

Dossier

Dossier

- Neurosciences intégratives : le grand retour ?

Entre la génomique et les cognisciences, un continuum ou le grand écart ?

Neurosciences et Pathologie

- Hypocrétine (orexine) et narcolepsie : dormir ou dîner ?
par Emmanuel Mignot

Photographie :

Composition : appareil utilisé pour la mesure de la vitesse de conduction du nerf.
Champs de potentiel : potentiels de pointe ; courant unitaire.

Neurosciences intégratives : le grand retour ?

Entre la génomique et les cognisciences, un continuum ou le grand écart ?

par le Comité de rédaction

Aujourd'hui, l'évolution des connaissances en neurosciences moléculaires et cellulaires, la diversité des préparations pertinentes du point de vue physiologique et les progrès en techniques d'imagerie et d'électrophysiologie non invasives offrent enfin aux chercheurs les moyens d'analyser des questions fondamentales de neurosciences intégratives*. Ces questions, bien différentes de celles posées dans ce domaine dans les années 70, ouvrent de larges perspectives sur la compréhension du fonctionnement des réseaux de neurones et sur l'élaboration de nouveaux concepts concernant le codage nerveux. Seulement voilà : faute de moyens humains et matériels, faute d'anticipation des organismes de recherche, les chercheurs tentés par l'aventure risquent fort de se voir arrêtés en plein élan. Ce présent dossier analyse l'étendue du fossé (certains parlent de gouffre) qui s'est créé entre les approches moléculaires et cognitives des neurosciences, les conséquences sur l'évolution des connaissances et la santé publique ainsi que les moyens pour y remédier. Pour ceux que le sujet passionne, nous recommandons les récents rapports sur le sujet, extrêmement complets et parfaitement documentés (1,2).

À la fin des années 70, les questions posées par les chercheurs en neurosciences fonctionnelles concernaient principalement :

- Les caractéristiques fondamentales de la transmission synaptique chimique et sa modulation (électrophysiologie intracellulaire, pharmacologie) ;
- Les conditions de la libération d'un neurotransmetteur dans le système nerveux central (push-pull canala) ;
- La description des connexions entre neurones et l'identification des neuromédiateurs mis en jeu (électrophysiologie extracellulaire, iontophorèse, marquages de neurones, de transmetteurs) ;
- L'organisation temporelle de l'activité neuronale dans le système nerveux central en réponse à des informations sensorielles, ou bien lors de la réalisation d'une séquence motrice conditionnée, pendant un comportement d'attention, lors de phases de sommeil, etc. (électrophysiologie extra-cellulaire chez l'animal libre de ses mouvements ou en contention non douloureuse).

Bien que beaucoup d'études soient restées descriptives, ces recherches ont donné des connaissances fondamentales sur les bases de la transmission synaptique, le codage des informations visuelles ou les états de vigilance.

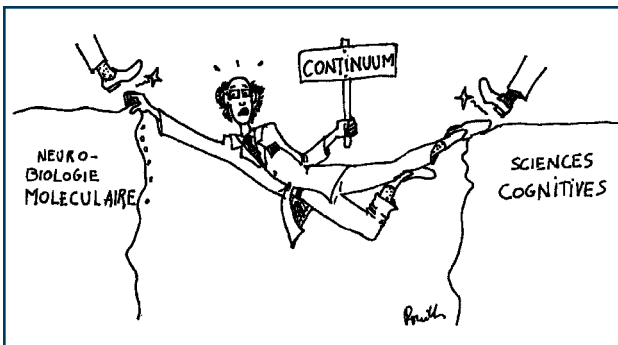
La recherche en neurosciences s'est alors totalement réorientée grâce à la mise au point de préparations *in vitro* (tranches et cultures de neurones), des techniques d'électrophysiologie cellulaire (patch clamp) et leur combinaison avec les techniques de la biologie moléculaire permettant ainsi des approches cellulaires et moléculaires de qualité. L'engouement pour l'étude des canaux ioniques, des transporteurs, des récepteurs des neurotransmetteurs, a permis une explosion des connaissances dans le domaine de la physiologie membranaire.

De même, un effort considérable a été fait sur les bases génétiques du développement et du fonctionnement cérébral. Tout naturellement, la recherche s'est bipolarisée avec la neurobiologie moléculaire et cellulaire d'un côté et les neurosciences cognitives de l'autre. Ainsi, un champ entier se trouve aujourd'hui dépeuplé, celui des neurosciences intégratives ou fonctionnelles (article J. Bullier, page 6), alors même que les techniques pour aborder une telle recherche sont maintenant devenues performantes.

L'enjeu de la recherche en neurosciences intégratives est d'importance, car il s'agit de comprendre le codage de l'information dans le cerveau. En effet, "ni la génomique, ni l'interface avec les sciences humaines et sociales ne nous diront quelles sont les bases neurales de la perception, du mouvement, de la mémorisation, du langage, du raisonnement" (1). L'étude du fonctionnement des réseaux de neurones et de la dynamique de ces réseaux bénéficie, en ce qui concerne les études *in vivo*, du perfectionnement des techniques non invasives (enregistrements multi-sites avec analyse mathématique de leur contenu informationnel, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, micro-imagerie fonctionnelle deux photons) et, pour les études *in vitro*, de la mise au point de préparations de plus en plus "globales".

Mentionnons quelques interrogations que l'on peut traiter aujourd'hui dans le champ des neurosciences intégratives :

- Comment se constitue le codage neural des objets visuels dans le cortex temporal (codage des divers attributs d'un objet et unité de perception à partir d'une multitude d'informations venant de capteurs différents) ?
- Quel est le rôle des oscillations cérébrales et de leur synchronisation temporelle dans la perception d'informations sensorielles ou dans le contrôle du mouvement ? En effet, si la variation de fréquence de décharge d'un neurone a été longtemps considérée comme l'unité de base du contrôle du mouvement ou de la perception, on sait maintenant que les paramètres de la perception ou du mouvement sont codés par des populations de neurones.
- Comment se réorganisent les réseaux de neurones lors d'un apprentissage ou à la suite d'un déficit fonctionnel (quelle est la plasticité des réseaux quant à la cartographie de leurs connexions synaptiques, quelles sont les modifications des canaux et récepteurs à la suite d'une atteinte de type anoxie, épilepsie ou maladie de Parkinson ?) ?



Un autre enjeu des neurosciences intégratives concerne la santé publique (article P. Damier, page 7). Par exemple, la réversibilité partielle de déficits fonctionnels ou de douleurs chroniques par une stratégie de rééducation, ainsi que la mise au point d'interfaces cerveau-machine (éditorial), ont pour point de départ obligé la recherche fondamentale en neurosciences intégratives, la connaissance des mécanismes de l'établissement d'une pathologie et des possibilités de plasticité de compensation. Faut-il rappeler que les atteintes cérébrales d'origine vasculaire ou traumatique, les handicaps sensoriels ou moteurs dès la naissance, les douleurs chroniques, les perturbations des fonctions

motrices et cognitives liées au vieillissement représentent l'immense majorité des pathologies cérébrales. Que pourrait faire la génomique dans ces domaines ? Si de nombreux pays, comme le Canada, ont mis en œuvre une politique de recherche en neurosciences intégratives (article de D. Guenot, page 8), la France n'a pas su réagir à tous ces changements. Depuis les années 90 et le programme "Dynamique du neurone", la France n'a pas soutenu les neurosciences intégratives sauf dans le domaine de l'imagerie cérébrale. La récente Action Concertée Incitative "Biologie du Développement et Physiologie Intégrative" (3) est encore très centrée sur les approches liées à la génomique et à la biologie moléculaire (article J. Demotes-Mainard, page 9). Les rapports déjà cités ont fait des propositions sérieuses (1,2), que le Ministère a finalement décidé de prendre un peu en compte (4). Les conséquences sur l'enseignement sont tout aussi graves car les jeunes postulants aux postes de Maître de Conférences ont été formés uniquement en neurosciences moléculaires et cellulaires. Seule une vaste opération internationale de recrutement sur des postes de Professeurs, de post-doctorants actuellement à l'étranger et formés en neurosciences intégratives, comme cela se fait actuellement au Canada (5), permettrait d'installer de véritables cursus universitaires dans ce domaine. La formation et la recherche en neurosciences intégratives sont maintenant en France à reconstruire et à soutenir d'urgence. ■

* Le comité de rédaction remercie tous ceux qui ont pris de leur temps pour répondre au sondage et participer à cet effort de réflexion : R. Dantzer, A. Desmedt, M. Djebaili, J. Féger, R. Gervais, L. Goffart, C. Kelche, V. Leviel, M.P. Morin-Surun, J.P. Müh, S. Peineau, P. Tassi.

C. Hammond remercie tout particulièrement J. Bullier pour ses nombreuses critiques et suggestions.

(1) Rapport sur les neurosciences intégratives et leurs interfaces multidisciplinaires avec les sciences de l'ingénieur, les STIC, les mathématiques, la physique, la chimie et la robotique. Présenté par A. Berthoz au Ministère de la Recherche et de la Technologie.

(2) Prospective dans le domaine des neurosciences fonctionnelles en France. Rapport de J. Bullier, Y. Frégnac, F. Nagy et P.P. Vidal, 2000.

(3) <http://www.recherche.gouv.fr/recherche/aci/biodev.htm>.

(4) <http://www.recherche.gouv.fr/discours/2001/neuros.htm>

(5) Article "Les universités rapatrient des cerveaux exilés" par M.A. Chouinard, Le Devoir du 14 janvier 2001, Montréal Canada. <http://www.ledevoir.com/>
mots clés : cerveaux exilés

Que sont les neurosciences intégratives ou neurosciences fonctionnelles ?

par Jean Bullier

Avec Yves Frégnac, Frédéric Nagy et Pierre-Paul Vidal (1), nous avons récemment rédigé un plaidoyer pour le soutien aux neurosciences fonctionnelles. Ce document est destiné à attirer l'attention sur le vide qui se crée actuellement entre les deux pôles extrêmes des neurosciences, les neurosciences moléculaires et les neurosciences cognitives, délaissant ainsi une troisième composante, les neurosciences fonctionnelles ou intégratives. Notre rapport ne proposant pas de définition de ce domaine, je voudrais y revenir dans cette rubrique. Définir un champ disciplinaire présente de nombreuses difficultés mais ne constitue pas un exercice futile. En effet, que l'on veuille bien l'admettre ou non, notre organisation sectorielle, les concours, les appels d'offres, bref tout ce qui fait notre vie scientifique, est structuré autour du concept de domaine scientifique.

À l'époque de l'essor des neurosciences dans les années 1960, avec le développement de l'électrophysiologie intra- et extra-cellulaire, les questions étaient centrées sur le neurone et les interactions entre neurones. L'apparition des techniques de biologie moléculaire et, plus tard, de modifications génétiques, ont permis de descendre du niveau synaptique au niveau moléculaire. Le champ des neurosciences moléculaires était né. L'apparition des neurosciences cognitives a suivi. Elles sont issues du développement des liens entre psychologie cognitive et neurosciences, des études de plus en plus sophistiquées chez le singe éveillé, et des techniques d'imagerie cérébrale qui permettent de visualiser le débit sanguin cérébral et, dans le cas de l'électro-encéphalographie (EEG) et de la magnéto-encéphalographie (MEG), l'activité électrique du cerveau de l'homme en comportement. Est-ce à dire que nous devons définir les champs disciplinaires par les outils qu'ils utilisent ? Probablement pas ! C'est souvent en utilisant différents outils pour aborder la même question qu'on peut avancer dans la compréhension du système sous-jacent. D'autre part, un même outil permet d'attaquer des questions très diverses.

Une approche alternative consisterait à s'intéresser aux niveaux d'analyse. On aboutit alors au schéma que nous connaissons tous : les interactions au niveau moléculaire recouvrent, bien entendu, le champ des neurosciences

moléculaires. L'électrophysiologie du neurone, des réseaux de neurones, la neuropharmacologie, la neuroendocrinologie correspondraient aux neurosciences fonctionnelles. Les neurosciences cognitives comprendraient l'étude de très grands ensembles neuronaux et des fonctions aussi nobles que difficiles à localiser (attention, conscience de soi). Cependant, on voit rapidement les limites de cette division : comment comprendre les interactions synaptiques sans en connaître les bases moléculaires ? Comment classer les études des conséquences comportementales de manipulations génétiques ? Où se situe l'étude de la mémoire, qui fait intervenir conjointement des études aux niveaux moléculaire, neuronal et cognitif ? Où classer la modélisation qui, par essence même, cherche à transcender les différents niveaux ?

Confrontés aux difficultés de définir les neurosciences fonctionnelles par leurs outils ou le niveau d'analyse, nous voudrions proposer au débat une définition en trois points des neurosciences fonctionnelles.

- Premièrement, le chercheur étudie une grande fonction.
- Deuxièmement, cette fonction doit permettre la quantification des données recueillies, ainsi que des entrées sensorielles et/ou des sorties comportementales mises en jeu.
- Troisièmement, cette quantification doit déboucher sur des modèles mathématiques qui fournissent des prédicats réfutables expérimentalement. Le pari, sous-jacent à cette démarche, est que ces contraintes permettraient de cheminer plus aisément, d'un lien de causalité à l'autre, sur les voies qui relient le comportement aux réseaux de neurones, les réseaux de neurones aux propriétés de membrane, les propriétés de membrane à la plasticité, la plasticité cellulaire au comportement etc. En bref, la fonction sert de fil d'Ariane entre les différents niveaux d'analyse étudiés avec une grande variété d'outils. ■

bullier@cerco.ups-tlse.fr

(1) *Prospective dans le domaine des neurosciences fonctionnelles en France*
J. Bullier, Y. Frégnac, F. Nagy, P.-P. Vidal

voir : <http://www.neurosciences.asso.fr> option annonce

Neurosciences intégratives : un rôle dans l'approche thérapeutique pré-clinique

par Philippe Damier

Les neurosciences intégratives ont souvent été à l'origine d'applications concrètes pour des maladies neurologiques invalidantes aux possibilités thérapeutiques jusqu'alors limitées. La compréhension des affections qui touchent le système nerveux et le développement de nouveaux traitements nécessitent en effet des travaux de recherche au plus près de la situation pathologique humaine. Des approches multidisciplinaires anatomiques, physiologiques, comportementales, l'utilisation de modèles animaux de maladies neurologiques, voire le travail chez l'humain en recherche clinique physiopathologique, ont ainsi permis des avancées thérapeutiques déterminantes. Deux exemples particulièrement démonstratifs illustrent l'impact concret que peuvent avoir les neurosciences intégrées en médecine.

Les progrès effectués dans la connaissance de l'anatomie et la neurophysiologie des noyaux gris centraux ont ainsi été directement à l'origine du traitement par neurostimulation des formes sévères de maladie de Parkinson. Grâce aux travaux menés chez le rongeur et le primate, ont pu en effet être progressivement appréhendés le mode de fonctionnement de ces structures anatomiques et surtout la nature de leur dysfonctionnement en cas de dénervation dopaminergique, la base lésionnelle de la maladie de Parkinson. Les résultats obtenus ont permis de proposer un modèle physiologique des noyaux gris centraux relativement "naïf" (des boîtes symbolisant les noyaux et des flèches avec des + et des - pour symboliser leurs interconnexions activatrices ou inhibitrices) mais qui a eu l'immense mérite de suggérer le rôle potentiellement crucial de l'hyperactivité du noyau subthalamique dans la genèse des signes moteurs de la maladie de Parkinson. Dès la démonstration faite chez le singe rendu parkinsonien par administration de MPTP (un toxique sélectif des neurones dopaminergiques) que la destruction de ce noyau ou l'application à son niveau d'une stimulation à haute fréquence améliorait de façon spectaculaire la symptomatologie motrice contralatérale, A.L. Benabid et P. Pollack (Grenoble) appliquaient chez des humains atteints de maladie de Parkinson une neurostimulation continue au niveau du noyau subthalamique avec un succès inespéré : des patients lourdement handicapés retrouvaient une vie pratiquement normale avec une nette réduction de leur besoin en traitement médicamenteux. Depuis la mise en évidence du potentiel thérapeutique de cette technique, de nombreux "allers-

retours" entre recherche clinique et recherche pré-clinique laissent entrevoir des applications plus larges : dystonie, épilepsie, voire certaines affections psychiatriques.

De même, les progrès effectués dans la connaissance de la physiologie des systèmes neurosensoriels ont permis à certains patients de retrouver des fonctions sensorielles défailtantes. La connaissance du système de codage de l'information auditive de la cochlée au cortex temporal a conduit au développement des implants cochléaires chez les malentendants avec une efficacité aujourd'hui bien démontrée. Ces implants identifient les différentes fréquences composant les sons entendus et transmettent un signal électrique aux neurones cochléaires par l'intermédiaire d'un jeu d'électrodes. Le système est basé sur la sonotopie cochléaire, c'est-à-dire le regroupement des neurones cochléaires en fonction de la fréquence qu'ils reconnaissent et transmettent au cortex temporal. L'implant permet ainsi, fréquence par fréquence, de stimuler les groupes de neurones adéquats et donc de se substituer au système auditif défailtant. La qualité des résultats est excellente et permet parfois, à des patients malentendants congénitaux, de retrouver une audition puis un langage oral corrects. Dans des modèles animaux de surdité congénitale, l'utilisation de tels implants à un stade précoce de développement permet d'observer la réorganisation des aires auditives primaires. Dans le domaine de la vision, le même type d'approche est développé. Néanmoins, même si des progrès significatifs ont été récemment obtenus, la qualité des résultats reste actuellement encore insuffisante pour une application thérapeutique.

Au total, même si ce n'est pas son objectif unique, les neurosciences intégrées occupent une place majeure dans le développement de thérapeutiques innovantes. Des bouleversements importants dans le pronostic d'affections neurologiques invalidantes ont pu, grâce à elles, être obtenus. Le champ d'application pour des traitements innovants reste vaste en neurologie et les neurosciences intégrées sont un moyen incontournable pour le couvrir. ■

philippe.damier@chu-nantes.fr

Limousin et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New Engl J Med*, 1998;339:1105-11.
Laszig et Aschendorff. Cochlear implants and electrical brainstem stimulation in sensorineural hearing loss. *Curr Opin Neurobiol*, 1999;12:41-44.

Les exemples à l'étranger : les Instituts de Recherche en Santé du Canada

par Dominique Guenot

Récemment, le gouvernement fédéral canadien a décidé la mise en place d'Instituts de Recherche en Santé du Canada ou "IRSC". Ces IRSC sont en cours de création pour encourager la recherche interdisciplinaire et intégrée en matière de santé. Chaque institut inclut de la recherche biomédicale fondamentale, de la recherche clinique et de la recherche sur les services et systèmes de santé. Ces IRSC n'ont aucune localisation géographique et ne possèdent pas de laboratoires propres mais constituent des entités administratives ayant le pouvoir de décision et d'attribution de crédits pour des projets non préalablement définis et proposés par un chercheur ou un groupe de chercheurs localisés sur un même site ou sur un site géographique différent.

Les IRSC ne veulent pas restreindre les demandes à des domaines de recherche particuliers, mais entendent appuyer la recherche multidisciplinaire et la création de réseaux pour rapprocher les chercheurs éloignés géographiquement.

Le budget des IRSC, alloué par le Parlement, s'établit à 400 millions de dollars canadiens (soit environ 1,8 milliard de FF) et 95 % de cette somme sont dévolus au financement direct de la recherche et les 5 % restants sont consacrés à l'administration. Ces financements s'adressent principalement aux laboratoires universitaires, aux établissements de soins et de santé (Hôpitaux type CHU) et aux Instituts de Recherche. Les projets interdisciplinaires concernent plus de 500 chercheurs et partenaires de 91 établissements dans le monde.

Les IRSC seront au nombre de treize et parmi eux est prévu un Institut des Neurosciences, de la santé mentale et des toxicomanies. Cet IRSC appuiera la recherche visant à "améliorer les santés mentale et neurologique, la vision, l'audition, le fonctionnement cognitif. La recherche en association fera progresser notre compréhension de la pensée humaine, des émotions, du comportement, des sensations (les cinq sens), des perceptions, de l'apprentissage et de la mémoire".

Les financements alloués sont de plusieurs types :

- des subventions couvrant les coûts directs de la recherche, y compris la recherche interdisciplinaire, ainsi que l'achat et l'entretien de l'équipement de recherche ;
- des bourses de carrière fournissant des allocations aux chercheurs aux différents stades de leur carrière de recherche ;

- des bourses de formation soutenant les étudiants et boursiers aux divers stades de leur formation ;

- des subventions pour les échanges internationaux, ateliers et colloques, de même que pour des projets spéciaux comme celui sur l'épilepsie qui implique des chercheurs de nombreuses universités canadiennes. Les thématiques plus spécifiques sont : "à la poursuite des lésions cérébrales associées à l'épilepsie ; études de médicaments antiépileptogènes qui empêcheraient les crises de se produire après un traumatisme crânien ; prévention des crises d'épilepsie chez l'adulte et l'enfant ; pourquoi certaines personnes souffrent-elles d'épilepsie ?" Là encore, ces ressources couvriront des recherches fondamentales, thématiques (compréhension d'une pathologie) et appliquées (essais cliniques) et la durée des financements peut être de deux ou trois ans.

D'autre part, il existe différentes entités susceptibles de promouvoir la recherche dans le domaine des Neurosciences au Canada. Par exemple, la Fondation Neurosciences Canada a pour mandat de promouvoir et de favoriser l'avancement de la recherche dans les neurosciences sur l'ensemble du territoire canadien afin d'assurer de meilleurs soins de santé aux personnes atteintes de lésions et d'affections neurologiques. L'un des investissements prioritaires de la Fondation est l'octroi de bourses de stagiaires et de bourses de recherche destinées à encourager de jeunes scientifiques dans le cadre d'un doctorat ou d'un post-doctorat pour faire carrière au Canada et s'y implanter. L'orientation scientifique et les lignes directrices générales du programme concernent les mécanismes sous-jacents à la formation de lésions et la compréhension des troubles cérébraux responsables des maladies mentales. ■

dominique.guenot@inserm.u-strasbg.fr

Action Concertée Incitative "biologie du développement et physiologie intégrative"

par Jacques Demotes-Mainard

Les difficultés rencontrées pour tenter de définir les neurosciences intégrées se retrouvent dans l'ambiguïté ou le manque de spécificité des appels d'offres conçus pour supporter ce niveau de résolution de la recherche. Ainsi, le Ministère de la Recherche a émis en 2000 un appel d'offres dans le cadre d'une Action Concertée Incitative (ACI) concernant la physiologie intégrative. Cependant, dans cet appel d'offres, la physiologie intégrative s'est trouvée associée à la biologie du développement "dans la mesure où ces deux disciplines sont confrontées à la complexité et ont pour objet l'étude de l'organisme entier (...)" À la suite de cet appel d'offres évalué par un comité scientifique comportant deux sous-groupes, l'un de développement et l'autre de physiologie, 343 dossiers ont été reçus, 106 présélectionnés et 51 financés à hauteur de 20 MF, parmi lesquels une moitié correspondait au thème "biologie du développement" et une moitié au thème "physiologie intégrée". Parmi les 51 dossiers retenus, 16 concernent les neurosciences, dont 9 dossiers de neurobiologie du développement et 7 dossiers de neurophysiologie intégrée.

Parmi les sept dossiers de physiologie intégrée dans le domaine des neurosciences, 4 concernent un projet de physiopathologie sur des modèles humains et/ou animaux (affections par expansion de polyglutamine, récepteurs au kainate et ganglions de la base, et deux projets sur des modèles d'épilepsie). Trois sont à cheval entre la neurogenèse et ses conséquences physiologiques (dans le système olfactif, dans les neurones du rhombencéphale



contrôlant la ventilation et dans la cochlée). Considérés dans leur ensemble, ces projets dessinent de nouveaux contours pour une neurophysiologie intégrée qui utiliserait, pour déterminer la participation d'un gène ou d'un type cellulaire dans une fonction physiologique, des perturbations du développement ou des modifications, spontanées ou provoquées, du génome. ■

jacques.demotes@bordeaux.inserm.fr
<http://www.recherche.gouv.fr/recherche/aci/biodev.htm>

Une nouvelle ACI "Neurosciences intégratives et computationnelles" est lancée en 2001 (voir brève page 21).

Sites internet utiles pour l'enseignement des neurosciences

www.inmed.univ-mrs.fr/spatch

laboratoire virtuel d'électrophysiologie

(SPATCH = simulateur d'expériences de patch clamp).

Créé par R.Cannon et C. Hammond, logiciel gratuit (GNU).

www.williams.edu/imput/synapse/index.html

animation sur la transmission synaptique

www.biologylab.awlonline.com/

exercices. PopEcoLab est gratuit

perso.wanadoo.fr/jean-louis.guillou/jean-louis.guillou/

www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/telephon_mobil/index.htm

www.mnhn.fr/expo/cerveaux/expo/index.htm

www.ens-lyon.fr/Planet-Terre/Site/Index/index-E.htm

<http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/>

<http://webvision.med.utah.edu/>

<http://neuroscience.about.com/science/neuroscience/>

<http://www.ucl.ac.uk/~smgxt01/>

<http://students.nhmccd.edu/academics/info/divisions/nsci/biol/animatio.htm#nervo>

Communiquez-nous les adresses des sites que vous appréciez et utilisez !

Le point de vue d'un philosophe

par Claude Debru

Personne ne doute de l'évidence que les neurosciences intégratives aient une place cruciale entre la génomique et les sciences cognitives. Imaginons un instant ce que serait une entreprise scientifique qui supprimerait purement et simplement cette "action intégratrice" reconnue au système nerveux depuis des lustres et formulée plus particulièrement par Sherrington, pour passer directement du génome à la cognition.

Sans doute l'inactivation de gènes peut-elle avoir quelque influence sur les capacités cognitives, mais ce serait confondre, une fois de plus, condition nécessaire et condition suffisante, que de voir, dans des expériences de suppression, des preuves d'une causalité directe, unilinéaire. Une telle manière de faire ignorerait en outre la situation propre de l'expérimentation, dont le problème principal est aussi de trouver autre chose que ce qu'elle cherche. La démonstration plus positive que l'activation de certains gènes est impliquée dans la mémoire, apportée par Eric Kandel, tout comme d'autres démonstrations de ce genre, est évidemment très importante, mais il ne s'agit vraisemblablement que d'un chaînon dans un ensemble de mécanismes dont il revient à la neurophysiologie d'établir le modèle. Une vision causale unilinéaire serait tout à fait contraire à l'esprit, aux méthodes, aux concepts les plus avancés de la science actuelle, qui ne parle que de réseaux et de distributivité.

Une tâche traditionnelle de la philosophie est de s'interroger sur le sens des mots. Que signifie le mot "intégration"? Dans la langue naturelle, il signifie deux choses à la fois différentes et profondément reliées, le fait de pénétrer, de rentrer dans un ensemble ou une structure et le fait de rassembler. La première acception n'a pas de sens sans la seconde. Ce qui s'intègre doit trouver sa place dans un fonctionnement d'ensemble. Le système nerveux recueille des signaux et les accueille dans sa musique propre. Il est difficile de décrire ces phénomènes à l'aide du langage naturel. Les mots du langage commun, que l'on continue malheureusement d'utiliser lorsque l'on parle de la science et de la réali-

té scientifique, ne sont pas nécessairement appropriés à cet usage, car ils portent une charge d'anthropomorphisme dont on ne mesure pas assez la grandeur et qui peut être parfois désastreuse. L'expression "d'action intégratrice" n'échappe pas à cette règle, quoique peut-être dans une moindre mesure. Quels termes utiliser pour décrire un fonctionnement largement endogène, spontané et qui accueille, interprète, réagit en traduisant et en corrélant à la fois ? La réforme du langage est une tâche difficile : nous ne nous y hasarderons pas ! Les usages bien établis ont aussi des raisons solides.

La physiologie, discipline "intégratrice" par excellence, est assurément la seule discipline apte à fournir un noyau de cohérence entre deux niveaux de réalité très éloignés l'un de l'autre, le niveau génomique de la structure et de l'expression du génome, dont l'intellection reste largement à conquérir (il me semble qu'il manque la description du 2^e niveau). Ceci paraît une tâche de plus en plus complexe au fur et à mesure que le génome se dévoile et aussi parce que le niveau cognitif représente plutôt un ensemble de disciplines très diverses dont la véritable chance d'intégration repose d'abord sur l'approche neuro-physio-psychologique. Les recherches de neuropsychologie effectuées par des chercheurs dont la culture de base est neurophysiologique, comme Marc Jeannerod, le montrent d'une manière éloquente. Dans ce contexte renouvelé, Pierre Buser souligne que "la neuroscience intégrative est de retour".

En effet, "une place à part entière est à nouveau faite à des analyses à l'échelle intégrée, et qui méritaient d'avoir leur propre label et leurs propres conceptualisations, la neurophysiologie intégrative et la neuropsychologie, plus ou moins groupées maintenant sous le label unique de sciences cognitives" (1). C'est en réalité un aller et retour permanent entre le niveau biomoléculaire et le niveau intégratif complexe qu'observe Pierre Buser, en particulier à propos des fonctions cognitives complexes comme la perception, l'attention, la mémoire, "qui ne peuvent se passer de ce va-et-vient entre plan intégratif et plan réduit" (2).

Le niveau biomoléculaire a suscité une fascination à la fois légitime et quelque peu trompeuse lorsqu'il a été révélé. Il y a dans la découverte d'une "chose" une sorte d'évidence nouvelle qui n'appartient pas au même degré à des courbes qui traduisent des fonctionnements intégrés (j'avoue ne pas comprendre le sens de cette phrase). Mais quelle que soit sa puissance d'adhésion, le "chosisme" est insuffisant. Comment ne pas voir en effet que l'objet ne se suffit pas à lui-même, qu'il n'est pas une substance au sens de la métaphysique classique, cause de soi, source complète d'intelligibilité ? Il n'a de sens que dans toute une histoire évolutive, d'ailleurs mal comprise et dans un contexte fonctionnel, qui favorise sa présence mais peut aussi dicter sa disparition. Ce n'est pas parce qu'il est réel qu'il représente toute la réalité. La réalité neurophysiologique est à la fois spatialisée et hiérarchisée, elle est faite aussi bien de localité que de non-localité et de coordination. Comment alors saisir sur le vif l'activité de ces effets intégratifs ? Les méthodes actuelles d'imagerie, naguère raillées par de très éminents philosophes sous le prétexte que le psychisme ne peut ni ne doit être objectivé, manifestent à leur tour ces effets intégratifs comme les manifestait, à sa manière plus limitée, l'électroencéphalographie sur laquelle a été fondée une large partie, souvent peu conventionnelle, de la neurophysiologie du dernier demi-siècle.

Le terme d'intégration ne désigne pas seulement la propriété majeure du système nerveux, partagée d'ailleurs avec d'autres systèmes physiologiques. L'une des leçons les plus fortes que j'ai retirées personnellement de mon séjour dans le laboratoire de Michel Juvet est en effet que l'intégration ne qualifie pas seulement l'objet de la recherche, mais l'organisation elle-même de la recherche. Aucun niveau, aucun aspect de la réalité ne doit être laissé de côté dans l'investigation d'un problème physiologique. Génétique (avant la "génomique"), neurochimie, électrophysiologie, neurophysiologie, écophysiologie, évolution, développement et maintenant, techniques d'imagerie, cette "intégration-rassemblement" a été la condition d'une impressionnante moisson de résultats et d'interprétations. Si ces disciplines n'ont pas toujours avancé d'un même pas, au moins a-t-il paru essentiel de les coordonner en les assujettissant à un problème commun. Les grandes avancées de la biologie se sont toujours faites grâce à l'asservissement de plusieurs disciplines à un même problème scientifique. C'est exactement de cette manière que Louis Pasteur a découvert la dissymétrie moléculaire, que Claude Bernard a découvert la fonction glycolytique, que

Hermann von Helmholtz a formulé le principe de conservation de l'énergie en coordonnant les résultats de nombreuses disciplines y compris la physiologie.

Cette façon de faire semble plus que jamais d'actualité, à l'époque où le génome humain nous livre un texte apparemment indéchiffrable avec les techniques dont on dispose actuellement et dont le déchiffrement va vraisemblablement nécessiter un effort scientifique qui n'a guère de précédent et ne peut se concevoir que dans une "coordination-intégration" si l'on désire véritablement comprendre, c'est-à-dire saisir ensemble, rassembler, intégrer. Dans ce contexte, la physiologie est plus que jamais d'actualité (3). ■

Armelle.Debru@cochin.univ-paris5.fr

Références

1. Pierre Buser, in *Physiologie animale et humaine. Vers une physiologie intégrative*. Rapport sur la Science et la Technologie n° 2. Animateur : François Gros, Académie des Sciences. Londres, Paris, New York, Editions Tec Doc Lavoisier, 2000, p. 85.
2. Ibid., p. 87.
3. Ibid., et Claude Debru (Ed), *Qu'est-ce que la physiologie ? Achèvement et Renaissance*. Paris, Vrin, Lyon, IIEE, 1997.

Bibliographie

- *Soi et non-soi*. Jean Bernard, Claude Debru, Marcel Bessi, ed. Seuil (1990), "Science Ouverte".
- *Neurophilosophie du Rêve*. Claude Debru, ed. Hermann, "Savoir Sciences".
- *Philosophie Moléculaire*. Monod, Wyman, Changeux. Claude Debru, ed. Vrin.
- *L'Esprit des Protéines : histoire et philosophie biochimique*. Claude Debru, ed. Hermann.

HUMOUR par Bernard Zalc

Trois amis, post-docs chinois rejoignent les États-Unis.
Le premier se nomme Bou,
le deuxième Lou et le troisième Fou.
Au bout de quelque temps, les conditions de recherche
étant très bonnes, ils décident de s'installer et,
pour cela d'américaniser leurs noms.
Le premier choisit B...uck, le deuxième L...uck
et le troisième ...décide finalement de rentrer en Chine.

Hypocrétine (orexine) et narcolepsie : dormir ou dîner ?

par Emmanuel Mignot

La narcolepsie se caractérise par une somnolence diurne excessive et par la survenue anormale de manifestations empruntées au sommeil paradoxal comme la cataplexie (accès de faiblesse musculaire déclenchés par les émotions), les hallucinations hypnagogiques et les paralysies du sommeil. Cette affection débute généralement durant l'adolescence et touche un individu sur 2000.

Notre groupe a montré que l'hypocrétine-1 est indétectable dans le liquide céphalorachidien de la plupart des individus narcoleptiques alors qu'elle est présente chez tous les contrôles étudiés. De même, le transcrite codant pour la préprohypocrétine manque dans l'hypothalamus latéral des patients affectés par la narcolepsie. Ces résultats font suite à la démonstration que la narcolepsie canine est due à la mutation du gène codant pour le récepteur de l'hypocrétine de type 2 (HCRT2) et que, chez la souris, la déficience du gène codant pour la préprohypocrétine induit la survenue de symptômes narcoleptiques.

Les hypocrétines (ou orexines)

Ce sont des peptides décrits par De Lecea et collaborateurs et Sakurai et collaborateurs en 1998. Le transcrite codant pour la préprohypocrétine de rat a été isolé par l'équipe de De Lecea grâce à une technique de soustraction destinée à identifier des gènes préférentiellement exprimés dans l'hypothalamus. Un clone sélectivement présent dans l'hypothalamus postérieur a ainsi été isolé et s'est avéré coder pour un précurseur de polypeptide. À partir des sites de clivage potentiels de ce précurseur, on pouvait prédire l'existence de deux peptides dénommés hypocrétine-1 et -2, nom dérivé d'hypothalamus et de sécrétine dans la mesure où ces peptides présentent une faible homologie (contestée par d'autres équipes) avec la sécrétine. La localisation immunocytochimique de ce peptide montre une distribution restreinte au sein de l'hypothalamus et sa présence dans des vésicules synaptiques. Son implication potentielle dans la régulation du comportement alimentaire était suggérée par son expression préférentielle dans l'hypothalamus latéral, une région impliquée dans le contrôle de l'appétit.

De façon indépendante, l'équipe de Sakurai identifia les mêmes neuropeptides en recherchant des ligands de récepteurs orphelins couplés aux protéines-G et exprimés par un assortiment de lignées cellulaires. Ces peptides ont été isolés en purifiant des extraits

cérébraux capables de produire des réponses calciques dans la lignée cellulaire transfectée exprimant le récepteur orphelin HFGAN72 (qui s'est avéré être le récepteur humain de l'hypocrétine de type 1). Les peptides ainsi identifiés reçurent de ces auteurs la dénomination d'orexine-A et -B, d'après leurs propriétés orexigènes (stimulatrices de l'appétit) observées *in vivo*. L'orexine-A et l'orexine-B sont respectivement similaires à l'hypocrétine-1 et l'hypocrétine-2 et deux récepteurs couplés aux protéines-G (OXR1 ou HCRT1, et OXR2 ou HCRT2) furent également décrits et respectivement localisés sur les chromosomes humains 1p33 et 6cen. Le récepteur de l'hypocrétine de type 1 humain (officiellement HCRT1 sur GenBank) présente une forte affinité (20 nM) pour l'hypocrétine-1, et une affinité 10 à 100 fois plus faible pour l'hypocrétine-2, tandis que le récepteur de l'hypocrétine de type 2 humain (HCRT2) présente une affinité équivalente pour l'hypocrétine-1 et -2. Dans ce travail, les hypocrétines s'avéraient capables de stimuler le comportement alimentaire après injection intra-cérébro-ventriculaire, ce qui suggérait un rôle de premier plan dans le contrôle de l'appétit.

Les neurones à hypocrétine

Les études neuroanatomiques ultérieures confirmèrent le caractère délimité de la distribution des neurones exprimant l'hypocrétine au sein de l'hypothalamus, mais montrèrent des projections diffuses au sein du système nerveux central avec, en particulier, d'importantes projections vers l'amygdale, le noyau accumbens, le septum, la bande diagonale et tous les groupes de neurones monoaminergiques - locus coeruleus (noradrénaline), noyau tubéromammillaire (histamine), noyaux du raphé (sérotonine) et substance noire/aire tegmentale ventrale (dopamine). Ceci suggérait l'implication de ces peptides dans des régulations autres que celles du comportement alimentaire.

Le récepteur HCRT1 est exprimé préférentiellement par les neurones monoaminergiques du locus coeruleus, du raphé, de certaines régions de l'hypothalamus, du thalamus, de l'amygdale et de l'hippocampe (Trivedi et collaborateurs, 1998). Le récepteur HCRT2, muté dans la narcolepsie canine, a été décrit dans le cortex, le noyau accumbens et certaines régions de l'hypothalamus, du thalamus, de l'amygdale et de l'hippocampe, dans le noyau tubéromammillaire, la substance noire et l'aire tegmentale ventrale, le raphé magnus et aussi, à de plus faibles niveaux, dans de nombreuses régions du tronc cérébral.

Hypocrétine (orexine) et narcolepsie : dormir ou dîner ? (suite)

Comment les neurones à hypocrétine-orexine peuvent-ils être impliqués dans la physiologie du sommeil et dans la narcolepsie ?

L'administration intra-cérébro-ventriculaire d'hypocrétine-1 induit l'éveil chez le rat adulte. Il est admis que le cycle veille/sommeil dépend d'interactions réciproques entre systèmes monoaminergiques et cholinergiques au niveau du tronc cérébral. Les projections des neurones à hypocrétine sur les groupes monoaminergiques pourraient ainsi être responsables des effets de ces peptides sur le sommeil et la vigilance. Les neurones du locus cœruleus (noradrénaline), du noyau tubéromamillaire (histamine) et du raphé (sérotonine) sont actifs durant la veille et cette activité diminue pendant le sommeil lent pour disparaître presque complètement en sommeil paradoxal. Les projections excitatrices des neurones à hypocrétine vers le locus cœruleus, le noyau tubéromamillaire et le raphé pourraient ainsi contrôler l'activité des systèmes monoaminergiques durant le cycle veille/sommeil et l'enregistrement *in vivo* de l'activité des neurones à hypocrétine sera nécessaire pour répondre à cette question. Certains arguments suggèrent que les projections vers le locus cœruleus jouent un rôle primordial dans la régulation de la vigilance, mais le fait que HCRT1 mais pas HCRT2 (le récepteur muté dans la narcolepsie canine) soit exprimé dans le locus cœruleus irait à l'encontre de cette proposition. Étant donné l'implication de ces systèmes dans le mode d'action des substances favorisant l'éveil, la localisation préférentielle de HCRT2 dans le noyau tubéromamillaire et les cellules dopaminergiques peut constituer un élément important dans la régulation de la vigilance, mais sur ce point, nous manquons actuellement de données fonctionnelles. Enfin, l'existence de projections abondantes et la localisation de HCRT2 dans les régions limbiques et dans le noyau accumbens pourraient expliquer la cataplexie, qui se caractérise par la survenue d'épisodes d'abolition du tonus musculaire déclenchés par les émotions agréables. Cependant, étant donné le caractère diffus des projections des neurones à hypocrétine, les incertitudes concernant la distribution des récepteurs et le manque de données publiées démontrant des effets sur le sommeil d'une projection donnée, toute autre tentative de faire correspondre la physiologie de ce système et la physiopathologie de la narcolepsie est actuellement spéculative.

La maladie

Par opposition à la narcolepsie canine, à transmission autosomale récessive et au modèle de souris knockout pour le gène codant pour l'hypocrétine, la transmission génétique de la narcolepsie humaine est complexe. La narcolepsie humaine n'est qu'exceptionnellement

associée à des mutations des gènes hypocrétines. Seul, un cas d'enfant ayant débuté la maladie à l'âge très précoce de six mois, a été décrit. Chez l'adulte, la narcolepsie est fortement associée à HLA-DQB1*0602, suggérant la possibilité d'un mécanisme auto-immun. Les études génétiques dans la région du complexe HLA indiquent que HLA-DQB1 est un facteur de susceptibilité majeur, mais les tentatives pour mettre en évidence un mécanisme auto-immun dans la narcolepsie n'ont pas abouti. Le fait que des études post-mortem récentes indiquent que les cellules hypocrétines manquent chez les patients narcoleptiques suggère le réexamen de cette hypothèse : seuls quelques milliers de neurones de l'hypothalamus latéral expriment l'hypocrétine. Une destruction rapide de ces neurones par un processus auto-immun pourrait aisément rendre compte des caractéristiques cliniques de cette affection. Dans la mesure où ces cellules exprimant l'hypocrétine constituent un groupe réduit et impossible à distinguer par d'autres critères, leur destruction pourrait avoir échappé aux analyses neuropathologiques effectuées antérieurement.



L'absence d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalorachidien de la plupart des patients narcoleptiques peut avoir des applications dans le domaine diagnostic et thérapeutique. Tous les traitements actuellement disponibles pour la narcolepsie agissent en aval, sur la transmission monoaminergique. Le rétablissement des fonctions neurotransmettrices de l'hypocrétine agirait sur les symptômes des patients narcoleptiques plus efficacement que les amphétaminiques ou les antidépresseurs. Les hypocrétines ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique, mais le développement d'agonistes des récepteurs de l'hypocrétine résoudrait ce problème, à condition qu'ils soient dépourvus d'effets secondaires rétroactifs. La pharmacologie des hypocrétines trouverait d'autres applications, comme l'utilisation d'antagonistes en tant qu'hypnotiques ou d'agonistes du récepteur de l'hypocrétine de type 1 comme antidépresseurs. ■

mignot@leland.stanford.edu

Références à consulter : www.neurosciences.asso.fr