzil@free.fr

de la région hippocampique. À un stade plus avancé de la pathologie, la baisse du métabolisme concerne le cortex temporo-pariétal et le cortex frontal, mais le métabolisme du cortex primaire moteur et sensoriel, des noyaux gris centraux et du cervelet demeure relativement préservé. En revanche, de façon inattendue, la région hippocampique n'apparaît pas souvent hypométabolique, y compris dans des études portant sur de grands échantillons de patients. Ceci suggère l'existence de mécanismes compensatoires, notamment aux stades très précoces de la maladie, dont la nature exacte reste à déterminer.

Au stade de maladie d'Alzheimer avérée, les études d'activation en TEP ou en IRM fonctionnelle convergent vers une diminution des activations hippocampiques et montrent une augmentation des activations situées dans le cortex frontal. Là encore, la notion de mécanismes compensatoires est régulièrement avancée, hypothèse récemment confortée par l'existence de corrélations significatives entre les activations frontales et les performances mnésiques. De nouvelles méthodes d'imagerie se développent actuellement pour visualiser les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires, ainsi que pour appréhender les troubles de la connectivité entre les régions et les anomalies de la substance blanche. Bien en accord avec les résultats neuropsychologiques, les travaux d'imagerie cérébrale sont précieux pour mieux comprendre la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Ces altérations révélées par l'imagerie sont très différentes des modifications qui surviennent au cours du vieillissement normal (Kalpouzos et al, *Neurobiol. Aging*, 2007 et voir figure).

desgranges-b@chu-caen.fr
neuropsycho@chu-caen.fr

Maladie d'Alzheimer (suite)

Réseau médico-social...

par Karine Fraysse

Un exemple de réseau ville-hôpital régional pour la maladie d'Alzheimer dans le Nord-Pas-de-Calais.

Méotis est issu d'une réflexion pluridisciplinaire des principaux acteurs hospitaliers, libéraux, médico-sociaux, institutionnels et associatifs du Nord-Pas-de-Calais qui articulent leur compétence depuis le début des années 90 pour une meilleure prise en charge des personnes atteintes de maladie d'Alzheimer ou de pathologies apparentées. Financé depuis décembre 2002 au titre de la dotation régionale pour le développement des réseaux (DRDR) et porté par le CHRU de Lille, ce réseau ville-hôpital répond à 5 objectifs de soins, de prise en charge médico-sociale, de recherche, de formation et de santé publique en aidant au diagnostic précoce, assurant une prise en charge de qualité des patients et de leur famille, formant et informant ses usagers, grand public ou professionnels (colloques, formation médicale continue, référentiels, bases de données des ressources régionales...). Sa dimension régionale contribue à modérer les effets de la disparité de l'offre de soins et d'une densité médicale problématique afin de promouvoir une couverture territoriale équitable. En l'absence de cotation, trois neuropsychologues offrent une aide aux spécialistes en réalisant une évaluation des fonctions cognitives de leurs patients, au cabinet ou dans certains cas à domicile, permettant d'orienter le diagnostic et de guider l'accompagnement. Sollicités par les familles et les partenaires de leur secteur qui leur reconnaissent un rôle "expert" de par leur connaissance aiguë de la maladie et de ses troubles, 4 infirmières coordinatrices déchargent les médecins des aspects médico-sociaux dans le cadre du maintien à domicile (ou de ses limites) en y coordonnant, après l'annonce diagnostique, toute action visant à améliorer la qualité de vie du patient et de l'aidant, anticipant ainsi épuisement, isolement et situations à risque. Deux psychosociologues de liaison en cours de recrutement contribueront prochainement à l'orientation des aidants en difficulté et à la mise en œuvre d'actions préventives et éducatives. Une directrice et une assistante complètent le dispositif. Depuis 2003, les neuropsychologues ont effectué 3 840 consultations dont 3 483 libérales, collaborant avec la quasi-totalité des neurologues régionaux. La file active totale des patients pris en charge par les Infirmiers Diplômés d'État est de 834 personnes au 30 juin 2007 : 6,7% ont moins de 60 ans, le 1/4 moins de 75 ans. Pour plus d'informations : www.meotis.fr.

k-fraysse@chru-lille.fr

Maladie d'Alzheimer : neuropathologie

par Charles Duyckaerts

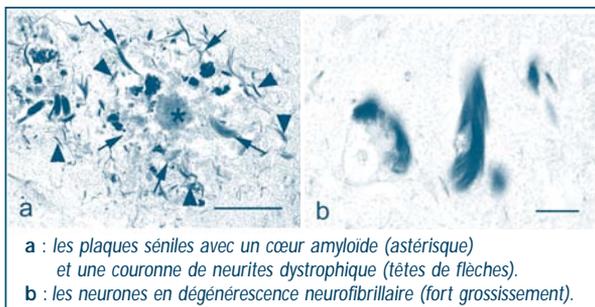
Les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires sont les deux lésions qui permettent le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Le cœur de la plaque sénile est constitué par l'accumulation extracellulaire de peptide A β . La dégénérescence neurofibrillaire consiste en l'accumulation intracellulaire de protéines tau. Le peptide A β et la protéine tau sont des constituants cellulaires normaux, anormalement accumulés. Le rôle physiologique de la protéine tau dans la polymérisation des neurotubules est bien connu. La fonction normale du peptide A β , si elle existe, demeure quant à elle inconnue.

La pathologie neurofibrillaire affecte principalement le cortex entorhinal et l'hippocampe, ainsi que les aires associatives alors que les aires primaires sont longtemps préservées. Elle touche également des structures sous-corticales, ayant toutes pour propriété de projeter directement sur le cortex (noyaux limbiques du thalamus, noyau basal de Meynert, locus coeruleus, noyaux du raphé...). La plaque sénile est constituée d'un dépôt focal de peptide A β entouré d'une couronne de prolongements axonaux enrichis en protéine tau.

L'analyse d'un grand nombre de cas, d'âge et de sévérité variables, a permis de retracer l'évolution de ces lésions et d'en stigmatiser les stades. Les lésions neurofibrillaires intéressent successivement la région entorhinale (stade I et II de Braak), hippocampique (stades III et IV), et néocorticale (stades V et VI). L'évolution des symptômes suit celle des stades. Les 5 "phases" de Thal décrivent ainsi l'évolution des dépôts de peptide A β , qui surviennent de façon successive et additive, dans le néocortex, l'aire entorhinale et l'hippocampe, les noyaux sous-corticaux, le tronc cérébral et finalement le cervelet. Les lésions neurofibrillaires hippocampiques et les dépôts diffus néocorticaux de peptide A β , souvent asymptomatiques, sont particulièrement fréquents chez les sujets âgés ; ils étaient toujours présents dans les cerveaux de centaines étudiées au laboratoire. L'évolution de ces lésions asymptomatiques demeure inconnue aujourd'hui. Leur fréquence laisse penser qu'elles peuvent rester stables pendant plusieurs années. Elles pourraient ainsi n'être que le témoin d'un "vieillessement physiologique" ou signer la présence d'une maladie d'Alzheimer débutante.

Les lésions positives que nous venons de décrire sont associées à une perte synaptique, probablement précoce, et à une mort neuronale qui, quant à elle, pourrait être tardive. Les modèles transgéniques ont permis d'étudier *in vivo* les plaques séniles (souris APP) et les dégénérescences neurofibrillaires (souris tau) mais la relation entre ces deux lésions demeure mal comprise.

charles.duyckaerts@psl.ap-hop-paris.fr



Facteurs génétiques

par Dominique Campion

La maladie d'Alzheimer est une affection polyfactorielle qui résulte de l'interaction entre un terrain génétique et des facteurs de l'environnement. L'implication des gènes dans la maladie d'Alzheimer est double : d'une part, il existe des formes monogéniques rares, caractérisées par un début précoce et par l'atteinte d'un sujet sur deux à chaque génération (formes autosomiques dominantes) ; d'autre part, dans les formes courantes de la maladie à déterminisme polyfactoriel, sont impliqués des facteurs de risque génétique (polymorphismes de l'ADN), qui constituent simplement un terrain génétique.

Les formes monogéniques à transmission mendélienne autosomique dominante

Entre 1991 et 1995, trois gènes responsables des formes familiales à début précoce (avant 60 ans) de la maladie d'Alzheimer ont été identifiés. Il s'agit du gène APP sur le chromosome 21, dont les mutations (y compris les duplications responsables des formes avec angiopathie amyloïde) concernent 15 % de l'ensemble des formes monogéniques, des gènes préséniline 1 (PSEN1 sur le chromosome 14) et préséniline 2 (PSEN2 sur le chromosome 1) qui représentent environ 70 % des formes monogéniques. Les mutations sont à pénétrance complète, ce qui signifie que les porteurs développent inexorablement la maladie autour de 55 ans en moyenne.

Les facteurs de risque

La maladie d'Alzheimer est l'une des premières pathologies humaines dans laquelle un facteur de risque, non indispensable ni suffisant mais associé à la maladie a été identifié dès 1997. Ce facteur est l'allèle e4 du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE).

En pratique

L'analyse moléculaire permet de confirmer le diagnostic et de réaliser un diagnostic présymptomatique des apparentés à risque dans les formes précoces mais concerne un nombre infime de patients. Le génotypage de l'ApoE à des fins diagnostiques n'est pas justifié actuellement en population générale puisqu'aucune attitude thérapeutique ne peut être proposée aux sujets porteurs de l'allèle e4. En revanche, ce génotypage est utile dans les essais thérapeutiques et en recherche.

Dominique.campion@univ-rouen.fr

La place de tau dans la maladie d'Alzheimer

par Jean-Pierre Brion

Les protéines tau associées aux microtubules ont été initialement identifiées comme la composante moléculaire des dégénérescences neurofibrillaires (DNF), une lésion caractéristique de la maladie d'Alzheimer, grâce à l'étude de tissus cérébraux provenant de patients atteints de cette maladie. Ces études ont aussi rapidement démontré que ces protéines étaient anormalement modifiées dans cette maladie (notamment parce qu'elles présentent un profil d'hyperphosphorylation particulier). Les études neuropathologiques et biochimiques ont établi que les DNF envahissent le cortex cérébral de manière non aléatoire dans la maladie d'Alzheimer et cette évolution ainsi que l'abondance de DNF et des protéines tau modifiées est fortement corrélée avec la gravité de la maladie, confirmant que ces lésions sont un marqueur fiable de l'évolution de la maladie. L'identification de mutations pathogènes du gène tau dans des formes familiales de démence fronto-temporale a ensuite démontré que des altérations de tau étaient suffisantes en soi pour induire une pathologie neurodégénérative en l'absence de dépôts d'amyloïde A β , et a permis la construction de modèles animaux transgéniques qui reproduisent ces lésions et développent un phénotype déficitaire. Les formes moléculaires de tau responsables d'une toxicité neuronale et leur mécanisme d'action restent cependant le sujet d'intenses recherches : les formes hyperphosphorylées et oligomériques de tau semblent exercer un effet toxique indépendant des DNF. Un mécanisme pathologique par perte de fonction, entraînant par exemple une dérégulation des transports axoplasmiques est également plausible. De manière remarquable, l'expression de tau semble indispensable pour l'expression *in vivo* d'un phénotype pathologique lié à la formation du peptide A β . L'hyperphosphorylation de tau pourrait être la conséquence d'une réentrée dans le cycle cellulaire de neurones adultes avec réactivation inadéquate de kinases, mais est également induite par l'expression de formes mutantes de préséniline 1. Ces interactions entre précurseur du peptide amyloïde, A β , PS1 et tau apparaissent centrales dans la cascade pathologique menant à la mort et au dysfonctionnement des neurones dans la maladie d'Alzheimer et justifient les recherches et les approches thérapeutiques centrées sur tau.

jpbrion@ulb.ac.be

Maladie d'Alzheimer (suite)

Amyloïde et maladie d'Alzheimer

par Frédéric Checler

L'étiologie de la maladie d'Alzheimer (MA) est encore discutée mais si plusieurs hypothèses peuvent être émises, plus que de s'opposer, bien souvent elles se complètent. Parmi elles, l'hypothèse amyloïde propose que le peptide du même nom (peptide amyloïde ou A β) soit le centre de gravité de la pathologie. Cette hypothèse est soutenue par un faisceau d'éléments expérimentaux tant biologiques, pharmacologiques, anatomiques que génétiques. Ainsi, toutes les mutations responsables de formes familiales agressives de la MA se traduisent par une modification des niveaux de peptides A β ou de la nature de ceux-ci (il en existe une famille). Le corollaire de cette observation est que le blocage des activités responsables de la production du peptide amyloïde est une stratégie thérapeutique potentiellement capable d'obérer la production du peptide amyloïde.

On connaît mieux les enzymes responsables de la production des peptides amyloïdes. Ils sont regroupés sous le terme générique de "sécrétases". La β -sécrétase engendre l'extrémité N-terminale des peptides amyloïdes alors que la γ -sécrétase en libère les C-termini. Cette dernière étape dans la genèse des fragments amyloïdogéniques est de première importance puisqu'elle conditionne la nature plus ou moins toxique des diverses espèces de peptides A β . Ces deux sécrétases sont des aspartyls protéases de nature bien différente. La β -sécrétase appelée BACE (β -site APP Cleaving Enzyme) est une protéine transmembranaire monomérique alors que le terme γ -sécrétase se réfère à un complexe multiprotéique de haut poids moléculaire composé d'au moins quatre partenaires (présénilines 1 ou 2 Pen-2, Aph-1 et nicastrine).

L'approche théorique simple (si ce n'est simpliste !) visant à cibler la β - et/ou la γ -sécrétases se heurte à divers problèmes tant conceptuels que techniques. Tout d'abord, il existe sans doute plusieurs β - et γ -sécrétases distinctes qui, si elles présentent la même spécificité pour le précurseur des peptides amyloïdes, possèdent aussi un spectre pharmacologique large et vraisemblablement spécifique de chacune d'entre-elles. Deuxièmement, la (les γ -sécrétases) ciblent de nombreuses protéines dont la fonction, vitale pour la cellule, nécessite le prérequis d'une coupure par la γ -sécrétase. Ceci explique sans doute les effets délétères observés dans les quelques expériences réalisées avec des candidats inhibiteurs de la γ -sécrétase. Enfin, si le développement d'inhibiteurs puissants s'est avéré relativement aisé pour la γ -sécrétase, ce n'est pas le cas pour la β -sécrétase qui présente un site enzymatique extrêmement large et difficilement "inhibable" par de petites molécules qui doivent présenter une stabilité

métabolique et une "perméance" importantes pour conserver leur caractère biodisponible. L'approche concernant le ciblage des sécrétases est donc ardue même si les progrès de la chimie et une meilleure connaissance de la nature et de la fonction des diverses sécrétases devraient permettre d'espérer des progrès dans cette approche.

Il faut noter qu'il n'existe pas de travaux suggérant que les formes sporadiques de MA puissent être dues à une augmentation de peptide A β résultant d'une modification (en l'occurrence d'une augmentation) de l'activité γ -sécrétase. Plus souvent, il est proposé que l'augmentation des niveaux de A β résulterait d'une altération de son catabolisme intervenant après sa production et serait notamment associée à des modifications des enzymes de dégradation du peptide amyloïde et notamment, de la néprilysine dont l'expression diminue en fonction de l'âge. Une autre approche visant à réduire les niveaux de A β pourrait donc consister à en augmenter le catabolisme en modulant les enzymes responsables de sa dégradation. Cette hypothèse nous a permis de mettre en évidence une régulation, au niveau transcriptionnel, de la néprilysine par l'AICD, le fragment C-terminal de la BAPP résultant de la coupure par la γ -sécrétase. Ces résultats ont donc établi une boucle de contrôle des taux cellulaires de A β pour divers niveaux de γ -sécrétase. Ainsi, pour des niveaux augmentés de γ -sécrétase, il existerait donc un moyen de prévenir l'augmentation systématique de A β en augmentant les niveaux de l'enzyme responsable de sa destruction. D'autre part, notre étude identifie une cible potentielle, la néprilysine, qui pourrait, dans le cas de la pathologie, être ciblée soit pharmacologiquement, soit par thérapie génique afin de réduire les taux potentiellement pathogènes de peptide A β .

Frederic.checler@ipmc.cnrs.fr

Synapses et maladie d'Alzheimer

par Yves Christen

Si un Martien s'intéressait à la maladie d'Alzheimer –si la démence est vraiment une spécificité d'*Homo sapiens* ce ne serait peut-être pas une idée absurde– sans doute la lecture de la littérature scientifique à ce sujet le laisserait-il perplexe. Il comprendrait bien qu'il s'agit là d'une pathologie qui chagrine fortement notre espèce, il apprécierait sans doute les efforts faits pour décoder des cascades biochimiques impliquant la β -amyloïde (A β), tau, l'apo E, les présénilines, les sécrétases, la foule des kinases, etc. Mais s'il voyait les choses de très haut –et c'est là que vivent les Martiens– il se demanderait pourquoi on fait tout ça tant il est vrai qu'entre le décorticage moléculaire et la pathologie la relation paraît si peu évidente.

Quel rapport donc entre les événements moléculaires qui font l'ordinaire des grands articles dans *Nature* ou *Science*, et la pathogenèse ? Il n'est pas absurde d'aller rechercher le lien du côté de la synapse. C'est la raison pour laquelle la Fondation Ipsen a choisi ce thème pour son Colloque Médecine et Recherche organisé le 16 avril dernier. Il portait, pour l'essentiel, sur les travaux en cours. Mais sans doute faut-il ici partir d'un point de départ plus ancien, à savoir les observations de Robert Terry, Steven DeKosky, Eliezer Masliah et quelques autres qui ont mis en évidence une corrélation bien plus grande entre perte synaptique et pathologie alzheimerienne qu'entre cette dernière et les critères plus habituels, tels que les dépôts amyloïdes. Cette observation s'accorde assez bien avec un autre acquis des années récentes, à savoir la dynamique des synapses qui n'ont rien de structures stables et figées. L'essor des technologies modernes, et notamment les travaux d'Antoine Triller à l'École Normale Supérieure de Paris, nous donne de l'univers synaptique une représentation qui tient plutôt de la chorégraphie : tous les partenaires moléculaires, protéines et lipides, se meuvent et diffusent dans un ballet rendu magnifique par la grâce de la fluorescence. Comment la synaptologie rejoint-elle l'alzheimérogénie ? L'observation clef est sans doute que l'A β inhibe la LTP ainsi que l'a montré le groupe de Dennis Selkoe à Harvard. Les études sur tranches d'hippocampe par Robert Malinow montrent que l'A β augmente l'endocytose des récepteurs AMPA de la membrane post-synaptique, comme on l'observe dans la LTD. À cette observation physiologique se superpose celle, plus anatomique, d'une perte précoce des épines dendritiques dans le gyrus denté. Le diabolin serait ici l'A β , bien entendu, mais sous la forme non des fibrilles ou des gros agrégats, mais sous celle des oligomères solubles. William Klein a eu un peu de mal à faire accepter cette idée mais elle est aujourd'hui largement partagée. Cette pathologie synaptique, liée à l'action délétère des oligomères d'A β aboutissant à une diminution de la LTP se traduirait logiquement par une perte de mémoire. Détail essentiel : celle-ci intervient précocement, avant la mort neuronale proprement dite. Celle-ci, bien sûr, n'arrange rien, mais elle ne contribuerait pas à l'initiation de la pathologie, ce qui correspond d'ailleurs aux observations récentes dans les modèles animaux. C'est, tout compte fait, probablement une bonne nouvelle dans la mesure où la perte synaptique semble plus facile à corriger que la mort neuronale. Plusieurs molécules notamment parmi celles agissant au niveau des récepteurs NMDA inhiberaient la pathologie synaptique associée aux petits oligomères.

yves.christen@ipsen.com

Historique

par Fabrice Gzil

La maladie d'Alzheimer (MA) a longtemps été regardée comme une curiosité : une démence dégénérative rare, présénile, distincte de la démence sénile d'origine vasculaire. La notion actuelle de MA date des années 1970, quand plusieurs séries de travaux montrèrent que dans beaucoup de démences séniles on n'observait pas de pathologie vasculaire, mais des lésions analogues à celles de la MA. Comme d'autres, le neurologue américain R. Katzman en tira deux conclusions : nous devrions abandonner l'expression "démence sénile" et inclure ces cas sous le diagnostic de MA ; cette affection est la 4^e ou la 5^e cause de mort la plus fréquente aux États-Unis. On eut alors le sentiment d'une véritable révolution conceptuelle. Pourtant, Alzheimer ne disait pas autre chose. Pour lui, les plaques et les altérations fibrillaires prouvaient que la démence sénile était une pathologie dégénérative, distincte de l'artériosclérose. En outre, Alzheimer voyait dans la MA une forme atypique de démence sénile. Pour lui, ces formes précoces de démence sénile montraient surtout que cette affection n'était pas qu'une exagération du vieillissement. Comment a-t-on pu oublier l'apport d'Alzheimer ?

fabricegzil@free.fr

Les thérapeutiques

par Luc Buée

La maladie d'Alzheimer s'accompagne d'une baisse du taux d'acétylcholine dans le cerveau. Les thérapeutiques utilisées actuellement sont fondées sur cette observation ancienne. Les médicaments agissent sur l'enzyme de dégradation de ce neurotransmetteur (stratégie anti-acétylcholinestérase). Plus récemment, un autre médicament agissant sur le glutamate, un neurotransmetteur ayant un effet neurotoxique à concentration élevée (stratégie anti-glutamate) est également utilisé.

Les progrès réalisés dans la compréhension de la maladie d'Alzheimer permettent aujourd'hui d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques. Pour beaucoup, ces stratégies visent à prévenir l'accumulation de peptide β -amyloïde (A β) ou de ses fragments.

L'immunothérapie est sans doute l'innovation thérapeutique qui porte le plus d'espoir dans le traitement de la maladie d'Alzheimer : elle consiste à vacciner le patient avec un peptide A β agrégé. Une première étude a été réalisée chez l'homme en 2001, puis abandonnée après que 6 % des patients aient développé une méningo-encéphalite. Entre-temps, les essais pré-cliniques chez l'animal ont repris, recherchant une immunothérapie présentant moins d'effets secondaires et une approche plus ciblée vers des formes pathologiques du peptide amyloïde (immunothérapie active, injection d'un antigène ou passive, injection d'anticorps humanisés dirigés contre des fragments du peptide A β). La plupart de ces approches sont encore en essai pré-clinique mais certaines sont en

Maladie d'Alzheimer (suite)

phases I-II et l'une d'elles est en phase III (utilisation d'un anticorps dirigé contre la partie amino-terminale du peptide A β).

Il est clair que d'autres approches existent comme l'inhibition de la β - ou la γ -sécrétase, les enzymes libérant le peptide. À l'inverse, le développement de stratégies favorisant le clivage alpha-sécrétase (au sein du peptide A β) est aussi possible. Enfin, la dégradation du peptide A β constitue également une cible intéressante.

Il existe plusieurs stratégies visant à bloquer la polymérisation/l'agrégation du peptide A β . Une molécule candidate, Alzhemed™ (ou tramiprosate) est en phase III mais les résultats en Amérique du Nord sont décevants.

De nombreuses autres voies sont évoquées comme des stratégies antioxydantes ou des approches de thérapie génique pour les neurotrophines.

Les œstrogènes pourraient aussi être impliqués dans les processus de neuroprotection. Les mécanismes par lesquels le cholestérol augmente les taux de peptide A β sont encore mal compris mais les statines sont également testées. Certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène, indométhacine) peuvent réduire la production de A β 42. Plusieurs essais thérapeutiques contrôlés sur ces différentes approches ont été réalisés mais n'ont pas donné lieu à des conclusions consensuelles.

Concernant la pathologie Tau, les inhibiteurs de kinases (GSK3 β , cdk5...) représentent les cibles thérapeutiques les plus avancées.

Au total, il y a de nombreux candidats et de nouveaux traitements devraient arriver prochainement. ■

buee@lille.inserm.fr

Plan Alzheimer

par Luc Buée

Le Plan Alzheimer 2007 est le troisième en sept ans après celui de Bernard Kouchner en 2001 et celui de Philippe Douste-Blazy en 2004. Dans le domaine de la recherche clinique, des efforts importants avaient été faits avant 2001.

Il faut souligner, bien sûr, le travail de l'Inserm mais aussi les efforts accomplis dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique avec en 1998 la maladie d'Alzheimer, priorité nationale.

Dans le premier plan, les urgences développées par M. Bernard Kouchner et Mme Paulette Guinchard Kunstler le 11/10/2001 étaient :

1. Identifier les premiers symptômes et orienter.
2. Structurer l'accès à un diagnostic de qualité.
 - Développer des consultations mémoires,
 - Lever le doute diagnostic - permettre l'accès à des centres mémoires de ressource et de recherche.
3. Préserver la dignité des personnes.
4. La formation et la recherche clinique (avec des cohortes comme les "3 Cités").
5. Améliorer l'aide à domicile.
6. Offrir aux patients des accueils adaptés selon les périodes de leur vie, en accueil de jour, hébergement temporaire, ou définitif, dans un environnement chaleureux, sécurisant et attentif.

Dans le deuxième Plan maladie d'Alzheimer et maladies apparentées 2004-2007, 10 objectifs sont développés pour améliorer la qualité de vie des malades et de leurs proches :

1. Reconnaître la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, comme des maladies à part entière et promouvoir le respect de la personne malade.
2. Anticiper et mieux prendre en compte les besoins des malades, des familles et faciliter l'adaptation de l'offre aux besoins.

3. Faciliter un diagnostic précoce de qualité afin de ralentir l'évolution de la maladie et prévenir ses complications.
4. Mettre en place une politique d'accompagnement renforcée pour les malades et les familles dès le stade précoce de la maladie.
5. Mieux accompagner les malades qui vivent à domicile.
6. Adapter les établissements d'hébergement pour personnes âgées pour prendre en compte la spécificité de ces maladies.
7. Développer la formation des professionnels et aider les bénévoles.
8. Faciliter la prise en charge des malades en situation de crise.
9. Prendre en compte la spécificité des patients jeunes.
10. Favoriser les études et la recherche clinique.
 - Promouvoir la recherche et notamment la recherche relative aux cellules souches et la recherche clinique.
 - Soutenir la recherche sur les facteurs de risque sur l'impact du diagnostic précoce dans les détériorations cognitives et la recherche épidémiologique : "cohorte des trois cités".

Dans son discours du 21 septembre 2007, le Président de la République aborde quatre grandes orientations : l'importance de l'éthique, le rôle de la recherche, le parcours du malade et le problème du malade jeune et de sa prise en charge.

Dans ce troisième plan, la Recherche sera vraisemblablement un point essentiel. Il est clair que sa place dans les plans précédents avait été négligée. Les domaines des sciences humaines et sociales, économiques, éthiques et biomédicales doivent être encouragés.

Un bon signe avant-coureur, dans le programme PHRC national 2008, la maladie d'Alzheimer est un thème prioritaire.

Si le Président de la République veut un marqueur diagnostique et une cible thérapeutique à l'issue de troisième plan, la Recherche dans son ensemble ne devrait donc pas être oubliée...

Il faut simplement espérer que les moyens mis à disposition seront à l'échelle du problème de santé publique que représente la maladie d'Alzheimer.

buee@lille.inserm.fr

Un nouveau mode de conduction nerveuse de l'excitation sans potentiel d'action

par Jean-Pierre Miolan et Jean-Pierre Niel

Il est classiquement admis que la conduction de l'excitation le long des fibres nerveuses est due à la propagation d'un phénomène électrique, le potentiel d'action. Celui-ci est dû à des modifications transitoires de l'équilibre ionique de part et d'autre de la membrane. L'exclusivité de ce mode de transmission de l'excitation nerveuse constitue un dogme fondamental des Neurosciences qui n'a, jusqu'à présent, jamais été remis en cause.

En étudiant un réflexe nerveux régulant la motricité digestive chez le mammifère, nous sommes arrivés à la conclusion surprenante que celui-ci est organisé sans potentiel d'action (Mazet et al, 1993). Nous n'avions aucune idée de la nature exacte du mécanisme pouvant expliquer ce phénomène. Nous avons alors entrepris une collaboration avec deux équipes de biochimie et un plateau technique regroupant des équipes de l'Université Paul Cézanne, de l'Université Paul Sabatier, du CNRS, de l'INSERM et de l'INRA car seule une approche pluridisciplinaire pouvait nous permettre de résoudre ce problème. Nous avons utilisé la même préparation *in vitro* que précédemment, constituée d'un centre nerveux périphérique connecté à l'estomac et au duodénum. Notre étude a porté sur le réflexe gastro-duodénal inhibiteur (GDI) organisé par le plexus coeliaque et qui consiste en une inhibition de la motricité duodénale à la suite de l'activation des mécanorécepteurs gastriques. Nous nous sommes focalisés sur l'activité pendant le réflexe GDI des fibres nerveuses connectant le plexus coeliaque aux viscères.

Un premier résultat important a été de montrer que pendant le réflexe il se produit une augmentation dans les rameaux nerveux du taux d'un sphingolipide, le céramide. La perfusion des rameaux nerveux par un agoniste perméant du céramide produit, même en présence d'un bloquant du potentiel d'action (tétrodotoxine), une inhibition de la motricité intestinale qui mime celle obtenue pendant le réflexe. Le réflexe et l'augmentation de production de céramide dans les fibres nerveuses sont bloqués par un inhibiteur spécifique de l'enzyme de production du céramide, la sphingomyélinase. Par contre, la perfusion des rameaux nerveux par de la sphingomyé-

linase bactérienne provoque une inhibition duodénale et une augmentation du taux de céramide endogène. Les sphingolipides sont principalement localisés dans des zones spécialisées de la membrane, les microdomaines lipidiques ou rafts. Nous avons montré la présence de ces rafts dans les rameaux nerveux étudiés : ceux-ci se présentent comme des fractions membranaires à faible densité, riches en cholestérol, ganglioside GM1, annexe II et tubuline. La perfusion des rameaux nerveux par de la méthyl- β -cyclodextrine qui désorganise les rafts provoque l'abolition du réflexe et de l'augmentation du taux de céramide endogène. Ceci indique que l'intégrité des rafts est nécessaire à cette conduction. Nous avons ensuite montré que le céramide provoque l'activation de la séquence de seconds messagers suivante : calcium libéré à partir des stocks intracellulaires, NO et GMPc. Cette activation se produit en cascade le long des fibres nerveuses et permet la propagation de l'excitation.

Cette étude ouvre des perspectives nouvelles dans le domaine du fonctionnement neuronal. ■

jean-pierre.miolan@univ-cezanne.fr
jean-pierre.niel@univ-cezanne.fr

Ref. Fasano C, Tercé F, Niel J, Nguyen HTT, Hiol A, et al. Neuronal Conduction of Excitation without Action Potentials Based on Ceramide Production. *PLoS ONE* 2007; 2(7): e612. doi:10.1371/journal.pone.0000612.

ERIC KANDEL
prix Nobel de médecine

À LA RECHERCHE DE LA MÉMOIRE
UNE NOUVELLE THÉORIE DE L'ESPRIT




À LA RECHERCHE DE LA MÉMOIRE

Une nouvelle théorie de l'esprit

Eric Kandel est Professeur à l'université Columbia, Directeur du Kvali Institute for Brain Sciences et chercheur au Howard Hughes Medical Institute. Il a reçu le prix Nobel de physiologie et médecine en 2000.

Assemblée Générale du 24 mai 2007

L'Assemblée Générale de la *Société des Neurosciences* s'est tenue le jeudi 24 mai 2007 au Corum à Montpellier dans le cadre du 7^e colloque de la *Société des Neurosciences*. L'Assemblée Générale a réuni une centaine de membres et la séance comprenait deux parties : le rapport moral du Président de la Société, le rapport financier présenté par la Trésorière.

I. RAPPORT MORAL

I.1 Adhérents

I.2 Activités scientifiques

I.2.1 Journée Alfred Fessard

I.2.2 Manifestations scientifiques

I.3 Relations avec le public : Semaine du Cerveau

I.4 Jeunes chercheurs

I.5 Relations internationales

*I.5.1 Soutien aux pays
du Maghreb et du Moyen-Orient*

I.5.2 Relations avec la FENS

I.6. Colloque biennal

II. RAPPORT FINANCIER

II. 1 Compte de résultat au 31/12/2006

II.2 Fonds propres

II.3 Augmentation des cotisations

I. RAPPORT MORAL par Dominique Poulain

Notre Conseil d'administration a pris ses fonctions il y a bientôt deux ans, en octobre 2005. Il sera donc question ici de l'ensemble des activités qui ont été menées par la *Société des Neurosciences* depuis ce moment, sans s'étendre sur ce qui a déjà été exposé lors de l'assemblée générale de mai 2006 (cf. *Lettre des Neurosciences* n° 31).

I.1 Adhérents

Le succès de la *Société* ne se dément pas si on en juge par la remontée du nombre de ses adhérents : 2430 à ce jour dont 570 étudiants. Les départs sont donc largement compensés par de nouvelles arrivées, ce qui fait de notre *Société* la plus importante d'Europe.

Les difficultés financières que nous avons connues pendant quelques années, nous avaient obligés à revoir à la baisse l'aspect relationnel de la *Société* avec ses membres. Grâce à une meilleure santé financière et de nouveaux soutiens, nous avons pu relancer la redistribution de l'Annuaire de la *Société des Neurosciences* et maintenir la publication de la *Lettre des Neurosciences*, dont l'impression est assurée gracieusement par la Société Eri. C'est cette société qui assure aussi l'impression, moyennant insertions publicitaires, des livres de programme et résumés de notre Colloque. Cette bouffée d'air nous a également permis d'investir pour effectuer une refonte complète du serveur de la *Société* avec une présentation graphique rénovée et l'amélioration des services proposés tels que l'annuaire électronique, l'insertion des thèses, les offres de stages et emplois.

En tant que membre de la FENS, notre annuaire électronique est simultanément diffusé sur le serveur de la FENS. Je tiens à préciser que ceci n'a été possible que grâce au travail et au professionnalisme du personnel du secrétariat de la *Société des Neurosciences*.

I.2 Activités scientifiques

La meilleure santé financière de la *Société* nous a aussi permis de reprendre une activité d'animation scientifique qui avait connu une certaine pause. Elle demeure modeste encore, mais le prochain Conseil d'administration pourra élargir nos ambitions.

I.2.1 Journée Alfred Fessard

La Lecture Alfred Fessard a été instituée pour honorer une personnalité éminente de notre communauté. Son déroulement a été remanié. Dans les années sans colloque de la *Société* (années paires), cette conférence sera donnée au cours de la *Journée Alfred Fessard* qui



regroupera d'autres scientifiques autour d'une thématique choisie par le lauréat, et à laquelle sont invités par la Société des chercheurs chevronnés et de jeunes espoirs. L'année dernière, la *Journée Alfred Fessard* qui honora Philippe Ascher a ainsi été particulièrement attractive et dynamique.

1.2.2 Manifestations scientifiques

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

1. Colloque thématique sur un thème ciblé avec un public réduit, organisé au nom de la Société. Nous avons dû interrompre ces manifestations, faute de moyens. La meilleure santé financière de la Société va lui permettre de reprendre cette activité, et un appel d'offres sera publié par le prochain Conseil d'administration.

2. Soutien financier aux manifestations non récurrentes. Un appel d'offres est publié chaque année à l'automne pour les manifestations devant avoir lieu l'année suivante. Si vous avez l'intention d'organiser une manifestation scientifique en neurosciences en France, je vous encourage vivement à consulter le serveur de la Société, à prendre contact avec le secrétariat de la Société ou vos représentants au Conseil d'Administration, soit pour obtenir un soutien de la Société, soit pour conforter la place de votre Société (voir point suivant). Cependant, respectez les délais, car la Société vote son budget à l'automne pour l'année suivante.

3. Parrainage de manifestations scientifiques sans soutien financier :

- *Histoire des neurosciences en France*, Claude Debru, Collège de France, Paris, 21-23/09/2006.

- *3^e Congrès de l'IBMISPS : International Brain Mapping & Intraoperative Surgical Planning*, Jean-Jacques Lemaire, Clermont Ferrand, septembre 2006.

La Société donne volontiers son parrainage à des manifestations organisées en dehors d'elle. Ce peut être un plus pour les organisateurs. Réciproquement, les membres de la Société sont encouragés à le demander. Tout ce qui augmentera la visibilité de la Société des Neurosciences ne peut que bénéficier à l'ensemble de la communauté des neurosciences.

4. Le Colloque biennal de la Société, sur lequel je reviendrai plus loin.

1.3 Relations avec le public : Semaine du Cerveau

Au cours de son mandat, le Conseil d'administration a eu à organiser à deux reprises la Semaine du Cerveau. Il s'agit de manifestations placées sous l'égide de l'European Dana Alliance for the Brain (EDAB) se tenant simultanément dans tous les pays européens. Cette manifestation est très importante à double titre :

- d'une part, elle permet de faire connaître ce que sont les neurosciences à un large public et en particulier aux plus jeunes.

- d'autre part, par un accord passé avec la Fédération sur le Cerveau (FRC), cette semaine est coordonnée avec la campagne Neurodon, sans y être subordonnée.

La simultanéité des deux campagnes constitue donc un moment fort pour faire connaître notre discipline dans notre pays.

La Semaine du Cerveau implique de très nombreux participants dans 17 villes. Les manifestations proposées lors de cette semaine vont de la conférence grand public classique, à des expositions, des activités d'animation auprès des jeunes, etc. Ceci implique de la part de nos collègues qui s'y investissent, beaucoup de temps et d'énergie. Qu'ils en soient remerciés. Toutes ces opérations ont été coordonnées dans le Conseil d'administration par Marie-Thérèse Bluet-Pajot que l'on doit remercier ici chaleureusement pour ses efforts.

- Quant à la campagne Neurodon, menée par la FRC, elle est lancée simultanément, et nous tenons une conférence de presse commune avant le lancement des deux campagnes. Les objectifs ne sont pas les mêmes, les champs d'intervention sont différents, mais la simultanéité des opérations permet de renforcer mutuellement nos efforts auprès du public. Par ailleurs, cette campagne destinée à financer la recherche n'est pas négligeable pour notre communauté. Je vous rappelle qu'en 2005, elle avait financé 27 projets de recherche de 30 K€ chacun. Fonds attribués à la recherche en 2006 : 1 729 000 € dont 810 000 € directement aux laboratoires, 199 000 € reversés à part égale aux 5 fondations/associations fondatrices, 720 000 € du Rotary utilisés pour des financements exceptionnels (pour plus de détails, voir le site de la FRC : www.frc.asso.fr/rub4_dons.html).

1.4 Jeunes chercheurs

Nos efforts vis-à-vis des jeunes font partie des objectifs de notre Société. Un tarif d'adhésion très bas leur permet de prendre contact avec le monde professionnel, et les tarifs au Colloque ou au Forum de la FENS sont significativement réduits pour permettre au plus grand nombre d'y participer.

Par ailleurs, notre Société a accordé :

- des prix de 500 euros à 50 étudiants pour participer au Forum de la FENS à Vienne en 2006 ;

- 4 prix de thèse 2006 et 2 en 2007 ;

- des aides au retour de 1500 €. Inauguré cette année avec 5 bénéficiaires, ce dispositif devrait monter en charge et offrir à 15 jeunes par an la possibilité, à l'occasion du Colloque ou du Forum, de venir en France prendre contact avec des laboratoires en vue d'un futur recrutement.

Assemblée Générale (suite)

Enfin, le serveur de la *Société* comporte un espace *Jeunes chercheurs*, avec :

- des informations sur les études en Neurosciences en France ;
- un serveur d'offres de stages et emplois
- un serveur de thèses

Le serveur de thèses a été considérablement remanié pour permettre une meilleure présentation, notamment en matière de publication des thèses. Je voudrais m'étendre un peu sur ce sujet.

La mise en place du système LMD dans le cadre des accords de Bologne vise à harmoniser les études universitaires en Europe, à rendre valide leur diplôme partout en Europe, et à favoriser la mobilité. Le souci légitime d'offrir aux étudiants une formation large, ouverte, à la carte, a cependant quelques effets regrettables. L'intitulé des formations et des diplômes, très large, diminue singulièrement la visibilité des spécialités biologiques, et entre autres, celle des neurosciences. Dans beaucoup d'universités, les neurosciences se cachent dans une spécialité, voire un parcours au sein d'une École doctorale multidisciplinaire de biologie ou d'une École doctorale multidisciplinaire. La *Société des Neurosciences* a donc un rôle à jouer pour rendre ces formations plus visibles. Le serveur de la *Société* a été remanié pour permettre de s'y retrouver, et le serveur de thèses peut être un outil majeur pour nos démarches dans le cadre de la formation des jeunes. Olivier Caillard s'est beaucoup investi dans ce travail, long et fastidieux, et nous devrions être en mesure très bientôt de pouvoir fournir un livre de thèses qui peut, d'une part, constituer un outil de travail pour notre communauté, et d'autre part, servir de pièce à conviction dans nos démarches auprès des autorités dont nous dépendons. Si le gouvernement qui est mis en place suit, dans ce domaine, la logique de son prédécesseur, les neurosciences devraient trouver une oreille attentive, et ce genre de document vaut mieux qu'un long plaidoyer théorique.

1.5 Relations internationales

1.5.1 Soutien aux pays du Maghreb et du Moyen-Orient

La *Société des Neurosciences* s'efforce de soutenir nos collègues francophones dans les pays du Maghreb et du Moyen-Orient. À ce titre, elle a accordé une subvention de 2500 euros pour la tenue du 2^e Colloque Méditerranéen de Neurosciences (Marrakech, 13-15/12/2006).

Avec le concours de l'IBRO, la *Société* a pu accorder également 13 prix de 750 euros pour faciliter la venue de jeunes chercheurs maghrébins au Colloque de la *Société*. La *Société* interviendra également pour soutenir leur participation au Forum de la FENS à Genève en 2008. Enfin, le Conseil d'administration a depuis cette année

chargé Mohamed Jaber de proposer des initiatives pour que ces relations soient les plus efficaces possibles.

1.5.2 Relations avec la FENS

Rappelons que la *Société des Neurosciences* est membre de la FENS (*Federation of European Neuroscience Societies*) qui regroupe 27 sociétés nationales et 6 sociétés monodisciplinaires. Je ne rappellerai pas ici ce que vous trouverez dans le compte rendu de l'année dernière (*Lettre n° 31*) mais je voudrais insister simplement sur deux points :

a) *Premier point* : La FENS est maintenant une entité reconnue au niveau européen et interlocutrice auprès de la Communauté Européenne. Celle-ci, à plusieurs reprises, a accordé à la FENS d'importantes subventions pour ces programmes de formation des jeunes chercheurs. À ce titre, la FENS a organisé un réseau des Écoles de Neurosciences Européennes (*NENS, Network of European Neuroscience Schools*) à laquelle peuvent adhérer toutes les formations de Master en neurosciences et toutes les formations doctorales qui ont un programme en neurosciences. Je vous invite à agir auprès des responsables de Masters et Écoles doctorales pour que toutes les universités concernées s'inscrivent à ce réseau. La France est particulièrement défailante avec seulement trois structures inscrites alors que l'Allemagne en a plus d'une vingtaine, et les Pays-Bas une douzaine. Ce réseau est une structure associative destinée à faciliter les relations entre les programmes de Master et les programmes de thèse en Europe et à permettre aux jeunes de trouver où et comment ils peuvent se former en Europe. Vous trouverez toutes les informations utiles sur le site de la FENS (<http://fens.mdc-berlin.de/nens>).

b) *Second point* : Le Forum de la FENS

Le dernier Forum à Vienne a consolidé le succès de la FENS avec 5200 participants venant de très nombreux pays. Pour le Forum suivant à Genève en 2008, un appel à propositions a été fait auquel je suis heureux de voir que de nombreux Français ont répondu soit comme organisateurs, soit comme participants. Le programme préliminaire va bientôt être affiché, dans lequel sur 56 symposiums et environ 270 orateurs invités participeront 25 Français parmi lesquels 8 présidents de session. Ceci m'amène à faire une remarque. Alors que la *Société des Neurosciences* est de loin la *Société* la plus importante en nombre en Europe, la participation française au Colloque de la FENS est hélas bien réduite, 504 à Lisbonne, 465 à Vienne. Concernant les propositions pour 2008, environ 10 % des propositions comportaient une participation française, et bien que le Comité scientifique ait fait ses choix sur le seul critère scientifique, on retrouve un peu plus de 9 % de Français parmi les retenus.

Dans ce domaine, vous le savez, les absents ont toujours tort, ou pour demeurer dans le domaine de la communication scientifique, les absents n'ont rien à dire.

Le niveau scientifique des présentations à la FENS est extrêmement élevé et ne justifie donc pas une participation aussi faible. La participation anglaise ou allemande, pour ne prendre que les plus grandes sociétés, y a été d'un très haut niveau. Ceci touche aussi et surtout les jeunes chercheurs. La participation à un congrès Européen est une occasion exceptionnelle de se mesurer aux autres étudiants européens, qui sont loin d'être médiocres. C'est une occasion de rencontrer d'autres laboratoires européens et de pouvoir ainsi ouvrir des portes pour un post-doctorat, voire un recrutement. Il existe de très nombreux programmes européens financés par le Ministère des Affaires Étrangères en France, les ministères homologues dans les pays étrangers, la Commission Européenne, pour permettre à des jeunes chercheurs en master, en thèse, ou à des jeunes post-doctorants, d'aller dans d'autres laboratoires européens pour des périodes brèves ou longues. De ce point de vue, les Français font preuve d'une frilosité extrême, en neurosciences comme ailleurs. Je vous invite donc, vous les jeunes, à prendre votre avenir en mains et à profiter de ces possibilités scientifiques. Il faut vous pénétrer de l'idée que toute l'Europe vous est ouverte, ce que vos jeunes collègues d'Angleterre ou d'Allemagne ont depuis longtemps assimilé. La *Société des Neurosciences* pour sa part, essaie de vous aider à participer au Forum en accordant, comme nous l'avons fait pour Vienne, des bourses de voyage. Encore faut-il que vous les demandiez.

Quant à ceux d'entre vous qui êtes responsables d'étudiants, je crois que dès le niveau master, et plus encore dès lors que l'on conçoit un projet de thèse, il faut prendre en compte cette mobilité européenne. Les fonds sont là : il suffit simplement de déposer de bons projets et je crois que l'on doit à nos étudiants de leur offrir au cours de leur formation une ouverture certes difficile, mais particulièrement stimulante et profitable à long terme.

I.6 Colloque biennal

Les difficultés que la recherche scientifique a connues dans un passé récent ont été ressenties au niveau de la *Société des Neurosciences*, mais je peux dire qu'au vu du niveau des participants présents à ce colloque, on constate que les neurosciences en France se portent toujours bien et qu'elles font preuve d'un dynamisme qui ne se dément pas : 10 conférences plénières, 18 symposiums dont deux sponsorisés et 700 communications affichées, des innovations comme le partenariat avec la *Société Espagnole des*

Neurosciences, la participation des Biotech si importante à l'interface entre recherche et industrie. Tout ceci, fait du colloque de Montpellier un très grand succès.

Je tiens à remercier pour tous leurs efforts que j'ai pu suivre depuis le début, les organisateurs locaux sous la Présidence de Jean-Philippe Pin et ses collègues, en particulier Michel Desarménien, qui ont su mettre en place l'organisation de ce Colloque.

Vote : le rapport moral, soumis au vote de l'assemblée, est approuvé moins une abstention.

II. RAPPORT FINANCIER par Valérie Fénelon

II.1 Compte de résultat au 31/12/2006

Le bilan financier de la *Société* au 31 décembre 2006 est tout à fait satisfaisant puisqu'il fait apparaître un solde positif de 13 243 euros. Ce solde, en nette diminution par rapport à l'an passé, est le résultat de la politique mise en œuvre par notre *Société*. En effet, en 2006, les charges liées aux activités de la *Société* ont connu une nette augmentation (plus du double) avec la mise en place de la Journée Alfred Fessard articulée autour de la Lecture Alfred Fessard (5613 euros), l'augmentation du soutien à la Semaine du cerveau (+ 14%), l'attribution de 4 prix de thèse de 1500 euros chacun (au lieu de 2) et enfin une notable augmentation de l'aide financière apportée aux jeunes doctorants en finançant 50 bourses de 500 euros chacune pour leur permettre de se rendre au congrès de la FENS à Vienne (2 n'ont pas été honorées). Cette nette reprise de nos activités, permise par l'assainissement de notre situation financière, doit être maintenue et amplifiée. En effet, les activités de notre *Société* sont sa raison d'être et signe son dynamisme et son attractivité vis-à-vis des jeunes neuroscientifiques. Il est important de noter que cette nette augmentation de nos activités a été permise par un maintien des charges de fonctionnement alors que nos recettes présentaient une légère diminution. Sans être alarmante, la baisse des recettes de cotisations (-15 %) doit nous inciter à être vigilants et à nous mobiliser encore et toujours. La moindre performance de notre portefeuille boursier (à peine 45 % des revenus de l'an dernier) et des fluctuations dans nos subventions (année sans congrès national) expliquent, pour la plus grande part, la baisse de nos recettes.

Assemblée Générale (suite)

RECETTES	209 318
• Cotisations	100 881
• Subventions privées diverses	101 346
• Résultat financier	7 091
CHARGES	196 075
Charges de fonctionnement	138 272
• Personnels	
<i>Rémunérations</i>	81 025
<i>Charges sociales</i>	34 492
• Appels à cotisations - prélèvement	3 031
• Cabinet comptable	1 306
• Maintenance informatique	2 829
• Assurance	415
• Papeterie - timbrage - téléphone	3 724
• Frais de déplacement	7 450
• Dotations aux amortissements, créances	2 010
• Frais de banque	1 990
Activités de la Société	57 803
• Publications	
<i>Annuaire</i>	3 477
<i>Lettres des Neurosciences</i>	6 165
<i>Journée Alfred Fessard</i>	5 613
• Aide aux colloques & Semaine du Cerveau	10 298
• Adhésion association	2 250
• Prix	30 000
RÉSULTAT	13 243

II.2 Fonds propres

31/12/2005 :	453 510 euros
31/12/2006 :	466 753 euros

En gardant en mémoire que les fonds propres représentent l'état des caisses en fin d'année (qui dépend donc des dates précises d'entrée et de sortie des recettes et des dépenses), on peut affirmer que les fonds propres de la *Société* au 31/12/2006 sont globalement inchangés par rapport à l'an dernier. Ils représentent environ trois années de fonctionnement de la *Société* et cette trésorerie doit être maintenue dans le cadre du fonctionnement particulier de notre *Société* qui assure un colloque national tous les deux ans. En revanche, il me semble important de souligner qu'à partir de maintenant, nos fonds propres doivent être simplement maintenus. En effet, nous ne devons pas tomber dans un excès de réserves mais au contraire profiter de la sérénité que nous apportent nos fonds propres pour continuer à développer nos activités qui sont la raison d'être de notre *Société*. C'est maintenant à la nouvelle équipe dirigeante qu'il appartient d'imaginer et d'innover dans le domaine des activités de notre *Société*. Je leur adresse donc tous mes vœux de réussite et leur souhaite bon courage.

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

II.3 Augmentation des cotisations

Sur proposition du Président, pour compenser l'érosion monétaire, les cotisations seront augmentées au 1^{er} janvier 2008 de 22 euros à 25 euros pour les étudiants et de 66 euros à 70 euros pour les titulaires. Cette proposition a été acceptée avec une seule voix contre.

L'Assemblée Générale est levée à 17 h 30. ■

VIE DE LA SOCIÉTÉ

Le Conseil d'Administration composé d'une partie de ses nouveaux membres s'est réuni le 22 mai 2007 :

Étaient présents :

M.-T. Bluet-Pajot, M. Cador, A. Chédotal, C. Duyckaerts, V. Fénelon, E. Hirsch, M. Jaber, L. Kerkerian Le Goff, L. Lanfumey, J.P. Pin, B. Poucet, B. Poulain, D. Poulain, V. Prévot, O. Rascol.

Absents : J.-M. Deniau, F. Eustache, C. Mulle, C. Rampon.

Dernier palmarès du Conseil d'administration

Depuis son élection au mois de mai 2005, le Conseil s'est réuni quatre fois pour discuter de la vie de la Société.

Voici les scores d'assiduité de ses membres :

4/4 : M.-T. Bluet-Pajot, M. Cador, A. Chédotal, C. Duyckaerts, V. Fénelon, E. Hirsch, L. Kerkerian Le Goff, L. Lanfumey, J.-P. Pin, D. Poulain, V. Prévot.

3/4 : J.-M. Deniau, F. Eustache, B. Poucet, B. Poulain, V. Rampon.

2/4 : C. Mulle - 1/4 : O. Rascol - 2/2 : M. Jaber.

9^e Colloque de la Société des Neurosciences Bordeaux, mai 2009

Après le succès du colloque de Montpellier cette année, le prochain **Colloque de la Société** aura lieu à **Bordeaux** du **26 au 29 mai 2009**. Ce succès dépend de nous tous, membres de la Société, de notre participation bien sûr, mais aussi de la qualité du programme scientifique. Pensez donc dès maintenant aux symposiums que vous souhaiteriez organiser.

Nous attendons vos propositions nombreuses pour le mois de février !

Au plaisir de vous revoir tous à Bordeaux !

Pour la soumission des résumés, consultez :

<http://www.neurosciences.asso.fr>

Semaine du Cerveau 2007



Organisée simultanément dans tous les pays européens sous l'égide de l'*European Dana Alliance for the Brain* (EDAB) la Semaine du Cerveau s'est tenue du 12 au 18 mars. En France, elle s'est tenue de façon coordonnée avec l'opération menée par la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) qui soutient les Recherches en Neurosciences qu'elles soient fondamentales ou d'intérêt clinique. De nombreuses manifestations ont été organisées dans 15 villes à travers le pays et à Settat au Maroc. Le grand public a ainsi eu l'opportunité de participer à 85 "Conférence-débat", 12 "Café des Sciences" ou "Film débat" et 6 Expositions. De plus, des chercheurs et surtout des étudiants, sont allés parler de la Recherche en Neurosciences dans de nombreux établissements scolaires. Au nom de la *Société des Neurosciences*, je remercie tous nos collègues qui ont investi énormément d'énergie pour assurer ce succès et je félicite les nombreux étudiants qui ont accepté de consacrer un peu de leur précieux temps pour préparer des interventions attrayantes pour les jeunes.

En 2008, la Semaine du Cerveau se tiendra du 10 au 16 mars. Je vous rappelle qu'expliquer au grand public l'intérêt de la Recherche en Neurosciences fait partie de nos missions de chercheur et je ne saurais que trop vous encourager à le faire à cette occasion. Certains responsables locaux organisent cette manifestation depuis plusieurs années, ils seraient peut-être contents d'être aidés... Dans certaines villes il n'y a plus (Nancy, Besançon, Orléans...) ou il n'y a jamais eu de manifestations (Amiens, Brest, Rennes, Reims, Nice etc.) les volontaires sont donc les bienvenus.

Si vous avez besoin de renseignements, d'aide... n'hésitez pas à me contacter : bluetmt@laposte.net ■

Marie-Thérèse Bluet Pajot
bluetmt@laposte.net

Prix de thèse 2006



Eric Burguière Samuel Lagier

Nous remercions les rapporteurs qui ont pris le temps d'évaluer les thèses.

Par ordre alphabétique : M.-T. Bluet Pajot, M. Cador, A. Chédotal, J.-M. Deniau, C. Duyckaerts, F. Eustache, V. Fénelon, E. Hirsch, L. Kerkerian Le Goff, L. Lanfumey, C. Mulle, J.-P. Pin, B. Poucet, B. Poulain, D. Poulain, V. Prévot, C. Rampon, O. Rascol.

Parmi les actions de la *Société des Neurosciences* en faveur de nos jeunes chercheurs, la société attribue tous les ans des Prix de thèse. Cette année, seulement cinq jeunes chercheurs ont candidaté. C'est peu, et c'est dommage. Je voudrais rappeler ici qu'il est important, pour la visibilité de notre discipline de connaître les travaux de recherche que nous réalisons (et chacun peut juger, au jour le jour, de l'importance grandissante de la "visibilité" : point fort, si ce n'est un point clef des négociations de financement tant au niveau régional que national, européen, voir international). Les thèses publiées sont une mine d'informations. J'invite donc tous les jeunes chercheurs à déposer leur thèse sur le site de la *Société* car c'est le seul moyen actuel de connaître (et donc de faire connaître) l'ensemble de nos travaux en Neurosciences.

Les cinq demandes déposées ont toutes été jugées d'excellente qualité par l'ensemble du Conseil d'administration et deux prix de thèses ont été accordés.

L'un revient à **Samuel Lagier** (*L'inhibition dans le bulbe olfactif de rongeur : du récepteur GABAergique aux oscillations du réseau neuronal*), qui a réalisé sa thèse sous la direction de Pierre-Marie Lledo (Institut Pasteur, Paris). Son travail, basé sur des approches électrophysiologiques et utilisant des souris mutantes, a porté sur le rôle des interneurons GABA-ergiques dans l'activité des réseaux de neurones du bulbe olfactif. En particulier, il montre que ces interneurons contrôlent des oscillations gamma qui jouent un rôle clef dans l'intégration des informations olfactives. Ce travail a donné lieu à cinq publications dont une dans PNAS et une autre dans J Neurosci.

Le deuxième prix récompense le travail d'**Eric Burguière** (*Rôle du cervelet dans la navigation : étude du mécanisme cellulaire de dépression synaptique à long terme des fibres parallèles*) réalisé sous la direction de Laure Rondi-Reig, dans le laboratoire d'Alain Berthoz au Collège de France (Paris). Cette étude porte sur l'importance de la dépression à long terme dans le cervelet sur des tâches de repérage spatial. Pour cela, l'auteur a choisi une souris mutante surexprimant un inhibiteur de la PKC uniquement dans les cellules de Purkinje (les souris L7-PKC1), et qui ne présentent plus de LTD, mais conservent un cervelet normal. Les données obtenues sur des tests comportementaux originaux, montrent que la LTD est impliquée dans des processus d'apprentissage tant moteurs que spatiaux. Ce travail a donné lieu à 3 publications dont une dans Nat Neurosci. ■

Jean-Philippe Pin
jean-philippe.pin@igf.cnrs.fr

Stanislas Dehaene

Putting neurons in culture: explorations of the neuronal architecture for reading

par Laurent Cohen



Stanislas Dehaene est ancien élève de l'École Normale Supérieure (section de mathématiques) et docteur en psychologie cognitive (EHESS, directeur J. Mehler). En Septembre 2005, il a été nommé professeur au Collège de France, sur la chaire nouvellement créée de Psychologie Cognitive Expérimentale, après avoir occupé pendant près de dix ans la fonction de directeur de recherches à l'INSERM. Il est membre de l'Académie des Sciences depuis 2005. Il a reçu de multiples distinctions et prix scientifiques, notamment le Centennial Fellowship de la Fondation McDonnell, le Grand Prix de la Fondation Louis D. de l'Institut de France (avec D. Le Bihan), la médaille Pie XI de l'Académie Pontificale des Sciences, le Prix Boehringer-Ingelheim de la Fédération des Sociétés des Neurosciences Européennes (FENS), le Prix Jean-Louis Signoret de la Fondation Ipsen. En 2007, son laboratoire, l'unité INSERM-CEA de Neuroimagerie Cognitive, s'est déplacé au centre NeuroSpin sur le campus de Saclay. Il y développe des méthodes de pointe d'imagerie non-invasive afin d'étudier l'organisation fonctionnelle du cerveau humain adulte et en développement. Ses recherches visent à élucider les bases cérébrales des opérations les plus fondamentales du cerveau humain : calcul, lecture, raisonnement, prise de conscience.

Les nombres dans le cerveau

Stanislas Dehaene étudie depuis plus de 20 ans les mécanismes cérébraux de l'arithmétique. Il a conçu de nouveaux tests psychologiques de calcul et de compréhension des nombres, et les a appliqués aux patients atteints de lésions cérébrales et souffrant de troubles du calcul. Son travail a conduit à la découverte que l'intuition des nombres fait appel à des circuits particuliers du cerveau, en particulier ceux du lobe pariétal. Stanislas Dehaene a utilisé les méthodes d'imagerie cérébrale afin d'analyser l'organisation anatomique de ces circuits, mais aussi leur déroulement temporel, démontrant notamment que le calcul approximatif fait appel à des régions partiellement différentes de celles du calcul exact. Il a également montré des homologies entre le traitement des nombres chez l'homme et chez l'animal, suggérant que les fondements de nos capacités mathématiques trouvent leur origine dans l'évolution du cerveau.

Cette hypothèse s'est récemment vue confirmer par une recherche multi-disciplinaire combinant la psychologie cognitive et l'anthropologie et menée chez des Indiens d'Amazonie dont les intuitions mathématiques sont étendues en dépit d'importantes limites du lexique de leur langue.

Organisation des réseaux cérébraux de la lecture

Stanislas Dehaene a réalisé, avec moi-même, une série d'expériences démontrant le rôle essentiel d'une région occipito-temporale ventrale gauche dans la reconnaissance visuelle des mots (visual word form area). L'analyse de patients souffrant d'alexie pure (incapacité acquise de lire) a montré que cette région joue un rôle indispensable dans l'identification des mots indépendamment de leur police ou de leur position. Un modèle neuronal détaillé a été proposé pour son organisation interne.

Lecture subliminale et prise de conscience

Stanislas Dehaene a réalisé les premières expériences d'imagerie cérébrale du traitement subliminal des mots. Ces expériences ont démontré que des mots ou des nombres présentés trop brièvement pour que l'on en prenne conscience activent néanmoins une série de régions cérébrales spécialisées. La prise de conscience d'un mot est associée à l'entrée en activité soudaine et coordonnée de multiples régions supplémentaires, notamment dans le cortex préfrontal. Ces résultats, initialement obtenus par IRM et électro-encéphalographie, ont été confirmés à l'aide d'enregistrements des potentiels intracrâniens chez des patients souffrant d'épilepsie rebelle. Le contraste entre des conditions expérimentales minimalement différentes, mais distinguant traitement conscient et non-conscient, a permis de proposer une définition empirique précise des mécanismes et de la fonction de la conscience. Avec Jean-Pierre Changeux, Stanislas Dehaene développe une modélisation neuronale des fonctions cognitives associées au lobe frontal. Leur modèle de "l'espace de travail neuronal global" est devenu une référence importante dans l'étude de la conscience humaine et de ses pathologies.

Dans ces trois domaines, l'approche qu'a illustrée Stanislas Dehaene frappe par la profondeur de son ambition intellectuelle et par la maîtrise créative d'une large palette de concepts et de techniques : identifier une question essentielle (comment la culture s'inscrit-elle dans le cerveau ? Qu'est-ce que la conscience ?), assimiler et ordonner la masse de la littérature empirique, théoriser et formaliser le problème de façon innovante et rigoureuse, faire preuve d'une inventivité et d'une rigueur expérimentales hors du commun, étendre le champ d'étude depuis la cognition animale jusqu'à la neuropsychologie humaine, faire appel à des méthodes comportementales et d'imagerie variées chez l'enfant en développement et chez l'adulte, et enfin proposer des synthèses faisant date, dans la littérature scientifique mais aussi à l'usage du grand public.

Cette créativité bouillonnante et cette générosité intellectuelle sans réserve ont fait de l'unité que dirige Stanislas Dehaene, à Orsay puis à NeuroSpin, une pépinière de jeunes talents et un lieu de passage précieux pour des chercheurs de toutes provenances. Mention plus personnelle, j'ai eu la chance d'assister de près au parcours scientifique exponentiel de Stanislas Dehaene, et de partager avec lui d'innombrables discussions jubilatoires où le plaisir de l'amitié se mêle au rire de l'esprit créatif. Enfin, d'ordinaire, les chercheurs qui ont l'honneur de prononcer la Lecture Alfred Fessard ont déjà une très longue carrière scientifique. Heureuse exception et bonne nouvelle, la plus grande partie de la carrière scientifique de Stanislas Dehaene est encore devant lui. Les mystères du cerveau humain n'ont qu'à bien se tenir. ■

laurent.cohen@psl.aphp.fr

8^e Colloque de la Société à Montpellier, 22-25 mai 2007

par Michel Desarménien et Jean-Philippe Pin



Le 8^e congrès de la Société des Neurosciences s'est tenu à Montpellier du 22 au 25 Mai 2007 et a attiré près de 1300 participants. Dix conférences plénières, seize symposiums, le programme semblait presque classique mais les organisateurs et le conseil d'administration ont voulu ce congrès différent et y ont ajouté quelques innovations qui ont certainement participé au succès de ce colloque.

- Ouverture vers la clinique avec l'organisation d'une École Thématique le lundi, organisée par Olivier Rascol et Étienne Hirsch, dont ont bénéficié près d'une vingtaine de jeunes internes qui ont ensuite assisté au colloque.

- Ouverture vers le grand public, avec une conférence donnée par Alain Prochiantz dans la salle Molière de l'opéra de Montpellier et qui a attiré une foule nombreuse venue découvrir les tortuosités de la genèse du cerveau. Surtout, cette conférence "grand public" a permis de porter le regard des médias locaux sur notre manifestation.

- Ouverture vers les pays frontaliers, avec 16 conférenciers espagnols dont deux conférenciers plénières, offrant ainsi un début de visibilité internationale à notre colloque. Cette ouverture vers l'Espagne de Cajal a aussi été l'occasion de faire connaître le tout nouveau club d'Histoire des Neurosciences, avec un symposium spécialisé sur ce thème. Pour Jean Gaël Barbara, président du club "histoire des Neurosciences" qui a co-présidé cette séance, "le succès de cette session permet d'en envisager d'autres du même type dans le futur".

- C'est aussi la première fois que le congrès accueillait un forum biotech, espace d'échange dans lequel nos collègues qui se sont lancés dans l'aventure industrielle ont pu présenter leur entreprise et discuter avec les chercheurs et les étudiants de leurs travaux, bien entendu, mais aussi des possibilités d'insertion pour les jeunes. Bien que ce forum n'ait pas attiré autant de visiteurs qu'espéré, l'expérience sera sans doute intéressante à renouveler, peut être avec une meilleure publicité, pour permettre aux jeunes de mieux connaître le monde des entreprises. Parallèlement à ce forum, une table ronde "des échanges public-privé à la création d'entreprise" a accueilli près de 200 participants. Elle a permis de recueillir l'avis et les conseils de professionnels de l'entreprise, de la valorisation et du financement, pour le développement de projets innovants.

Mais le congrès a d'abord commencé la veille. Cinq clubs et un GDR avaient organisé leur réunion annuelle à l'occasion du colloque, ce sont donc près de 400 neurobiologistes qui étaient au travail dès le 22. Cette participation impressionnante a dépassé nos espérances. Tous n'ont pas pu être accueillis dans le site

magnifique de la faculté de Médecine, mais ceux qui ont eu cette chance s'en souviennent.

Nous ne pouvons pas parler de ce Congrès sans mentionner ce qui restera longtemps dans la mémoire de ceux qui s'y sont rendus : le repas de Gala, dans un site exceptionnel, une abbaye cistercienne transformée en cave de vinification il y a plus de deux siècles par des propriétaires récoltants, le tout dans une ambiance moyenâgeuse, sereine et propice aux meilleures discussions.

Ce succès de notre 8^e colloque est avant tout la preuve de la grande vivacité de notre discipline en France. "Je n'ai jamais vu une telle participation, un tel fourmillement autour des posters, jamais vu un congrès regroupant tant de jeunes, tant de dynamisme..." nous a fait part le Directeur du Corum, Monsieur François Barbance, qui voit pourtant un colloque tous les mois au sein de son établissement.

Ce succès, ce dynamisme, nous devons le faire connaître, le partager, bien sûr avec nos collègues francophones, mais aussi auprès de nos politiques, et de nos collègues étrangers. Il en va de notre visibilité, et donc de notre avenir. L'ouverture vers la société espagnole allait dans ce sens, de mieux découvrir une société voisine, mais aussi et surtout, de leur faire connaître nos activités. Cette ouverture ne pourra se faire que si l'on accepte

une ouverture de la langue du colloque. Accepter que plus de conférences soient en anglais, c'est accepter de partager notre savoir, nos compétences avec nos collègues étrangers. C'est aussi se donner la possibilité d'inviter plus de collègues étrangers à venir présenter leurs résultats. Ce congrès doit rester le congrès de la SdN, mais il doit être la vitrine de la SdN, pas uniquement en France. Ne l'oublions pas, un Français qui parle anglais, tous les Français le comprennent. N'oublions pas non plus qu'autour des posters, autour des tables de restaurant et de bistro, le français restera quand même la langue parlée par le plus grand nombre...

Le succès de ce colloque, nous le devons bien sûr avant tout à tous les participants, orateurs et exposants. Nous le devons aussi à tous ceux qui nous ont soutenus, tous nos sponsors et tous ceux qui dès le début de cette aventure nous ont fait confiance. Merci à vous tous, et au plaisir de vous revoir aussi nombreux à Bordeaux en 2009. ■

michel.desarmenien@igf.cnrs.fr
jean-philippe.pin@igf.cnrs.fr



Soirée de gala - Abbaye de Valmagne

Jean Talairach 1911•2007 : le “dernier des Géants”

par Patrick Chauvel

Au nom des élèves de Jean Talairach

Jean Talairach naquit à Perpignan le 15 Janvier 1911. Après avoir fait ses études de Médecine à Montpellier, puis à Lyon, il choisit, à l'exemple et sous l'influence décisive, de son cousin Henri Ey, son aîné de 11 ans, Catalan comme lui, de monter à Paris pour y étudier la Psychiatrie. Douze ans après lui, il sera nommé Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine, en 1938.

Son Internat va être interrompu par la Guerre. Mobilisé en 1939, il est envoyé dans l'Est de la France, à Belfort. En 1940, il devient Docteur en Médecine. Puis, il devient Chef de Clinique dans le Service du Pr Jean Delay à la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale. C'est sans doute à la fin de la Guerre que son chemin va s'orienter vers la Neurochirurgie, à travers sa rencontre avec Marcel David au Val-de-Grâce. Nommé Médecin des Hôpitaux Psychiatriques en 1945, il suit David à l'hôpital Paul Brousse à Villejuif.

Il revient à Sainte-Anne en 1950, Assistant puis Adjoint de Marcel David qui prend la tête du Centre Neurochirurgical des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine après Puech. Dès cette époque, il se passionne pour l'anatomie du cerveau dans le but de mettre en place les techniques stéréotaxiques dans ce nouveau Service. David l'encourage à se consacrer pleinement à ce domaine qui vient d'éclorre en Neurochirurgie, puisque Spiegel et Wycis ont publié le premier atlas stéréotaxique humain en 1952. Le but était d'atteindre des structures prises pour cibles en profondeur dans le cerveau, et d'y effectuer des lésions discrètes dans les mouvements anormaux et la maladie de Parkinson, les douleurs rebelles, et sans doute d'envisager à terme une psychochirurgie rationnelle. Il s'engage à fond dans ce projet, si bien que David crée une section de stéréotaxie dont il lui confie la responsabilité en 1958. Il vient alors de publier un premier atlas des noyaux gris centraux.

Entre-temps, les années 50 auront vu s'assembler autour de Marcel David une escouade de personnalités originales, partageant le goût de la recherche, voire de l'aventure, et dont le souci premier n'est pas de faire carrière. Ces jeunes gens ont déjà derrière eux une histoire marquée par la guerre et la résistance. Il s'agit entre autres de Ajuriaguerra, basque réfugié espagnol, Hecaen, médecin de la Marine, Ruggiero, radiologue, et René Angelergues, psychiatre. C'est le voyage de l'un d'entre eux à Montréal qui va déterminer le deuxième tournant.

En 1952, Henry Hecaen séjourne au MNI et observe W.Penfield pratiquer la chirurgie de l'épilepsie. Enthousiaste, à son retour, il va tout faire pour convaincre Talairach de s'intéresser à cette méthode, qui comporte l'enregistrement et la stimulation à crâne ouvert en salle d'opération. Et de fait, il participe de loin à cette nouvelle activité, va le “regarder faire” avec Mazars, mais il ne se satisfait pas de l'approche électrocorticographique, trop plane pour lui. Il ne comprend pas, intuitivement, comment on peut aborder une épilepsie seulement à sa surface. Et cette question le fait envisager autrement la stéréotaxie. Il voit dans ce qu'il appelle “l'espace cérébral” et il cherche l'outil qui permettrait de mieux le représenter de manière opérationnelle. Il s'écarte d'une stéréotaxie réduite à une simple technique destinée à atteindre une cible cérébrale, pour imaginer comment elle pourrait devenir la base d'une anatomie référencée, normalisable, donc comparative. Cette nouvelle stéréotaxie autoriserait une exploration tridimensionnelle du cerveau. C'est la naissance de CA-CP, la ligne de base autour de laquelle s'enroule l'encéphale et à partir de laquelle il va définir un quadrillage anatomique déformable suivant les variables individuelles.

Il introduit ce qui fait défaut à l'approche actuelle des épilepsies, la précision anatomique. Se rapprochant du laboratoire de neurophysiologie de Paul Dell qui s'est installé à Henri Rousselle, il songe avec Mme Dell à l'exploration d'une épilepsie à crâne fermé. Il faut alors concevoir des électrodes-trocarts, adaptables à un cadre stéréotaxique. C'est ainsi qu'une nouvelle méthode électrophysiologique sort des limbes entre 1955 et 1958.

C'est alors qu'un grand jeune homme sombre aux lunettes d'écaillés, philosophe avant d'avoir été médecin, arrive de la Pitié dans le Service de David, accompagnant son Maître Fischgold. Jean Bancaud, qui vient de terminer sa thèse sur la localisation EEG des tumeurs, va travailler avec Mme Dell. Il est immédiatement fasciné par ce neurochirurgien qui se pose des questions, un rien méfiant, qui s'exprime souvent, l'œil plissé et le sourire en coin, par interrogations négatives “ne croyez-vous pas, Bancaud, que...?”. De dix ans son aîné, il est prêt à l'entraîner dans une aventure dont il a préparé les fondations. Son regard dubitatif est celui d'un visionnaire, le jeune Bancaud s'engage immédiatement. Talairach l'impressionne, mais il lui inspire d'emblée une totale confiance. Il ressent qu'il

existe entre eux une communauté de vues, un certain sens du terroir qui leur vient du Sud-Ouest, et une intelligence stratégique puisée dans la culture du rugby. Entre Hécaen et Talairach, il se nourrit de Penfield, et comprend très vite l'énorme potentiel de cette méthode : si l'on pouvait enregistrer, pour la première fois, les crises dans le cerveau humain ? C'est ainsi qu'est née la SEEG.

L'exploration fonctionnelle stéréotaxique va réellement se développer à la création du Service de Neurochirurgie Fonctionnelle en 1962, dont Jean Talairach sera le premier et finalement le seul Chef. Il conçoit une nouvelle salle de stéréotaxie qui, par ses dimensions, prend en compte des contraintes de la téléradiographie. Lors des premières "explorations" (le mot en décrit bien la procédure), Talairach et Bancaud, désormais indissociables, sont aussitôt intrigués et fascinés par ce qu'ils observent : la dynamique spatio-temporelle d'une crise "dans l'espace cérébral" défini par Talairach, et ses corrélations avec la sémiologie clinique. Cette observation mène à une révolution conceptuelle majeure, la Zone Épileptogène : ils vont passer le reste de leur carrière, ou plutôt de leur vie, à élaborer et à enrichir "une nouvelle méthode de chirurgie de l'épilepsie", basée sur la "méthodologie stéréotaxique". Au milieu de nombreuses publications, ils aiment écrire ensemble, en associant tous leurs collaborateurs, "écrire des bouquins". C'est le prétexte de réunions interminables pour discuter dans le détail des différents aspects, cliniques, anatomiques et physiologiques, d'une réalité clinique abordée dans sa complexité :

- 1965 : la Stéréoelectroencéphalographie dans l'Épilepsie.

- 1967 : Atlas d'Anatomie Stéréotaxique du Télencéphale.

- 1974 : Rapport à la Société de Neurochirurgie sur une "Approche nouvelle de la chirurgie de l'épilepsie: méthodologie stéréotaxique et résultats thérapeutiques".

L'agrandissement de l'équipe s'est poursuivi. Le mode de recrutement est le même. Tous viennent "d'ailleurs", attirés par ce que l'on perçoit en entrant comme une entreprise humaine exceptionnelle, car derrière et avec les problèmes scientifiques, le malade est au centre du projet, et les résultats de cette nouvelle chirurgie de l'épilepsie sont déjà très prometteurs. Gabor Szikla a fui la Hongrie en 1956, c'est un anatomiste qui va, comme Bancaud, vouer une admiration sans borne pour Talairach, travailler sans relâche à ses côtés, et préparer le deuxième atlas, sur le Télencéphale, celui qui va ouvrir la voie à toutes les investigations actuelles du cortex cérébral chez l'homme. Cet atlas est aussi le travail de Pierre Tournoux, neurochirurgien du Val de Grâce, dont les rapports avec Sainte-Anne ont toujours été très étroits grâce à David. Il est déjà anatomo-fonctionnel, avec la contribution de Jean Bancaud, et neurophysiologique avec les travaux de Pierre Buser, Professeur de Physiologie à la Faculté des Sciences,

qui a participé à la naissance de la neurophysiologie en France sous l'impulsion d'Alfred Fessard à l'Institut Marey.

Vingt ans avant l'avènement de l'IRM, ils avaient développé une méthode qui permet de se situer anatomiquement en tout point d'un cerveau humain, et de le comparer aux autres quelle que soit sa taille et sa variabilité. L'angiographie étant nécessaire à l'implantation des électrodes, Szikla complète le "système de Talairach" en mettant en évidence les relations étroites entre l'anatomie des gyri corticaux et le trajet de leurs vaisseaux. La méthode permet de reconstruire l'anatomie gyrale en dévoilant l'orientation des sillons : ainsi naît la notion de "racine sulcale". Quand nous décrivons à nos élèves aujourd'hui comment cette anatomie était lisible "en négatif", je ne suis pas sûr qu'ils nous croient...

Toute cette méthode anatomo-fonctionnelle n'avait qu'un objectif : une chirurgie rationnelle de l'épilepsie. Jean Talairach, grand médecin, était devenu un grand chirurgien. Passionné de ce que l'on appelle aujourd'hui "arts plastiques", il décrivait en termes anatomiques la "zone épileptogène" définie par Bancaud, et voyait en fuite les voies de propagation. Il visualisait par le dessin l'"épure", qu'il mettait des heures et des jours à confectionner, de l'acte chirurgical qu'il allait "sculpter" dans le cerveau du malade, dans la singularité de son épilepsie. Attentif à toutes les phases de l'exploration, il observait de son bureau la sémiologie des crises sur un écran de télévision interne, qui le maintenait en relation avec le scénario de la SEEG qui se déroulait chaque lundi dans "la salle" sous la baguette de Jean Bancaud. Jeunes internes ou même assistants, nous ne savions pas qu'il avait vue sur nous, et nous étions époustouffés de le voir descendre comme par enchantement dans les minutes qui suivaient une crise ou une stimulation nous révéler, à travers des questionnements entendus avec Bancaud, l'anatomie dynamique de ce à quoi, médusés, nous venions d'assister, émettre des hypothèses sur les articulations et les bifurcations de cette décharge qui se propageait à distance de ses structures d'origine. Il insistait souvent sur "les fibres" conductrices de ces propagations, sur la manière dont elles "cravataient" les régions de passage entre les lobes, et reprochait systématiquement à Bancaud de "ne pas assez y croire" ou ne "rien y voir avec ses électrodes". Et lorsque nous esquissions un sourire... "vous êtes comme lui, d'ailleurs...".

Cette méthode, très puissante sur le plan clinique, Jean Talairach sentit très tôt qu'il fallait l'étayer et la prolonger par le développement de la recherche sur l'anatomie et la physiologie du cortex cérébral humain. Avec l'aide de Jean Bancaud et de Pierre Buser, il travailla pour créer en 1971 l'Unité 97 de l'INSERM, la première Unité de

Jean Talairach 1911•2007... (suite)

Recherche en Europe sur la chirurgie de l'épilepsie associant des cliniciens et des fondamentalistes, dans le but de comparer des modèles expérimentaux de la maladie, qui puissent donner accès à ses mécanismes basiques, à la complexité de l'épilepsie humaine révélée par la SEEG.

Par cette démarche aussi, il manifestait sa préoccupation d'assurer la pérennité du groupe, et prévoyait que la seconde génération de l'équipe ne pourrait être structurée que par des chercheurs.

La première génération, celle des fondateurs, avait été constituée autour de Talairach et Bancaud (devenu Maître de Recherche à l'INSERM) et de Szikla (Maître de recherche au CNRS) d'Alain Bonis, neurologue clinicien (élève de Raymond Garcin), de René Angelergues, psychiatre, de Mariano Bordas-Ferrer, neurologue venu du Paraguay qui savait tout faire, y compris habiter à Sainte-Anne avec toute sa famille, de Claude Schaub qui s'était orienté vers la neuroendocrinologie pour la chirurgie stéréotaxique de l'hypophyse après avoir fait sa thèse sur l'AMS.

La seconde génération, celle des années 70, sera constituée des nouveaux chercheurs INSERM, Suzanne Trottier, Claudio Munari, Patrick Chauvel, qui se situeront à l'interface de la recherche clinique, de la physiologie et de l'anatomie. Ces derniers bénéficièrent d'une double formation, celle de Talairach et Bancaud, et celle de Pierre Buser et de ses élèves Michel Lamarche et René Pumain.

Cette Unité, qui fut ensuite dirigée par Jean Bancaud, puis par Michel Lamarche, permit à une recherche très novatrice de se développer en élargissant son champ d'investigation à des domaines inexplorés du cortex cérébral humain. Il faut aujourd'hui certainement retenir en premier les stimulations de l'Aire Motrice Supplémentaire, du Gyrus Cingulaire, du Noyau Amygdalien et de l'Hippocampe, et les travaux princeps sur les épilepsies temporales (ce sont eux qui ont démontré le rôle des structures de la face interne), les épilepsies périsylviennes, et les épilepsies frontales, domaines dans lesquels l'École de Sainte-Anne est toujours en avance, les concepts énoncés il y a trente ans par Talairach et Bancaud n'ayant toujours pas été dépassés.

Jean Talairach "prit sa retraite" en 1980. Ce fut une retraite extraordinaire. Il retrouva son compagnon de la première heure, Pierre Tournoux, et ils décidèrent ensemble de poursuivre l'aventure anatomique. Enthousiasmé de vivre l'avènement de l'IRM après celle du scanner, son génie lui fit appréhender comment sa méthode pouvait s'avérer universelle, c'est-à-dire sortir du champ de l'épilepsie pour devenir un outil moderne dans les neurosciences humaines en plein développement. CA-CP étant (enfin !) directement mesurable sur les coupes sagittales de la face interne des hémisphères, toute l'anatomie du

télocéphale pouvait désormais se lire dans le système référentiel, et l'étude des grandes séries était à présent envisageable grâce aux outils statistiques adaptés à la physique de l'imagerie par résonance magnétique.

Deux atlas successifs furent réalisés, fruits d'un travail minutieux et soutenu avec Tournoux, aidé par Odile Missir et Daniel Fredy, à la fin des années 80. C'est le moment où l'imagerie fonctionnelle cérébrale émergea pour ouvrir la voie à une physiologie des fonctions supérieures, basée sur les méthodes d'activation (métabolisme et perfusion cérébrale étant mesurés par la TEP et l'IRM fonctionnelle). Ce domaine a réellement explosé depuis quinze ans, créant de nouvelles disciplines dans les neurosciences (human brain mapping, neurosciences cognitives, neurosciences computationnelles) ainsi que dans les Sciences de l'Ingénieur. Comme, une fois de plus, Jean Talairach l'avait très justement anticipé, sa méthode devint l'outil de référence en imagerie fonctionnelle cérébrale. L'atlas de Talairach et Tournoux est sans doute la référence française la plus citée dans le monde, un récent relevé bibliométrique l'ayant relevée plus de 5600 fois.

Jean Talairach savait transformer la moindre observation quotidienne par une vision originale, une analyse subtile, un regard servi par l'humour en un fait intéressant, discutable, qui s'en trouvait enrichi. Son jugement, qu'il ne livrait qu'après réflexion, était particulièrement juste, surtout sur les hommes. Psychiatre, il s'intéressait profondément aux autres, mais il ne dépendait de personne. Il savait se débarrasser des parasites socialement interposés entre lui et ses centres d'intérêt, et c'est pourquoi il possédait l'immense talent d'appréhender les situations et les problèmes sans *a priori*. C'était le secret de l'extraordinaire acuité de sa vision des questions complexes auxquelles il s'était fixé d'apporter des réponses. Il n'a jamais dérogé à cette conduite. Il aimait confier qu'il n'avait participé qu'à deux congrès dans sa vie. C'était une autre manière de confesser qu'il savait dire non.

Il a fondé une école unanimement reconnue. Il a fait en sorte qu'elle essaime, qu'elle enseigne, qu'elle aille au-delà de l'instrument qu'il avait confectionné avec passion. Jean Talairach s'amusait des annonces vantant "the talairach system", mais y voyait aussi une sorte de dépersonnalisation, nécessaire à la transmission du savoir. Il nous a donné les clés pour accomplir après lui ce pourquoi il a œuvré jusqu'au bout avec détermination et courage : repousser les frontières de la chirurgie de l'épilepsie, guérir aujourd'hui les malades qui pour lui étaient encore inopérables, car même avançant en âge il n'étaucha jamais sa soif de progrès. ■

patrick.chauvel@medecine.univ-mrs.fr

Le réseau thématique de recherche avancée (RTRA) "École des Neurosciences de Paris-Ile-de-France"

Les réseaux thématiques de recherche avancée (RTRA) créés en 2006 pour "favoriser l'émergence de hauts lieux scientifiques en France, reconnus parmi les tout premiers au plan international", regroupent chacun un nombre restreint de laboratoires de haut niveau, avec une unité de lieu et d'action. Ils s'appuient sur des Fondations de Coopération Scientifique (FCS), de droit privé. Parmi les 13 projets de RTRA retenus, trois concernent la biologie et la santé, dont le RTRA en Neurosciences d'Ile de France intitulé "Ecole des Neurosciences de Paris-Ile-de-France" (ENP). L'émergence d'une Ecole des neurosciences a certainement été favorisée par la forte tradition de recherche dans ce domaine, par le dynamisme des équipes concernées, ainsi que par le contexte très positif de structuration en cours au niveau régional. Les neurosciences, qui sont l'une des thématiques du pôle de compétitivité Médecin, se sont organisées à l'instigation de la région et de l'Inserm sous forme du GIS Neuropôle de Recherche Francilien (NeRF). La structuration en cours s'appuie à la fois sur des développements nouveaux ambitieux comme Neurospin dans le domaine de l'imagerie cérébrale ou l'Institut du cerveau et de la moelle en projet à la Pitié-Salpêtrière et sur la réorganisation et la rénovation d'instituts et de centres de recherche dépendant de l'Inserm, du CNRS et des universités (notamment Fer à Moulin, Jussieu, Saints-Pères, Sainte-Anne et Institut Fessard de Gif-sur-Yvette).

Un objectif important de l'École des neurosciences concerne la formation, objectif qui a d'ailleurs un caractère fédérateur pour les laboratoires participants. En effet, la capacité d'attirer davantage d'étudiants brillants et de jeunes chercheurs de haut niveau est cruciale pour l'avenir du domaine, à un moment où la compétition est mondiale. Le morcellement des forces de recherche en neurosciences, le manque de visibilité des programmes doctoraux, ainsi que la complexité du système universitaire français ne favorisent pas (c'est un euphémisme) la venue des meilleurs étudiants et chercheurs internationaux. L'ENP s'attachera, en étroite interaction avec les écoles doctorales concernées, à faciliter la venue d'excellents jeunes chercheurs étrangers, au niveau doctoral ou post-doctoral. Pour cela l'ENP assurera une offre simple et unique de formation, des conditions d'accueil et de rémunération attractives, et une qualité d'encadrement comparable à ce qui existe dans les meilleurs centres mondiaux.

Des programmes destinés à attirer vers les neurosciences les jeunes ingénieurs et les médecins seront aussi mis en place pour lutter contre la désaffection de ces filières pour la recherche.

Bien évidemment les objectifs de l'ENP ne s'arrêtent pas là. Elle a pour ambition de favoriser les interactions entre les équipes participantes autour de trois axes : développement et plasticité du système nerveux, bases cérébrales des fonctions cognitives et interactions gènes-environnement dans les maladies neurologiques et psychiatriques. En concertation avec ses partenaires, l'ENP facilitera la mise en œuvre de programmes innovants et la venue ou le retour en France de chercheurs de haut niveau. Elle participera à la promotion des neurosciences en soutenant l'organisation de colloques, d'ateliers et d'écoles d'été.

Les moyens dont dispose l'ENP sont la dotation initiale apportée par l'Etat directement et par le biais des fondateurs institutionnels (CEA, CNRS, Inserm, Universités Paris 6 et Paris 11). Le programme est de 5 ans mais un objectif d'attractivité et de visibilité ne peut s'envisager que dans une perspective à plus long terme. Même si les moyens initiaux ne sont pas négligeables, ils sont faibles, compte tenu des objectifs et devront être complétés par d'autres apports. L'ENP a décidé de se focaliser initialement sur un petit nombre d'actions dont on peut espérer des effets positifs importants et qui sont difficiles à mettre en œuvre par les autres structures existantes. Pour réussir l'ENP devra faire preuve de dynamisme, d'ouverture et de réactivité au service de l'excellence scientifique, en étroite interaction avec les autres acteurs du domaine.

Pour plus d'informations voir le site <http://www.paris-neurosciences.fr> ■

Jean-Antoine Girault
Directeur de l'ENP

jean-antoine.girault@fer-a-moulin.inserm.fr

Aix-Marseille, second potentiel de recherche en neurosciences.

En 2009, les universités de Provence, de la Méditerranée et Paul Cézanne ne feront plus qu'une. Aix-Marseille Université regroupera 70 000 étudiants et 200 laboratoires de recherche couvrant toutes les disciplines.

C'est ce qu'ont annoncé Jean-Paul Caverni, Yvon Berland et Philippe Tchamitchian, les présidents respectifs des trois universités, lors d'une conférence de presse organisée le 12 juin à Marseille.

Les trois universités ont proposé à leurs conseils d'administration de mettre en place, dans un délai de deux ans, une université unique et de confier au PRES (Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur) d'Aix-Marseille le pilotage concerté de cette opération.

Les 3 Conseils d'Administration des trois universités l'ont validé le 3 juillet dernier, ainsi que le Conseil d'Administration de l'Université de Provence, le 9 juillet.

Ce mariage à trois devrait permettre à la nouvelle université de mieux se positionner dans le paysage universitaire et celui de la recherche à un niveau national et international.

Dans le domaine des neurosciences, Marseille regroupe le second potentiel de Recherche France, après l'Ile-de-France.

L'objectif dans les prochaines années sera de renforcer cette cohérence et d'augmenter la visibilité du potentiel marseillais en Neurosciences, par la mise en réseau de ces différents sites. Ceci permettra de développer les collaborations du fait des complémentarités thématiques et technologiques entre les sites. ■

Le service de communication
du PRES de Marseille

STANISLAS DEHAENE

"LES NEURONES DE LA LECTURE"
s'ouvre sur une énigme :
comment notre cerveau de primate
apprend-il à lire ?



Stanislas Dehaene est professeur au Collège de France, titulaire de la chaire de psychologie cognitive expérimentale et membre de l'Académie des sciences. Il dirige le laboratoire INSERM-CEA de neuro-imagerie cognitive au centre NeuroSpin de Saclay. Il est également l'auteur de *La Bosse des maths* (Odile Jacob, 1997), *Le cerveau en action* (PUF, 1997) et *vers une science de la vie mentale* (Fayard, 2006).

Octobre 2007

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

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

► Téléphone: 05 57 57 37 40

► Télécopie: 05 57 57 37 50

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

► Internet: www.neurosciences.asso.fr

Directeur de la publication Luc Buée
Rédacteur en Chef INSERM U.837
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 Techniques et Impressions

Concept maquette I. Conjat, J.-M. Israel, J.-F. Renaudon
Impression Mazarine communication

Comité de rédaction J.-G. Barbara (Paris),
F. Castets (Marseille),
F. Coussen (Bordeaux),
S. Gaillard (Strasbourg),
T. Galli (Paris),
Y. Larmet (Strasbourg),
J.-C. Poncer (Paris),
L. Venance (Paris).

Ont participé à ce numéro J.-G. Barbara, M.-T. Bluet-Pajot,
J.-P. Brion, D. Champion,
P. Chauvel, F. Chécler,
L. Cohen, Y. Christen, S. Clément,
J.-F. Dartigues, M. Desarménien,
B. Desgranges, C. Duyckaerts,
F. Eustache, V. Fénelon,
K. Fraysse, J.-A. Girault, F. Gzil,
J.-P. Miolan, J.-P. Niel, F. Pasquier,
D. Poulain, J.-P. Pin.

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

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

Photographie de couverture :

Alois Alzheimer (1864•1915)