

Sommaire

3rd Forum of European Neuroscience	p. 2
Éditorial	p. 3
Le mot du Président	p. 4
Dossier	p. 5
• Peut-on être enseignant et chercheur ?	
Neurosciences et Pathologie	p. 7
• Maladies à triplet : exemple de la dystrophie myotonique de Steinert	
Vulgarisation	
• Les neurosciences vues de l'extérieur	p. 9
Semaine du Cerveau	p.10
Histoire d'une découverte	
• À la découverte du récepteur de l'acétylcholine	p.11
Tribune	
• Unités ou Départements ?	p.14
Billet d'humeur	p.16
Toulouse	p.17
Assemblée Générale	p.19
Comptes rendus colloques	p.22



3rd Forum of European Neuroscience

July 13-17, 2002, Paris

Le prochain Forum 2002 aura lieu au Palais des Congrès à Paris du 13 au 17 juillet 2002.

Conférences Plénières

- ▶ **E. R. Kandel (USA)** - 2000 Nobel Prize Laureate in Physiology and Medicine
Genes, synapses and long-term memory
- ▶ **A.-L. Benabid (France)**
Chronic stimulation of the central nervous system: current applications to neurodegenerative diseases, present understanding of the mechanisms, and potential future
- ▶ **F. H. Gage (USA)**
Regulation of functional neurogenesis in the adult brain
- ▶ **L. G. Ungerleider (USA)**
Mechanisms of visual attention in the human brain
- ▶ **T. C. Südhof (USA)**
The calcium triggering machinery for neurotransmitter release
- ▶ **A. Aguzzi (Switzerland)**
Molecular biology of prion diseases
- ▶ **P. Somogyi (UK)**
Synaptic and molecular compartmentalisation of the neuronal surface in the cerebral cortex
- ▶ Boehringer Ingelheim FENS Research Award
- ▶ Lecture Alfred Fessard : **J.M. Besson (France)**
The pharmacology of pain: basic research is flourishing but clinical implications are still limited
- ▶ Human Frontier Science Program : **M.M. Poo (USA)**
- ▶ Fondation IPSEN - Prix Plasticité Neuronale
E. Spelke (USA), A. Galaburda (USA), J. Morton (UK)
- ▶ Dargut and Milena Kemali Prize : **D. Piomelli (USA)**
- ▶ European Brain and Behaviour Society (EBBS) : **E. Gould (USA)**

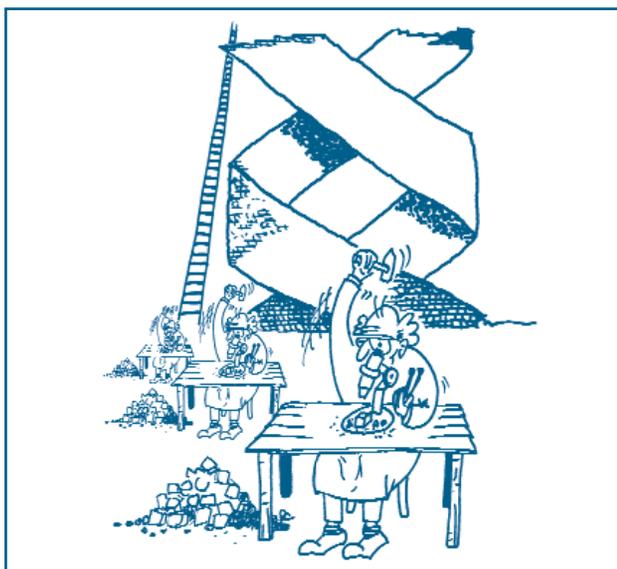
56 Symposiums thématiques

Plus de 4500 communications affichées

Pour plus de renseignements, consulter
<http://fens2002.bordeaux.inserm.fr>

Quelquefois, le chercheur scientifique se définit comme un artiste. Je me souviens de discussions « au couteau » jusque tard dans la nuit avec certains de mes collègues, car, personnellement, je ne pense pas que cette définition soit juste. Cependant, réfléchir à ce sujet, analyser les moments forts de la recherche artistique, de la construction d'une œuvre, comprendre sous quelles formes ceux-ci existent dans la recherche scientifique, peut permettre de mieux cerner notre métier, d'en expliquer les ressorts essentiels.

Parlons tout d'abord de la nécessité intérieure, cette impérieuse nécessité qui pousse les artistes à peindre, sculpter, ... créer, en préférant cela à toute autre occupation, malgré les incompréhensions, les échecs et le manque d'argent. Elle leur permet d'aller jusqu'au bout de ce qu'ils veulent dire, de construire leur propre œuvre. On la retrouve chez le chercheur dont le temps est entièrement occupé par ses manip, la compréhension de ses résultats, l'élaboration de ses idées, voire de sa théorie et ce, malgré les critiques acerbes des *referees* et bien souvent même de ses collègues. Avec raison, car si sa théorie n'est pas vérifiée à l'instant *t*, peu importe ! Elle est une fiction susceptible un jour de retomber dans la réalité (1).



La fiction est une vision, une intuition, un rêve à conquérir. Elle naît d'une main écrivant des notes dictées par une musique intérieure, d'une voix improvisant du jazz. L'artiste élabore un monde virtuel pour exprimer sa vision de la réalité. Cela touche à l'immortalité.

Pour le chercheur, la fiction est un moment intense : lorsqu'il déconstruit, simplifie, ignore provisoirement des variables afin de n'en mieux comprendre qu'une seule ; lorsqu'il invente, anticipe sur la démonstration ; lorsqu'il transcende le réel pour élaborer une loi universelle. C'est Ramon y Cajal proposant le neurone comme entité cellulaire alors que les techniques ne permettaient pas de faire la preuve absolue de l'existence de discontinuités entre neurones. Peut-être plus encore, c'est Etienne Geoffroy Saint Hilaire défendant contre tous (et surtout Cuvier), son idée sur l'unicité du plan d'organisation des animaux, unicité démontrée un siècle et demi plus tard grâce à la découverte des homéogènes (2).

Malheureusement la fiction n'est pas à portée de tous. La majorité d'entre nous ne fera qu'accumuler des données, créer un nécessaire chaos à partir duquel certains, incroyables visionnaires et pourvoyeurs de rêves, proposeront un nouveau concept permettant de relier entre eux un ensemble de faits apparemment très éloignés et sans rapport (3). Ceux-là s'apparentent à des artistes. ■

Constance Hammond
hammond@inmed.univ-mrs.fr

(1) Israël M., Morel N., Lesbats B., Birman S. & Manaranche R. (1986) Purification of a presynaptic membrane protein that mediates a calcium-dependent translocation of acetylcholine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 9226-9230 ;

Birman S., Meunier F.M., Lesbats B., Caer J.P.L., Rossier J. & Israël M. (1990) A 15 kDa proteolipid found in mediatophore preparations from Torpedo electric organ presents high sequence homology with the bovine chromaffin granule protonophore. *FEBS Letters* 261, 303-306

Peters C., Bayer M.J., Buhler S., Andersen J.S., Mann M., Mayer A, Trans-complex formation by proteolipid channels in the terminal phase of membrane fusion. *Nature*. 2001, 409:567-8 et 581-8.

(Israël et ses collègues ont proposé vers 1987 que l'acétylcholine (à partir du modèle de l'organe électrique de torpille) n'était pas libérée par des vésicules mais à travers un complexe protéolipidique, appelé par eux médiatophore et qu'ils avaient identifié comme étant une sous-unité de la V-ATPase. Cette sous-unité vient récemment d'être montrée comme intervenant dans la fusion des membranes vacuolaires chez la levure. Commentaire de news and views : « it would be poetic if they were now proven partially correct »).

(2) Holley SA, Jackson PD et al. A conserved system for dorso-ventral patterning in insects and vertebrates involving sog and chordin, 1995, *Nature* 376 : 249-253.

EM De Robertis & Y Sasai, A common plan for dorsoventral patterning in Bilateria, 1996, *Nature* 380 : 37-40

H. Le Guyader, Geoffroy Saint Hilaire (1772-1844), un naturaliste visionnaire, Belin, 1998, pp 1-352.

(3) voir *Histoire d'une découverte*, page 12

Le mot du Président

Quelques "jeunes" neurobiologistes avaient été pressentis par de plus anciens pour réfléchir fin 1988 à la constitution en France d'une Société des Neurosciences. Ces réunions qui avaient lieu, rue d'Alésia, dans l'Unité de Jean-Marie Besson, ont conduit à élaborer les statuts de cette nouvelle Société et à organiser le premier congrès qui eut lieu en mai 1989 à Montpellier. J'ai été le Trésorier du premier Conseil d'Administration, charge légère (au départ !) puisqu'il n'y avait qu'un modeste pécule grâce aux dons généreux de quelques "parrains".

Depuis ces premières réunions, que de chemin parcouru ! Notre Société a organisé six colloques en 12 ans et les quelques centaines de membres de 1989 sont devenus 2500 en 2001. Devenir le sixième président de la Société des Neurosciences après Jean Marie Besson, Jean-Pierre Changeux, Joël Bockaert, Jacques Glowinski et Michel Hamon, être le successeur de ces pères qui ont fait la renommée des neurosciences françaises, confère une vraie émotion, teintée d'une crainte, celle de devoir faire aussi bien qu'eux.

Je serai aux commandes pendant deux ans avec déjà plusieurs rendez-vous importants, prévus par mes prédécesseurs et nécessitant une organisation lourde. L'un d'eux, crucial, est la réunion de la *Fédération des Sociétés Européennes des Neurosciences* (FENS) qui aura lieu en juillet 2002 à Paris. Jacques Glowinski et Michel Hamon ont engagé la Société dans cette aventure, et je ferai avec mon complice de longue date, Dominique Poulain, tout pour que ce soit un succès. Celui-ci dépendra de la présence d'un maximum de participants, et comme cette réunion est en France, les neuroscientifiques français doivent venir nombreux, accompagnés de tous les jeunes des laboratoires. À chacune des réunions de la FENS, Berlin en 1998 puis Brighton en 2000, il y eut un nombre croissant de congressistes ; pour que le succès de la réunion de Paris soit plein et entier, 5000 personnes au moins devront être présentes. Un pari ! Jouable, parce que c'est à Paris, la période est celle du 14 juillet, et aussi parce que les nouveaux résultats en seront l'attraction principale. Ainsi apporterons-nous la preuve que l'Europe possède sa propre force en neurosciences.

Le second rendez-vous, moins périlleux et plus traditionnel, est celui du prochain colloque de la *Société des Neurosciences* qui aura lieu en mai 2003 à Rouen. Le colloque de Toulouse, organisé par Olivier Rascol et toute son équipe, a été un succès extraordinaire, tant par son organisation que par son programme scientifique de haut niveau. Mais surtout, qui n'a pas été frappé par la montée en puissance manifeste de la nouvelle génération ?

Les neurosciences n'échappent pas à la règle de l'internationalisme. On ne compte plus les équipes qui s'inscrivent dans des programmes internationaux ni les post-doctorants en stage aux États-Unis, Canada, Japon ou ailleurs. Mais il me semble de notre devoir d'épauler les Sociétés des neurosciences en émergence dans des pays tels que ceux d'Afrique du Nord ou de l'Ouest, qui réclament de notre part plus qu'une attention bienveillante. Il nous faut également répondre aux appels d'autres Sociétés. Outre les sociétés européennes, la Société des Neurosciences du Japon, forte de 3000 membres, souhaite établir des liens avec nous. De fait, en septembre 2001, il y aura un premier symposium conjoint lors de sa réunion annuelle organisée à Kyoto.

Des événements récents révèlent l'importance des neurosciences dans la vie de tous les jours, que ce soient les maladies du système nerveux, classiques ou en émergence, qui affectent le système nerveux de l'animal et de l'homme, ou les progrès pour réparer le cerveau dont la presse écrite et audiovisuelle se fait régulièrement l'écho. D'autres sujets interpellent, comme récemment l'utilisation de la neuropsychologie en vue de modifier les comportements humains en matière de réceptivité aux messages. Il me semble que notre Société a un rôle à jouer comme interlocuteur afin de répondre aux interrogations de l'opinion publique. Comment être au cœur et au service de la société civile ? Je suis preneur de toute idée en ce sens.

Je compte sur le nouveau conseil d'administration et bien évidemment sur tous les membres de notre Société, la vôtre, pour réaliser le maximum pendant ces deux années ... de défi ! ■

Dominique Aunis
 aunis@neurochem.u-strasbg.fr

Peut-on être enseignant et chercheur ?

par le Comité de rédaction

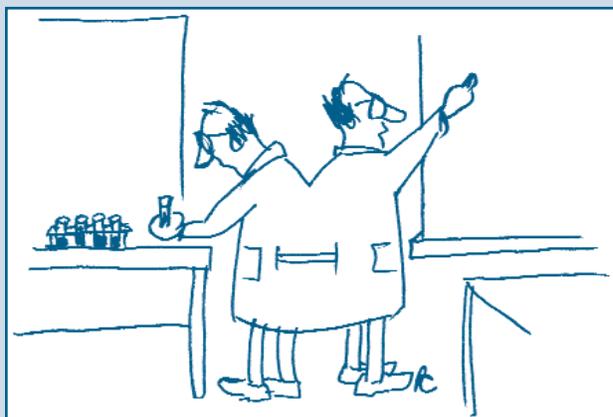
L'enseignement à l'Université, en France, est assuré par des enseignants chercheurs, maîtres de conférences ou professeurs des universités, qui, en plus de leur travail de chercheur, consacrent beaucoup de temps et d'énergie à transmettre leurs connaissances aux étudiants. Afin de dresser un état des lieux de cette profession, de comprendre pourquoi certains arrêtent, alors qu'ils aimaient enseigner, nous avons envoyé un questionnaire à des enseignants chercheurs de la section 69 du CNU. Unaniment ils nous disent : "nous n'avons plus assez de temps pour faire de la recherche" (encart n° 1).

Pourtant, dissocier l'enseignement de la recherche n'est pas souhaitable. Dans une interview, Claude Cohen-Tannoudji, prix Nobel de physique 1997, déclarait : "je ne peux pas concevoir mon métier de chercheur sans enseigner ni mon métier d'enseignant sans la recherche". On peut le comprendre ainsi : si la recherche à plein temps amène souvent à une hyper-spécialisation, l'enseignement incite à rester attentif à tous les domaines de recherche. Recherche et enseignement ne peuvent donc que bénéficier réciproquement de leur association.

Les horaires d'enseignement ont été définis par un décret en 1984 (encart n° 2) sur la base de la plus mauvaise des raisons : le manque d'enseignants. Soulignons que les 192 h annuelles ne représentent que la partie émergée des charges d'enseignement, surtout lorsque le nombre des étudiants est de plusieurs centaines -le temps passé à corriger les copies étant alors bien supérieur à celui passé à enseigner-. Un autre problème provient de l'évaluation. Les enseignants chercheurs ne sont pas évalués pour leur enseignement, ni par les étudiants, ni par leurs pairs : seule leur activité de recherche est prise en compte (encart n° 1). Cessons l'hypocrisie : cette charge d'enseignement trop lourde et non valorisée amène les enseignants chercheurs à s'épuiser en voulant assurer consciencieusement leur double profession ou les incite à délaisser l'une ou l'autre profession : est-ce cela que nous voulons ?

Le moment n'est-il pas venu d'organiser autrement l'enseignement à l'Université afin de protéger le métier d'enseignant chercheur, et, par là même, de continuer à assurer un enseignement de qualité avec une recherche de haut niveau ?

Comme toujours, la comparaison avec la situation à l'étranger est riche d'informations. Le même questionnaire a été envoyé à des enseignants chercheurs d'universités anglaises, allemandes, canadiennes et américaines. La comparaison est ahurissante (encart n° 3).



ENCART n° 1 : État des lieux en France

Que représente votre charge d'enseignement ?

Pour les maîtres de conférences et les professeurs, le temps passé à enseigner proprement dit est de 192 h équivalent TD (ou 288 h de TP) par an.

Il faut ajouter les temps de préparation des cours, de surveillance des examens (2 à 5) et de correction des copies (500 en moyenne).

Enfin les charges administratives représentent un temps non négligeable. C'est par exemple la gestion des notes (300 étudiants de licence génèrent environ 4500 notes en juin et 2500 en septembre), la responsabilité "hygiène et sécurité", l'actualisation des maquettes de cours, la création d'un DESS, la coordination des enseignements, la responsabilité d'un DEA, d'une école doctorale...

Votre enseignement est-il évalué ?

Nos enseignements à l'Université ne sont officiellement évalués ni par les étudiants, ni par nos pairs.

En l'absence de procédure d'évaluation sérieuse, l'enseignement n'est donc pas pris en compte dans la carrière d'un enseignant chercheur tout comme lors du passage maître de conférences - professeur.

Les efforts d'enseignement ne sont reconnus à aucun niveau.

Que faut-il améliorer en priorité ?

- Réduire notre charge d'enseignement pour laisser une place suffisante à la recherche.
- Allonger la durée de l'année universitaire (passer de 7 mois effectifs à 10 mois), pour nous permettre d'enseigner correctement
- Créer des équipes mixtes d'enseignement et de recherche avec de véritables moyens
- Nous permettre de moduler au cours d'une carrière la répartition du temps consacré à la recherche ou à l'enseignement.

ENCART n° 2 :

Décret de 1984 sur les dispositions statutaires communes applicables aux enseignants chercheurs (EC) et statut particulier du corps des professeurs des universités (PU) et du corps des maîtres de conférences (MC)

Résumé du décret d'application 84-431 du 6 juin 1984 faisant suite à la loi 84-52 du 26 janvier 1984 sur les missions de service public de l'Enseignement supérieur. De nombreux articles de ce décret ont été modifiés en 85, 87, 88, 89, 90, 92, 95, 97, le dernier en date étant le décret 2001-429 du 16 mai 2001.

NB : les hospitalo-universitaires restent régis, à notre connaissance, à partir de l'ordonnance 1373 du 30 décembre 1958, et certaines institutions ont leurs propres statuts et décrets : Collège de France, Conservatoire National des Arts et Métiers, Museum d'Histoire Naturelle, Ecoles Normales Supérieures (entre autres).

Obligations de service

Les services d'enseignement en présence d'étudiants sont déterminés par rapport à une durée de référence égale à :

128 h de cours
ou 192 h de travaux dirigés ou 288 h de travaux pratiques, ou toute combinaison équivalente (donc 1h cours = 1.5h TD = 2.25 h TP).

Les Présidents ou Vice-Présidents d'Université ont, de droit, une décharge totale du service d'enseignement (s'ils le désirent). Les EC directeurs d'Unité de Formation et de Recherche peuvent avoir depuis 2001 une décharge au plus des deux tiers du service, comme les EC directeurs d'instituts ou d'écoles, experts auprès de divers ministères, etc. Ces dernières décharges sont sur demande, mais n'autorisent plus à effectuer des enseignements complémentaires (!).

ENCART n° 3 : État des lieux à l'étranger

Que représente votre charge d'enseignement ?
Pour les professeurs, 10 à 25 h de cours par an auxquelles il faut ajouter les temps de préparation des cours et de corrections des examens ainsi que les charges administratives (organisation de l'enseignement, sélection des étudiants admis à l'université...).

Votre enseignement est-il évalué ?
Toujours : l'université demande aux étudiants de répondre à un questionnaire, cette évaluation étant parfois publiée dans le journal des étudiants.

En Allemagne, il existe en plus une évaluation officielle organisée par le Ministère des sciences et de la culture.

Que faut-il améliorer en priorité ?
Pas grand-chose car cela fonctionne plutôt bien. Néanmoins, certains d'entre nous ne se sentent pas reconnus pour ce qu'ils font : il faudrait pouvoir récompenser, d'une façon ou d'une autre, les enseignants hors pairs.

Tout d'abord le ton des réponses est très différent. Ceux qui nous ont répondu sont globalement satisfaits de l'organisation de l'enseignement dans leur université. La grande différence est la charge d'enseignement, qui est au moins trois fois plus faible. Il faut, de plus, préciser que les enseignants chercheurs étrangers, accédant rapidement à des postes de chef d'équipe, sont le plus souvent déchargés du travail expérimental. En France, un maître de conférences doit souvent démarrer seul un nouveau sujet de recherche tout en préparant une série de cours.

Comment sortir de cette impasse, à la fois assurer un enseignement de qualité aux étudiants et réduire les horaires de cours assurés par les enseignants chercheurs ? La réponse est évidemment de recruter du personnel mais qui et pour faire quoi ? En effet, l'enseignement à l'université peut être divisé en deux parties. Durant les deux premières années, les étudiants ont besoin d'un enseignement *stricto sensu* pour acquérir des connaissances de base et apprendre à réaliser des expériences. Ensuite, ils deviennent capables d'apprendre par eux-mêmes. Ils peuvent alors accéder à des cours plus spécialisés faits par des scientifiques, qui peuvent les informer sur les données récentes, les idées qui circulent et en débattre avec eux.

La tentation est donc forte de proposer que les enseignements de DEUG soient assurés par des enseignants à temps plein comme les PRAG (professeurs agrégés du supérieur) ou des titulaires du supérieur ayant abandonné la recherche (leur charge annuelle d'enseignement étant alors identique à celle des PRAG). Ces enseignants à temps plein seraient toutefois rattachés à un laboratoire, ce qui leur permettrait, en voyant la recherche se faire, en discutant avec des chercheurs et en accédant facilement à des revues, de renouveler continuellement leur formation. Les maîtres de conférences et les professeurs (avec les chercheurs à temps plein désireux d'enseigner) n'interviendraient alors qu'en licence, maîtrise et DEA.

En conclusion, il apparaît évident qu'il faut **réduire** la charge d'enseignement des enseignants chercheurs, **valoriser** cette activité en la prenant en compte pour les promotions et accepter une **répartition plus souple** du temps consacré à l'enseignement ou à la recherche.

Le comité de rédaction remercie tous les enseignants chercheurs qui ont répondu au questionnaire. ■

Statuts enseignants chercheurs :
voir <http://www.neurosciences.asso.fr>
option **Lettre des Neurosciences**

Maladies à triplets : exemple de la dystrophie myotonique de Steinert

par Geneviève Gourdon et Martine Devillers

C'est en 1991 qu'a été découverte la première maladie associée à une mutation instable : une expansion anormale d'un trinucéotide répété dans le syndrome de l'X fragile. Ce nouveau type de mutation, insoupçonné jusqu'alors, a depuis été retrouvé dans une quinzaine de pathologies (Syndrome de l'X fragile, dystrophie myotonique de Steinert, ataxie de Friedreich, chorée de Huntington, amyotrophie spinobulbaire ou SBMA, atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne ou DRPLA, ataxies spinocérébelleuses...). Ces maladies à expansion de triplets peuvent être divisées en deux classes selon la nature du triplet, la taille de l'expansion et leur localisation génétique.

Pour les maladies de classe I, regroupant les maladies neurodégénératives, telles que la chorée de Huntington, la SBMA, la DRPLA et les ataxies spinocérébelleuses, des expansions modérées de triplets CAG sont localisées dans un exon où elles codent des polyglutamines. Pour les maladies de classe II, des expansions massives sont retrouvées dans des séquences non codantes : CGG dans la région 5' UTR pour le syndrome de l'X fragile, GAA intronique pour l'ataxie de Friedreich, CTG dans la région 3' non codante pour la dystrophie myotonique de Steinert (et récemment découvert un tetranucléotide répété CCTG intronique dans la dystrophie myotonique de type 2). Ces pathologies présentent des caractéristiques communes : biais parental de transmission des formes les plus sévères (les formes les plus sévères sont transmises, selon les maladies, préférentiellement par les pères ou les mères), augmentation du risque de développer la maladie, apparition de plus en plus précoce des symptômes et gravité accrue au fil des générations (phénomène appelé "anticipation").

Ces différentes caractéristiques seront illustrées dans le cas d'une maladie de classe II à expansion massive de CTG : la dystrophie myotonique de Steinert de type I ou DMI qui se manifeste par une détérioration progressive des fonctions neuromusculaires. C'est la plus fréquente des myopathies de l'adulte avec une prévalence de 1/8000 en France. Elle se transmet selon un mode autosomique dominant et se caractérise par une grande variabilité clinique et évolutive. Un des aspects les plus frappants de la maladie est le phénomène d'anticipation.

Les différentes formes cliniques

Selon l'âge d'apparition des symptômes et la gravité de la maladie, on distingue trois formes :

- la forme bénigne d'apparition tardive avec simple cataracte chez le sujet âgé.

- la forme classique qui apparaît chez l'adulte jeune, parfois dès l'adolescence. Le tableau clinique est très variable d'un patient à l'autre et peut associer, à des degrés divers : une myotonie, une faiblesse et une atrophie importante des muscles de la face et du cou donnant un faciès figé et inexpressif avec ptosis ; une atteinte des muscles distaux puis proximaux des membres ; une atteinte des muscles lisses avec troubles de la déglutition, troubles digestifs. La cataracte est retrouvée chez 100 % des malades après 40 ans. L'atteinte cardiaque (troubles de la conduction, troubles du rythme) domine le pronostic par le risque de mort subite qu'elle entraîne. Sa gravité est indépendante de l'atteinte musculaire et peut être vue même en cas d'atteinte musculaire minime, d'où l'intérêt d'une surveillance cardiaque régulière chez tous les patients. L'atteinte respiratoire avec des pneumopathies de déglutition est un signe de gravité de la maladie. On observe aussi une calvitie de type androgénique chez les hommes, des troubles endocriniens (insulinorésistance, diabète, hypogonadisme chez l'homme), une atteinte du système nerveux central avec troubles du comportement (troubles de l'attention, désintérêt, lenteur de l'idéation) et une somnolence très handicapante pour les malades.

- la forme congénitale de transmission presque exclusivement maternelle est toujours gravissime et responsable de 20 % de décès en période périnatale. Elle se manifeste par une hypotonie généralisée, des troubles respiratoires, des troubles de la succion et de la déglutition nécessitant une prise en charge en milieu spécialisé. Le retard psychomoteur domine le pronostic chez les enfants qui survivent et qui développeront, à l'âge adulte, une forme classique. La grossesse peut se compliquer d'un hydramnios et d'une diminution des mouvements fœtaux.

Un triplet répété instable

Le défaut génétique identifié début 1992 dans plus de 98 % des familles correspond à l'expansion d'un

Maladies à triplets : exemple de la dystrophie myotonique de Steinert ? (suite)

trinuécléotide CTG répété situé dans la région 3' UTR du gène DMPK (myotonin protein kinase) localisé en 19q13.3 (Fig. 1). La taille des répétitions dans la population normale est polymorphe (5 à 35) et ces répétitions sont stables. En revanche, chez les patients DMI, le nombre de répétitions est supérieur à 50, instable d'une génération à l'autre et, en corrélation avec le degré de l'atteinte, peut atteindre plus de 3000 dans les formes néonatales (instabilité intergénérationnelle). La taille des répétitions varie selon les tissus chez un même patient (instabilité somatique) et les répétitions augmentent tout au long de la vie. On ne sait pas encore dans quelle mesure la progression de la sévérité des symptômes est corrélée à la progression de cette mosaïque somatique.

Les mécanismes moléculaires et pathologiques

Pour toutes les maladies à triplets, il semble que les amplifications n'apparaissent qu'au-delà d'un seuil de longueur (situé entre 35 et 40 répétitions CTG, dans le cas de la DMI). L'instabilité des répétitions s'effectuerait

somatique. La longueur et la pureté de la répétition mais aussi la nature des séquences voisines joue un rôle important dans l'expansion. Les séquences environnant les triplets, riche en nucléotides G+C et contenant parfois un îlot CpG (une région particulièrement riche en dinucléotides CpG) pourraient favoriser une conformation particulière de l'ADN ou de la chromatine au niveau des triplets, propice au dérapage et/ou au défaut de réparation lors de la réplication.

L'implication physiogénique des CTG dans la DMI est particulièrement complexe et fait intervenir des mécanismes différents (figure 1). L'expansion des triplets répétés CTG conduit chez l'adulte à une diminution du niveau de messagers cytoplasmiques et de protéines DMPK. En effet, le gène DMPK est transcrit même pour des tailles de CTG importantes, mais les messagers sont séquestrés sous forme de foyers à l'intérieur du noyau. Les amplifications affectent aussi "en cis" le gène voisin DMAHP/SIX5, localisé à environ 1kb en aval des triplets, en modifiant la chromatine au niveau du promoteur, diminuant ainsi le niveau de transcription. Les amplifications agissent aussi "en trans" sur l'expression d'autres gènes qu'il reste à identifier. En effet, les amplifications CUG portés par les ARNm DMPK séquestrés dans le noyau perturberaient le métabolisme d'autres ARNm, vraisemblablement au niveau de l'épissage.

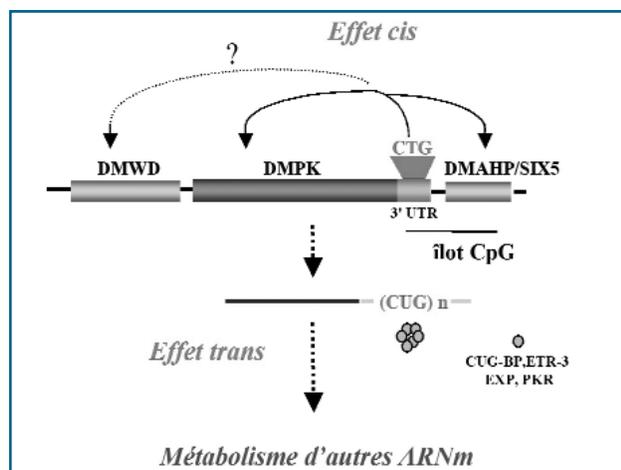


Figure 1 : La complexité des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dystrophie myotonique de Steinert.

Les amplifications ont un effet sur la structure de la chromatine et perturbent, en cis, l'expression des gènes voisins. Les expansions CUG portées par les messagers DMPK séquestrés dans le noyau sont capables de fixer différentes protéines et pourraient affecter, en trans, d'autres gènes dont la régulation post-transcriptionnelle (épissage, transport) ferait intervenir ces protéines.

DMPK : DM Protein Kinase (myotonin protein kinase)
 DMAHP : DM Associated Homeobox Protein
 DMWD : DM protein with a domain WD

au cours de la réplication et/ou de la réparation de l'ADN. Récemment, l'utilisation de souris transgéniques porteuses d'amplification de triplets ont permis de montrer que le gène Msh2 (impliqué dans la réparation des mésappariements de bases) est impliqué dans les mécanismes d'instabilité intergénérationnelle et

Perspectives de thérapies

Actuellement, les seuls traitements disponibles sont symptomatiques. Ainsi, la prise en charge cardiologique est très importante et le suivi régulier permet de prendre la décision d'implanter un pace maker. Il est aussi important de noter que l'anesthésie doit être strictement encadrée et que certains médicaments sont contre-indiqués. La kinésithérapie adaptée peut être très utile et conduit parfois à une amélioration des symptômes musculaires. L'identification des mécanismes pathologiques permet maintenant d'envisager des approches thérapeutiques moléculaires même si la complexité de la maladie rend le challenge difficile. Une approche "ribozyme" pourrait modifier les ARNm porteurs d'amplification, permettant ainsi leur sortie du noyau vers le cytoplasme. Ceci devrait améliorer la quantité de protéine DMPK produite et minimiserait l'effet "trans" sur l'expression d'autres gènes impliqués. Par ailleurs, une approche "oligonucléotide" visant à bloquer l'instabilité somatique qui progresse avec l'âge pourrait ralentir l'évolution de la sévérité des symptômes. ■

gourdon@necker.fr
 mdevillers@afm.genethon.fr

Les neurosciences vues de l'extérieur

par Elee Duconseille, Thierry Galli & Constance Hammond

Ceci est une nouvelle rubrique pour tenter d'appréhender comment les neurosciences sont vulgarisées et perçues par les *non-neuroscientifiques*. Commençons par un lieu très fréquenté *La Cité des Sciences* : 3.5 millions de personnes en 2000 (25 % de la population française dit s'y être déjà rendu, pourcentage qui s'élève à 42 % pour les 15-25 ans et à 62 % pour les cadres).

Pourtant, rien sur le cerveau, le **néant** absolu. Mais, coup de poker pour cette rubrique, une grande exposition sur le cerveau se prépare pour octobre 2002. Elle aura sans doute pour titre *Moi & mon Cerveau*, avec, en sous-titre, "le rôle du cerveau dans la constitution de notre monde intérieur" et s'inscrit dans un triptyque consacré aux "défis du vivant" après "l'homme transformé" de cet automne et "la génétique" du printemps prochain. La responsable de ce projet, E. Hiard, a eu la gentillesse de nous présenter son projet. Elle l'a élaboré sur les conseils de M. Jeannerod, entouré d'un comité scientifique consultatif composé de R. Dantzer, F. Eustache, M. Imbert, B. Soumireu-Mourat et J.-D. Vincent.

Concrètement, trois grands thèmes seront abordés : le *cerveau émotionnel*, le *cerveau cognitif* et le *cerveau social*. Ils se déclineront chacun autour de quelques questions fondamentales, par le biais de présentations, mais surtout d'expériences et d'exemples de pathologies associées (l'idée étant qu'un dysfonctionnement permet de comprendre un fonctionnement normal...) :

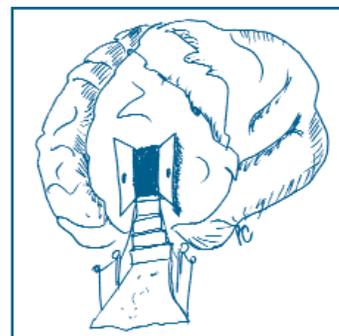
- "Cerveau émotionnel" : Quels sont les mécanismes et la chimie des émotions ? Comment les émotions et la conscience de ces états imprègnent-elles la mémoire et la pensée ? Comment la recherche du plaisir, moteur de l'être humain, peut-elle conduire à la prise de drogues et à la toxicomanie ? Comment la dépression modifie-t-elle les affects et comment la soigner ?

- "Cerveau cognitif" : Comment pense-t-on (pensée imagée et pensée verbale), et comment apprend-on ? Quels sont les rôles des différentes mémoires ? Le rêve, une activité particulière du cerveau ? Comment soigner les maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer, ...) ;

- "Cerveau social" : Comment se construit la conscience de soi et de celle des autres ? Quels sont les moyens dont on dispose, dès le plus jeune âge, pour se représenter l'autre, comprendre les signaux qu'il nous adresse et prédire son comportement ? Que se passe-t-il dans l'autisme et certains cas de schizophrénie où ces mécanismes sont absents ?

Les idées de présentation exploiteront des techniques d'imagerie, des films, des expériences interactives, des

jeux sur la mémoire et les émotions, des œuvres d'art, des objets,..., mais tout reste à imaginer. L'aspect didactique ne sera pas traité directement dans l'exposition, mais le sensoriel sera présent en tant qu'ambiances, interfaces et postures proposées au visiteur par le biais de jeux de lumière, de couleurs, de matières, de sols à textures différentes, d'ambiance sonore, etc. L'exposition comprendra un site web pour compléter la visite, ainsi qu'un réseau informatique favorisant la recherche de données complémentaires.



Un tel projet se construit sur deux ans environ. La première année est consacrée à l'étude approfondie du thème de l'exposition, aux rencontres avec les spécialistes ainsi qu'avec les partenaires potentiels scientifiques et industriels, pour se finaliser par l'élaboration du scénario de l'exposition et des grands partis pris scénographiques. Une équipe composée d'architectes, de scénographes, de graphistes de designers... est alors choisie sur concours pour travailler avec les services internes de la Cité des Sciences (l'équipe-projet et les services de muséologie, d'audio visuel, d'informatique, d'ingénierie, ...). Pendant la seconde année, la scénographie et le design de l'exposition vont se définir de plus en plus finement ainsi que chaque élément constituant cette exposition pour aboutir à des plans précis et des maquettes. Ces documents vont permettre de recruter sur concours, dans les six derniers mois, les équipes de réalisation chargées de construire l'exposition puis de l'intégrer dans l'espace dévolu dans la Cité. Viendra ensuite la phase de chantier, deux à trois mois, avant l'inauguration de l'exposition.

E. Hiard nous décrivait ainsi l'optique visée : "notre but est de rechercher de plus en plus une muséographie immersive faisant appel aux sens et aux émotions du visiteur. Nous voulons qu'il s'interroge sur son propre fonctionnement, que les expositions ne soient plus des lieux où on accède à des savoirs, mais deviennent des lieux où l'on réfléchit à propos de ces savoirs". ■

elee.duconseille@sanofi-synthelabo.com
galli@idf.inserm.fr
hammond@inmed.univ-mrs.fr

Semaine du cerveau

La semaine du cerveau 2001
a été un grand succès puisque des manifestations
ont eu lieu dans 18 villes de France.
Elle a vu le démarrage de la Fédération de Recherches
sur le Cerveau qui a pu attribuer trois contrats de
recherche de 150 KF chacun sur des projets
de recherche concernant les maladies neurologiques.

La Société des Neurosciences

remercie ses bénévoles et ses partenaires, en particulier le Ministère de la Recherche,
qui rendent cette organisation possible et leur donne rendez-vous
du 14 au 21 mars 2002 pour de nouvelles aventures...

Bénévoles impliqués dans les manifestations organisées par la Société des Neurosciences et ses partenaires

Besançon (N. Giannetti - A. Kastner)

P. Damier, C. Demougeot, A. Didier,
A. Ducray, C. Dupouët, D. Fau, D. Fellmann,
M. Germaine, F. Guillemot, C. Hilaire,
E. Moyses, A. Propper, A. Veyrac

Bordeaux (J. Demotes-Mainard)

M. Beracochea, J.M. Cabelguen,
M. Cattaert, V. Deroche-Gamonet,
J.L. Guillou, F. Nagy

Caen (O. Houdé)

H. Duffau, B. Mazoyer, A.M. Melot,
N. Tzourio-Mazoyer

Clermont-Ferrand (R. Meinier)

J. Chazal, F. Coudoré, I. Creveaux, F. Durif,
I. Jalenques, P. Luccarini, J.C. Peschadre,
C. Resson

Grenoble (M. Savasta)

A.L. Benabid, G. Besson, F. Borgel,
N. Cabanes, G. Dubos, C. Feuerstein,
J.F. Lebas, J.L. Parel et le CCSTI
de Grenoble, P. Pollak, A. Prochiantz,
D. Pumain, R. Sadoul, C. Segebarth

Lille (J.C. Beauvillain)

P. Amouyel, J.L. Bourriez, M. Darnaudery,
C. Delmaire, P. Derambure, M. Lohez,
S. Maccari, S. Samson, G. Soto-Ares,
M. Steinling, W. Szurhaj

Limoges (C. Ayer-Le Lièvre)

A.C. Bachoud-Levi, I. Comte, L. Daïan,
B. Gilbert, S. Giraud, M.O. Jauberteau-
Marchan, F. Lalloué, C. Lautrette,
M. Penicaud, M. Tambourin, P. Tapie,
J.M. Vallat

Lyon (A. Didier - D. Marcel)

M.F. Belin, M. Bensafi, M.J. Chalamel
C. Collet, B. Croisile, J. Daléry, J. Decéty,
S. Faugier, R. Rousillon

Marseille (C. Hammond)

B. Amblard, M. Bonnet, C. Carré, M. Cayre,
G. Chazal, F. Dadoun, A. Daszuta,
M. Demarque, C. Gestreau, J. de Graaf,
F. Guillemot, J.-P. Herman, S. Kallenbach,
S. Lortet, C. Mourre, M. Poncet,
B. Soumireu-Mourat, J.P. Ternaux,
C. Thinus-Blanc, C. Xerri

Montpellier (L. Prézeau)

J. Bockaert, I. Chaudieu, M. Désarménien,
L. Fagni, N. Guérineau, C. Hamel,
M. Lenoir, A. Lesquer, P.M. Lledo, J. Natoli,
M.L. Parmentier, J.P. Pin, J. Pourcel,
J. Valmier

Nantes (F. Vallette)

M. Bourrin, P. Brachet, P. Damier, H. Desal,
M.F. Gardahaut, P. Jolliet, L. Lescaudron,
S. Martin, P. Naveilhan, Y. Pereon,
J.M. Vannelle, M. Vercelletto

Orléans (P. Roubertoux)

M. Carlier

Paris Ile-de-France

(J. Epelbaum-W. Rostène)

P. Aebischer, J.P. Amann, J. Audouze,
Y. Ben Ari, B. Bennaron, C. Betancur,
G. Bonvento, T. Bourgeron, M.G. Bousser,
A. Brice, L. Buée, C. Cachera, P. Césaro,
N. Chabane, G. Chapoutier, F. Checler,
J. Chelly, M. Cheron, C. Chiron, M. Clanet,
F. Crepel, R. Daniel, A. Depaulis,
D. Dormont, C. Dumas, C. Duyckaerts,
F. Forette, J.A. Girault, B. Giros,
J. Glowinski et les participants au colloque
FRC, V. Goussé, M. Hamon, C. Hatchiguian,
M.H. Heilbronner, C. Henderson,
A. Hervé-Minvielle, F. Hery, G. Kroemer,
C. Lasmestas, M. Lathrop, M. Leboyer,
S. Lehmann, C. Lubetzki, C. Maignien,
V. Meininger, M.O. Monchicourt,
M.C. Mouren-Simeoni, M. Peschanski,

A. Philippe, M.H. Plumet, P. Pollak,
G. Rosselin, M. Ruat, V. Soulier, D. Vilette,
H. Wekerle, J.C. Willer, M. Zilbovicius,
les participants au colloque Autisme

Poitiers (M. Roger)

Y. Bruxelles, J.C. Désoyer, C. Guitton,
C. Hoffmann, D. Moreau, E. Nau,
J. Paquereau, S. Thibierge, des enseignants-
chercheurs de l'UMR 6558, les PU-PH des
services de Neurologie et d'Explorations
Fonctionnelles, l'antenne régionale du
CNRS, la Mission Académique d'Action
Culturelle du Rectorat et l'EPMF

Rouen (J. Costentin - H. Vaudry)

P. Auger, J.J. Bonnet, Mme Boudy, I. Dubuc,
E. Gibert, B. Gonzalez, Mme Landrot,
A. Le Vern, Mme Maraton, L. Naudon,
J.L. Niel, M. Quillevere, M. Sannier,
C. Thuillez, H. Tostivint, M. Verny

Strasbourg (D. Aunis)

J. Biegel, D. Boxberger, J.P. Fuchs,
J.M. Gachon, D. Grucker, C. Kelche,
B. Lafleurliel, J.M. Lang, Y. Larmet,
A.G. le Perchec, M.N. Metz-Lutz,
A. Muller, A. Muzet, M. Perrier,
M. Peschanski, C. Pinardaud, B. Poulain,
S. Reibel, F. Sellal, C. Welty

Toulouse (J. Bullier - J.-P. Marc-Vergnes)

I. Berry, D. Carbebat, C. Chollet, M. Clanet,
J.F. Demonet, B. Doyon, M. Giurfa, IRMF,
TEP, Y. Lazortes, I. Liboux, O. Rascol,
J.-P. Vergnes

Tours (Y. Tillet)

C. Belzung, A. Caraty, S. Chalon, T. Hevor,
C. Prunier, P. Sarradin, la librairie Boîte
à Livres

À la découverte du récepteur de l'acétylcholine

par Jean-Pierre Changeux

Les récepteurs de neurotransmetteurs ont une longue histoire. Faisons-la débiter avec Claude Bernard et l'analyse expérimentale du mode d'action du curare qui constitue un chapitre capital des « Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses » qu'il donne au Collège de France en 1856. Claude Bernard démontre que le curare exerce son effet toxique ni au niveau du nerf, ni au niveau du muscle, mais au niveau de la jonction nerf-muscle. Cependant, il pense, à tort, que l'effet toxique du curare se propage de la terminaison nerveuse vers le neurone moteur et, finalement, tue le neurone moteur. Fidèle auditeur de ses cours au Collège de France, Alfred Vulpian prouve que le curare agit différemment : il interrompt la communication entre le nerf et le muscle. Quelques années plus tard, John Newport Langley examine les effets de la nicotine et du curare sur la contraction musculaire chez le poulet. Il observe que l'application de nicotine entraîne d'abord la contraction du muscle, puis son blocage. La nicotine agit comme agoniste et son effet se désensibilise. Le curare inhibe l'effet de la nicotine, il agit comme antagoniste. Enfin, Langley dénervé le muscle gastrocnémien de grenouille, attend sa dégénérescence et démontre la localisation de la cible de la nicotine et du curare au niveau du domaine de la surface du muscle localisé en regard de la terminaison nerveuse. Dès 1906, il interprète l'ensemble de ses résultats en postulant qu'à ce niveau, se trouve accumulée une « substance réceptrice », un récepteur, distinct de la « substance contractile ». L'hypothèse est forte mais il faudra attendre 65 ans avant que ce récepteur soit identifié. Un pari théorique et deux merveilles de la nature rendront la découverte possible : l'extension de la théorie des protéines allostériques aux récepteurs, l'organe électrique de poisson et une toxine de venin de serpent.

En l'absence de données biochimiques sur la nature de la substance réceptrice, pharmacologistes et physiologistes échafaudent des hypothèses. Le modèle auquel on se réfère le plus souvent est celui du récepteur-enzyme. Le site récepteur serait analogue à un site catalytique : le neurotransmetteur, par exemple l'acétylcholine, formerait un complexe stéréospécifique SR, qui, au lieu d'être transformé en produit P, donnerait un « composé dépolari-

risant » SR* (Del Castillo et Katz, 1957). La réaction est supposée séquentielle. Le substrat « induit » l'ouverture d'un canal ionique associé au récepteur. À ce modèle « instructif », longtemps en vogue dans le monde des électrophysiologistes, fut opposé dans les années 60, un modèle « sélectionniste » qui se fonde sur un ensemble différent de données, bien que s'inspirant lui aussi de la biochimie. Une nouvelle catégorie de protéines vient d'être découverte. Celles-ci possèdent une double spécificité : d'abord une activité biologique, par exemple enzymatique, ensuite la capacité de répondre à des signaux spécifiques très différents, par exemple des métabolites présents dans le cytoplasme cellulaire. La thèse que j'effectue alors dans le laboratoire de Jacques Monod, porte sur l'analyse de cette interaction en apparence « compétitive » paradoxale entre partenaires chimiquement et structurellement étrangers l'un à l'autre. J'y démontre que cette interaction ne peut avoir lieu qu'entre sites stéréospécifiquement et topographiquement distincts, d'où son nom d'« allostérique ». Dans la conclusion de ma thèse (1964), je prends le risque quelque peu futuriste, de suggérer que des mécanismes allostériques interviendraient dans la transmission synaptique : le site du neuromédiateur et le canal ionique interagiraient de manière allostérique. L'hypothèse est enrichie de réflexions en cours entre Jacques Monod, Jeffries Wyman et moi-même qui introduisent une distinction radicale avec le modèle séquentiel. Les protéines allostériques résulteraient de l'assemblage de sous-unités en microcristaux, ou « oligomères », coopératifs et symétriques. Elles serviraient de commutateurs, passant, spontanément et discrètement, d'un état actif à un état inactif. La distinction entre mécanisme séquentiel et allostérique est aussi radicale que le sont les théories « instructive » de Lamarck et « sélectionniste » de Darwin, dans le cas de l'évolution des espèces.

Si la transduction du signal chimique en signal électrique résulte effectivement d'une commutation allostérique intégralement déterminée par la protéine réceptrice, celle-ci devrait se retrouver *in vitro*. D'où la nécessité de disposer de ce récepteur en quantité suffisante pour en aborder l'étude moléculaire nécessaire. Une première merveille de la nature apporta la solution espérée :

À la découverte du récepteur de l'acétylcholine (suite)

le poisson électrique. Torpille, et gymnote sont connus, depuis la plus haute antiquité, pour produire d'importantes décharges électriques. Celles-ci résultent de l'entrée en action d'un organe électrique, très riche en synapses toutes du même type. Dès les années 30, David Nachmansohn avait reconnu l'exceptionnelle richesse de l'organe électrique en acétylcholinestérase, un constituant majeur de la synapse cholinergique. Il avait également réussi, avec Ernest Schoffeniels (1957), à isoler des cellules individuelles de l'organe électrique, ou électroplaques, à enregistrer leur réponse physiologique aux effecteurs cholinergiques et à démontrer leur analogie avec celle du muscle squelettique. En 1967, je décidais de passer 7 mois dans le laboratoire de David Nachmansohn à l'Université Columbia à New York, pour y apprendre les secrets de l'électroplaque. Son élève Thomas Podleski fut un mentor efficace. Mes premiers enregistrements effectués sous son autorité révélaient de surprenantes similitudes entre la réponse de l'électroplaque et les propriétés coopératives classiques des protéines allostériques (Changeux et Podleski, 1968). J'en profitais également pour essayer un marqueur d'affinité, utilisé initialement par Léon Wofsy et Jon Singer avec la molécule d'anticorps. Résultat : le triméthyl ammonium benzène diazonium difluoroborate (TDF), se comporte, *in vivo*, sur l'électroplaque comme un marqueur d'affinité (Changeux et coll. 1967). Ce fut le point de départ d'une série de travaux qui conduisit ultérieurement à l'identification du site de liaison de l'acétylcholine et du canal ionique du récepteur (rev. Changeux and Edelstein, 1998).

Cette expérience me confirmait cependant les limites de l'expérimentation physiologiques *in vivo* et la nécessité d'un changement méthodologique radical vers l'*in vitro*. De retour à l'Institut Pasteur, je rencontrai Jean Gautron et Maurice Israël qui travaillaient également avec l'organe électrique, mais au niveau présynaptique. Notre but était de simplifier à l'extrême le système et d'obtenir une fraction subcellulaire qui contienne le récepteur dans un état aussi proche que possible de celui de l'électroplaque *in vivo*. Avec le concours expert de ces deux collègues, j'isolais une population de fragments de membranes riches en acétylcholinestérase qui, examinés au microscope électronique, apparurent - fait inattendu - refermés sur eux-mêmes (Changeux et coll. 1969). Ces « microsacs », comme je les appelais, contiendraient-ils le récepteur dans un état fonctionnel ? Comment répondre à cette question essentielle ? Revenaient alors, en mémoire, les premières expériences que j'avais

réalisées quelques années plus tôt - alors que j'avais le privilège de travailler directement avec Jacques Monod - sur des systèmes de transport bactériens appelés perméases. Pourquoi ne pas utiliser cette méthode de filtration pour suivre les flux d'ions Na^+ ou K^+ radioactifs et, éventuellement, démontrer alors un effet de l'acétylcholine *in vitro*. Par chance, un postdoctorant japonais, Michiki Kasai, physicien de formation, s'associa à mon groupe débutant. Pour lui, pas de problème de principe, la seule difficulté était d'obtenir une suspension de microsacs enfermant un « volume apparent » de milieu radioactif suffisant pour mesurer des flux ioniques. L'expérience réussit avec la spécificité pharmacologique requise : les agonistes (acétylcholine, carbamylcholine) accélèrent l'efflux de $^{22}\text{Na}^+$, les antagonistes (curare, flaxédil) le bloquent. Les microsacs contiennent le récepteur sous forme fonctionnelle. En accord avec l'hypothèse allostérique, l'acétylcholine déclenche l'ouverture du canal ionique en l'absence d'apport d'énergie et de gradient électrochimique transmembranaire (Kasai & Changeux, 1970). Il faudra des années pour convaincre le monde des électrophysiologistes de la validité de ces résultats ... Mais nous étions convaincus.

L'étape suivante consistait à extraire et solubiliser le récepteur de ces membranes sous une forme aussi proche que possible de leur état fonctionnel. Comment en être sûr ? Le plus simple était de suivre la liaison réversible d'un effecteur cholinergique reconnu actif sur l'électroplaque. Je choisissais le décaméthonium pour son affinité apparente élevée et mettais au point, avec ma technicienne Monique Huchet, une méthode d'équilibre de dialyse en petits sacs de cellophane que j'avais déjà utilisée avec les protéines allostériques. Après de multiples tentatives infructueuses de solubilisation par le dodécylsulfate de Na, l'urée..., j'observais qu'un détergent « faible », non dénaturant, comme le désoxycholate de sodium, était susceptible de libérer une molécule qui fixait encore le décaméthonium radioactif. Cette liaison était déplacée par le flaxédil (le curare de synthèse inventé par Daniel Bovet), avec la spécificité pharmacologique attendue des enregistrements effectués *in vivo* avec l'électroplaque, et différente de celle du site actif de l'acétylcholinestérase présente dans l'extrait. Le récepteur était entre nos mains (Changeux et coll. 1970a). Mais je savais que je ne convainrais jamais le monde scientifique avec des expériences réalisées avec des ligands réputés aussi peu spécifiques que ceux que j'employais. De Robertis et Ehrenpreis avaient déjà échoué

avec ces mêmes ligands. Un test supplémentaire de spécificité était indispensable. Une seconde merveille de la nature devait l'apporter.

Un après-midi du printemps 1970, alors que je suis engagé dans les expériences de dialyse à l'équilibre, Madame Tazieff-Depierre - une ancienne collaboratrice de Daniel Bovet à l'Institut Pasteur - m'appelle au téléphone. Elle a la visite d'un collègue pharmacologue de Taiwan qui souhaite me rencontrer. D'accord, mais quand j'aurai terminé l'expérience en cours. Quelques heures plus tard, le professeur Chen Yuan Lee entre dans le laboratoire. Nous engageons le dialogue. Il avait lu un article récent sur l'acétylcholinestérase dans lequel j'évoquais l'hypothèse que le site récepteur, certes distinct du site actif de l'enzyme, pouvait être un site allostérique d'un complexe protéique commun à l'estérase et à la molécule réceptrice. Il détenait, me disait-il, le moyen de vérifier ou d'invalider cette hypothèse. Depuis des années, il travaillait sur la purification de toxines de venin de serpents dangereux comme le Bungare. Il avait réussi à identifier une toxine alpha, de petite taille (74 acides aminés) qui, selon lui, bloque la transmission neuromusculaire chez les vertébrés supérieurs d'une manière semblable à celle du curare, sauf que l'affinité de la toxine est extrêmement élevée et le blocage quasiment irréversible. D'autre part, dans le venin, la toxine ne manifeste aucune interaction avec l'acétylcholinestérase en solution. Il avait publié une revue sur ce thème dans les Annales de l'Institut Butantan de Sao Paulo (1966) et s'étonnait que je ne l'aie pas lue ! Ma réaction fut instantanée. En un éclair, je me remémorais Claude Bernard et la « localisation » des actions toxiques, Pasteur et les toxines bactériennes ... Nous avons la clef de l'identification du récepteur *in vitro*. Je demandais à Chen Yuan Lee s'il souhaitait collaborer avec nous. Il lui suffisait de m'envoyer rapidement un échantillon de Bungarotoxine alpha. Quelques jours plus tard, je reçois la toxine. En quelques jours, la réponse est claire. La toxine bloque la réponse *in vivo* de l'électroplaque à la carbamylcholine. Elle a le même effet *in vitro* sur la réponse ionique des microsacs. Enfin, la toxine déplace la liaison de décemethonium mesurée par dialyse à l'équilibre avec l'extrait détergent de fragments de membrane (Changeux et coll. 1970b). La molécule qui lie le décemethonium et la bungarotoxine alpha de manière exclusive est de grande taille, est sensible à la température et aux pH acides, et est digérée par les enzymes protéolytiques. Comme l'avait suggéré Nachmansohn (1959), le récepteur est bien une protéine. Dans une note infrapaginale, j'ajoutais que cette

molécule pouvait être séparée de l'acétylcholinestérase. En quelques semaines, le travail expérimental était terminé et rédigé. Jacques Monod, enthousiaste, communique la note aux Proceedings of the National Academy of Sciences, USA avec le titre explicite : « The use of a snake venom toxin to characterize the cholinergic receptor protein » (Changeux et coll. 1970b).

Quelques mois plus tard, Miledi, Molinoff et Potter (1971) publiaient des résultats en accord avec les nôtres. Les conditions étaient enfin réunies pour procéder à la purification de la protéine réceptrice. De nombreux laboratoires dont le nôtre s'y attelèrent. La chimie du récepteur était désormais possible. Un moment essentiel fut la reconstitution de microsacs fonctionnels à partir de la protéine purifiée, puis, l'identification de la première séquence polypeptidique (Devillers-Thiery et coll. 1979), le clonage et la séquence des sous unités, la démonstration des propriétés allostériques du récepteur... (rev. Changeux, 1981 ; Changeux & Edelstein, 1998). ■

changeux@pasteur.fr

Références

- Bernard, C. (1857). In "Leçon sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses". Baillière, Paris.
- Changeux, J.P. (1964). "Sur les propriétés allostériques de la L-théonine désaminase d'*Escherichia coli* K12". Thèse Faculté des Sciences, Paris.
- Changeux, J.P., T.R. Podleski & L.Wofsy (1967). "Affinity labeling of the acetylcholine receptor." *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 58: 2063-2070.
- Changeux, J.P. & T.R. Podleski (1968). "On the excitability and cooperativity of the electroplax membrane." *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 59: 944-950.
- Changeux, J. P., J. Gautron, M. Israel & T.R. Podleski (1969). "Séparation de membranes excitables à partir de l'organe électrique d'*Electrophorus electricus*." *CR Acad. Sci. (Paris)*. 269: 1788-1791.
- Changeux, J. P., M. Kasai, M. Huchet & J.C. Meunier (1970a). "Extraction à partir du tissu électrique de gymnote d'une protéine présentant plusieurs propriétés caractéristiques du récepteur physiologique de l'acétylcholine." *C. R. Acad. Sci.* 270D: 2864-2867.
- Changeux, J. P., M. Kasai & C.Y. Lee (1970b). "The use of a snake venom toxin to characterize the cholinergic receptor protein." *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 67: 1241-1247.
- Changeux, J. P. (1981). The acetylcholine receptor : an "allosteric" membrane protein. *Harvey Lectures, Acad. Press Inc.* 75: 85-254.
- Changeux, J. P. & S. Edelstein (1998). "Allosteric receptor after 30 years." *Neuron* 21: 959-980.
- Del Castillo, J. & B. Katz (1957). "A study of curare action with an electrical micro-method." *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)* 146: 339-356.
- Devillers-Thiery, A., J. P. Changeux, P. Paroutaud & A.D. Strosberg (1979). "The amino-terminal sequence of the 40.000 molecular weight subunit of the acetylcholine receptor protein from *Torpedo marmorata*." *FEBS Lett.* 104.: 99-105.
- Kasai, M. & J. P. Changeux (1970). "Démonstration de l'excitation par des agonistes cholinergiques à partir de fractions de membranes purifiées *in vitro*." *CR Acad. Sci. (Paris)* 270D: 1400-1403.
- Langley, J. N. (1906). "On nerve endings and special excitable substances in cells." *Proc. R. Soc.* 78: 170-194.
- Lee, C.Y. & C. Chang (1966). "Modes of actions of purified toxins from elapid venoms on neuromuscular transmission." *Mem. Inst. Butantan Sao Paulo.* 33: 555-572.
- Miledi, M., P. Molinoff & L.T. Potter (1971). "Isolation of the cholinergic receptor protein from *Torpedo electric* tissue." *Nature London* 233: 599-603.
- Nachmansohn, D. (1959). "Chemical and molecular basis of nerve activity". *Academic Press, N.Y.*: pp. 235.
- Schoffeniels, E. & D. Nachmansohn (1957). "An isolated single electroplax preparation. I. New data on the effect of acetylcholine and related compounds." *Biochim. Biophys. Acta* 26: 1-15.

Unités ou Départements ?

Tribune animée par Patrice Mollard et Laurent Prézeau

La Lettre des Neurosciences lance une nouvelle formule sous la forme d'une Tribune. C'est une Tribune au sens premier, c'est-à-dire un lieu d'expression républicain, où les neurobiologistes peuvent exprimer leurs opinions, leurs critiques, leurs propositions, leurs espoirs, vis-à-vis du fonctionnement de la Recherche. Un seul thème sera abordé lors de chaque Tribune qui est ouverte à tous. Premier thème abordé : Unités ou Départements ?

Le point de vue de Thierry Galli

ACH-JC 5254, INSERM U536

galli@idf.inserm.fr

À partir du postulat suivant : "un projet de recherche est sous la responsabilité d'un chercheur-chef d'équipe", il me semble qu'on arrive nécessairement à structurer la recherche en équipes dans des départements.

Structure d'une équipe

Une équipe a pour fonction de faire progresser la connaissance dans un champ bien défini, c'est-à-dire répondre aux questions soulevées par un projet scientifique. La responsabilité d'un projet doit s'entendre comme un engagement total en droits et devoirs : le chercheur donne les directions scientifiques, recrute les étudiants et post-doc, recherche les financements, gère le budget de son équipe. Il est en somme chef d'une petite entreprise de recherche. La taille d'une telle structure est, par force, petite car elle est formée autour d'un unique projet scientifique. Une taille idéale oscille certainement autour de 5 à 6 personnes (1 chef d'équipe, 1 technicien, 2 post-doctorants, 1 étudiant, plus éventuellement 1 chercheur statutaire ou maître de conférences).

Afin de pouvoir travailler sereinement et de planifier le travail à moyen ou long terme, un fonctionnement idéal pourrait être à l'image de ce qu'il se fait dans plusieurs pays européens : des contrats de quatre à cinq ans qui incluent le budget de fonctionnement et de salaires. Le budget de salaires pourrait inclure les bourses de thèses, de post-doctorant, le salaire du technicien affecté à l'équipe. Le chef d'équipe aurait l'entière responsabilité de l'affectation de son budget et notamment pourrait privilégier tantôt la main d'œuvre ou le fonctionnement ou l'équipement en fonction des nécessités scientifiques. La gestion d'une partie au moins de la masse salariale (à l'exclusion du salaire des personnels statutaires) présente l'avantage de faire prendre conscience du coût réel d'un projet.

Par exemple, de nos jours, les parties les plus répétitives de la recherche en biologie moléculaire et cellulaire comme la production d'anticorps, le séquençage, la production d'animaux transgéniques, peuvent être sous-traitées. Cette approche génère des économies certaines si l'on prend en compte le temps qu'un ou un technicien passe à réaliser ces travaux de routine. La sous-traitance peut d'ailleurs être envisagée au sein des EPST comme cela se fait pour la transgénèse avec le Service d'Expérimentation Animale et de Transgénèse du CNRS.

Vie d'une équipe dans un département

Comme une équipe de petite taille ne peut pas vivre sans relations avec d'autres, notamment pour ce qui concerne les équipements lourds et semi-lourds, mais aussi pour la communication scientifique, il faut regrouper les équipes dans des départements. Ces départements devraient avoir des thématiques suffisamment larges afin d'assurer une diversité minimale, mais suffisamment restreinte, pour que des équipements et des expertises scientifiques puissent être partagées. La direction serait tournante entre les différents chefs d'équipe (tous les 2 ans par exemple) car la rotation instaure un cercle vertueux : chaque chef successif fait de son mieux pour la communauté sachant qu'il ne dirige que pour un temps court. Par ailleurs, la charge administrative qui pèse sur ses épaules ne l'étouffe pas suffisamment longtemps pour l'éloigner totalement de la recherche au quotidien.

Le point de vue de Joël Bockaert

CCIFE, UPR CNRS 9023-IFR 3

bockaert@ccife.montp.inserm.fr

L'évolution de la recherche nécessite la création de plateaux techniques importants (animaleries transgéniques, imagerie, spectromètres de masse...), qui ne peuvent être financés qu'au niveau d'IFR et/ou de laboratoires importants (une centaine de personnes).

Les IFR et ces laboratoires importants assurent aussi la visibilité internationale indispensable.

Au sein de ces IFR, ou de ces gros laboratoires, quelle est l'organisation optimale de la recherche ? Tout d'abord, la règle n°1 est : pas de modèle unique. L'organisation des laboratoires est aussi affaire de personnes et de leur histoire. Je sais que cela n'est pas toujours au goût des tutelles qui aimeraient ne pas avoir à se poser la question. Au-delà, ces gros ensembles peuvent s'organiser de deux manières : (a) un directeur et de nombreuses petites équipes de 2-5 personnes ; (b) des départements avec un directeur général. Chaque département (10-20 personnes) ayant une taille suffisante pour mener au niveau international un sujet de recherche autonome.

Ma préférence va à cette dernière structure pour plusieurs raisons : (i) elle réduit les risques de "banalisation" en petites équipes. On sait que les équipes ont une tendance naturelle à se scinder. J'ai le souvenir d'un gros laboratoire ou chaque pièce contenait au moins deux "équipes". C'était, bien entendu, ingérable ; (ii) les thématiques restent mieux "canalisées" avec des masses critiques suffisantes ; (iii) les directeurs de département dominant scientifiquement la thématique des chercheurs du département, ce que ne peut faire le directeur de gros laboratoires organisés en petites équipes. Ceci dit, chaque département, selon sa taille, peut être organisé en une ou plusieurs équipes. Quelle que soit la formule retenue, le point essentiel est de garder une cohérence thématique et organisationnelle et que le succès soit au rendez-vous.

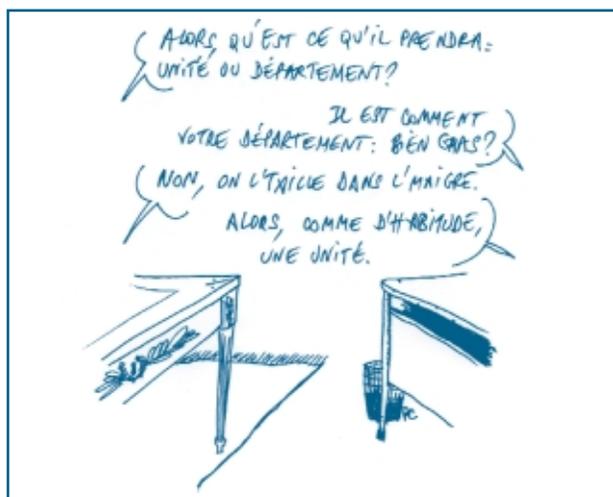
Le point de vue de François Rassendren : l'opinion d'une ATIPE

CNRS UPR1142
far@igh.cnrs.fr

Le département des Sciences de la Vie du CNRS, et depuis peu l'INSERM, ont développé des programmes d'excellence afin d'offrir à de jeunes chercheurs les moyens financiers et l'infrastructure pour gérer leur propre équipe et développer un thème de recherche ambitieux. Curieusement, ces programmes ne couvrent que partiellement le sujet du personnel (sous la forme d'un financement post-doctoral) qui viendra former cette équipe. Il appartient donc au jeune chercheur d'attirer étudiants et post-doctorants.

Comme on le voit, créer une jeune équipe reste un chemin de longue haleine semé d'embûches, la première étant le choix de sa localisation : faut-il choisir de s'intégrer dans une unité ou au sein d'un département ?

Un monde parfait n'existant pas, et les espaces dédiés à la recherche se faisant rare, un tel dilemme ne se pose pas souvent à l'heureux élu. Il va là où il peut. Néanmoins la question reste d'actualité en ces temps de restructuration. Une unité (UPR, UMR,...) se définit dans les faits par le regroupement spatial et éventuellement thématique, mais souvent hétéroclite, d'équipes de recherche confirmées (chercheurs statutaires, étudiants et éventuellement de techniciens). Une unité devrait théoriquement permettre un échange d'idées entre des équipes dont les intérêts sont éloignés ; cet aspect reste, à mon avis, malheureusement, très théorique, et on observe souvent une juxtaposition d'équipes plus ou moins importantes qui ont pris l'habitude, au cours du temps, de se côtoyer sans vraiment interagir.

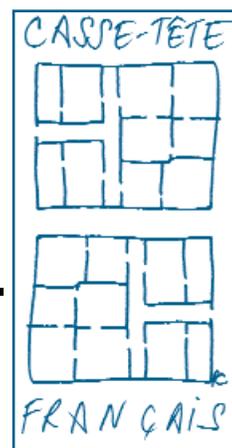


Au contraire, un département est une structure souple appartenant à une unité (UPR, UMR...). Là un petit nombre d'équipes (entre 3 et 6) travaillant sur des sujets apparentés, cohabitent de façon à pouvoir aborder un thème (sur toutes les facettes possibles) avec des approches différentes et complémentaires. Une telle structure offre une assise scientifique claire, une masse critique de chercheurs ainsi qu'une souplesse de gestion organisationnelle (assurée par les membres de chaque équipe). Une jeune équipe, petite par définition, se doit d'interagir avec d'autres groupes pour développer sa recherche et, à terme, grandir en recrutant d'autres chercheurs statutaires. Cette interaction vitale ne se fera que si l'environnement scientifique s'y prête, donc dans une structure où une cohésion thématique existe. À ce titre, un département est à même d'apporter un substrat adéquat à l'éclosion d'une jeune équipe, plus que l'environnement parfois aride d'une unité. ■

mollard@u469.montp.inserm.fr
prezeau@bacchus.montp.inserm.fr

Loft Science

par Dominique Poulain



On m'avait demandé de contribuer à une tribune sur le meilleur choix "Unité ou Département" ? Bigre, vaste question ! Too big or not too big ? Il faut réfléchir, avoir l'air intelligent, être responsable, dynamique, prévoir l'avenir, surtout être dans le vent, circonspect quand même, il tourne si vite ! Je ne sais pas moi, d'opinion, je n'en ai pas, c'est si compliqué !

La recherche, tu vois, c'est comme l'amour. Discrètement onaniste à ses débuts, adonnée aux plaisirs de l'interactivité ensuite, de tâtonnement en tâtonnement ça finit par une union, une famille nucléaire, une famille élargie, quelques drames et infidélités, l'ennui, pour conclure. Comme en amour, tu es convaincu que tu es le seul, que ça n'arrive qu'à toi, que ça ne regarde que toi. Mais vu par Dieu, le Pape ou les princes qui nous gouvernent, on sait bien ce que c'est que l'amour. Ça sert à reproduire. Et la reproduction, ça se contrôle ! Comme la recherche.

Il y a les partisans du laissez faire, note bien. Ils n'ont pas tort, il n'y a qu'à regarder le cours de la planète : pour produire, ça produit ! Mais ça fait désordre. Alors, il y a les organisateurs, les cartésiens, ceux qui pensent que ce serait plus efficace si... Dans le genre, les Chinois freinent des quatre fers, les Français t'encouragent à coup d'allocations, le Pape excommunie à tour de bras. Mais aujourd'hui, ô merveille du progrès, ô joie, ô bonheur, ô triomphe énarquiste, nous avons ... LE LOFT ! On connaissait la partouze, façon hippie soixante-huitard. Trop spontané, démodé ! Le loft, en revanche, c'est du rationnel, top moderne, on contrôle tout, de A à Z. Tu prends un groupe de gens en respectant bien la parité, tu sélectionnes les meilleurs avec une commission ad hoc, tu choisis ceux qui veulent vraiment interagir, surtout pas de solitaires douteux. Tu les mets tous dans un lieu sympa, une usine désaffectée dans une friche industrielle, un institut dans une université pas encore désamiantée, avec quelques sofas pas chers mais tape-à-l'œil. Là, ils sont tous consentants. Consentants pour être enfermés, consentants pour les rapports à tout va, consentants pour être évalués, consentants pour être éjectés. Avec ça, Darwin n'a qu'à se tenir, rythme maximum de production garanti !

Mais moi, les énarques, je les préviens. Les partouzards et les lofteurs, ça ne reproduit pas. Tout le monde le sait. Même ma voisine le sait ! On ne sait pas pourquoi, ça interagit à tour de bras, c'est tout le temps les uns sur les autres, mais ça ne produit rien. Peut-être que ça contracepte, ou que ça avorte, ou qu'ils ont un gène vulnérable. Va savoir ! Il faudrait peut-être lancer une action incitative là-dessus.

Bon, j'arrête, je t'entends, tu voudrais plus du sérieux. En voici ! 1983 : le ministre de la recherche de l'époque avait organisé un grand raout, les Assises de la Recherche, couronné par un grand colloque dans le grand amphithéâtre de la grande Sorbonne. Là, le ministre de ceci avait dit ceci, le ministre de cela avait dit cela, un directeur général avait rajouté ceci, un autre directeur général avait rajouté cela. Il y avait même François Jacob, qu'on avait invité là pour faire beau avec son prix Nobel. Lui, il avait carrément mis les pieds dans le plat. Il avait dit (autant que je m'en souviens) qu'il avait fait de la recherche parce qu'il ne savait pas trop quoi faire, puis qu'il avait continué pour s'amuser. Puis que c'était son intuition, et pas les directives du ministère, qu'il avait suivie dans sa recherche. Et puis, il avait dit au ministre de ceci, et au ministre de cela, et à un autre ministre qui se trouvait là par hasard, que leur organisation et tout le touin-touin, il n'en croyait pas un mot. Et que c'est en tout cas pas avec ça qu'on fait des chercheurs (et encore moins de prix Nobel : ça, il ne l'avait pas dit, mais on pouvait deviner). Dur, dur ! Ça avait jeté comme un froid. Pas trop grave quand même, pas longtemps en tout cas. Après tout, il n'était pas ministre. Et si 20 ans plus tard, les prix Nobel ne se sont pas pressés au portillon, les ministres, par contre...

Allez les enfants, aimez-vous bien dans vos IFR, moi, je vais à la plage. Seul ! ■

dominique.poulain@bordeaux.inserm.fr

Réunion conjointe du Comité d'interface INSERM - Société des Neurosciences

par Luc Pénicaud

Lors du congrès des Neurosciences de Toulouse, a eu lieu, le Jeudi 31 Mai, un symposium soutenu par le comité d'interface INSERM, intitulé : "Régulation nerveuse du métabolisme". La régulation du métabolisme énergétique résulte de la mise en jeu de deux mécanismes, l'un hormonal, l'autre nerveux. Si l'influence du premier a été largement étudiée, les recherches portant sur le deuxième qui se situe à la frontière de deux champs thématiques (neurosciences et endocrinologie métabolique), ont été plus discrètes. Il ressort cependant des travaux menés depuis environ deux décennies que cette régulation a une importance non négligeable et que certains dysfonctionnements pourraient jouer un rôle crucial dans de nombreuses pathologies dites "métaboliques".

Bien qu'il soit difficile d'entreprendre une synthèse de toutes les données présentées au cours de ce symposium, deux grands champs thématiques ont été abordés. La première concerne l'influence du système nerveux central, via le système nerveux autonome, sur le métabolisme des différents tissus ou organes impliqués. Ainsi il est clairement établi que le système sympathique est un des régulateurs principaux mis en jeu dans le contrôle de la lipolyse et de l'activité thermogénique des tissus adipeux blanc (M. Berlan, INSERM, Toulouse) et brun (R. Bazin, INSERM, Paris). De même, le système sympathique régule l'utilisation du glucose par les muscles et ceci en fonction de leur composition en différents types de fibres (F. Bacou, INRA Montpellier). Enfin, une régulation à la fois par le système sympathique et parasympathique du métabolisme hépatique apparaît jouer un rôle crucial (K. Jungermann, Göttingen, Allemagne), l'effet majeur étant une augmentation sous l'effet de l'activation sympathique de la production de glucose par le foie. Les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-tendant ces effets sont maintenant bien décrits dans ces différentes cellules effectrices. Outre la régulation directe de la modulation de l'activité des voies métaboliques, le système nerveux influence de manière indirecte cette activité en modulant la sécrétion de certaines hormones. Ainsi, la sécrétion d'insuline est, en partie, sous contrôle nerveux. Le système parasympathique la stimule alors qu'elle est inhibée par le système sympathique (A. Ktorza, CNRS, Paris).

La deuxième thématique concerne l'autre versant de la boucle de régulation, c'est-à-dire les mécanismes mis en jeu permettant aux centres nerveux cérébraux, contrôlant l'activité du système nerveux autonome, d'être informés des modifications métaboliques et/ou de l'état de la balance énergétique. Ces informations peuvent être transmises par des fibres afférentes, c'est le cas du foie (K. Jungermann) ou par une action directe de certaines hormones (insuline, leptine) ou métabolites (glucose) (L. Pénicaud, CNRS, Toulouse). Ainsi, il semble qu'il existe des cellules qui soient capables de détecter des variations de la glycémie ("glucose sensor") tant au niveau de la veine porte que dans certaines régions cérébrales. Là encore, les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu commencent à être décryptés. Les voies de recherche actuelles sont principalement centrées sur cette deuxième thématique. Un autre aspect apparaissant comme capital, et qui peut avoir une importance plus large que le strict cadre de la régulation métabolique, est l'influence que pourrait exercer le système nerveux autonome sur le développement du tissu lui-même. Une telle influence a été montrée au niveau des tissus adipeux où le système nerveux sympathique stimule la prolifération et la différenciation des adipocytes bruns alors qu'il inhibe celles des adipocytes blancs. De tels mécanismes pourraient être mis en jeu pour d'autres tissus (foie, pancréas...).

Certaines données expérimentales obtenues chez l'animal mais aussi chez l'homme montrent que dans de nombreuses pathologies métaboliques, des perturbations du contrôle nerveux sont ou seraient impliquées. C'est le cas au cours du diabète non insulino-dépendant ou de l'obésité. Ces données restent éparpillées chez l'homme, mais mériteraient d'être confirmées car elles ouvrent des perspectives importantes dans la compréhension tant de la genèse que du développement de ces pathologies. De plus, au vu de certaines données expérimentales, il apparaît comme certain que des facteurs environnementaux, et en particulier nutritionnels, peuvent moduler les régulations décrites ci-dessus. ■

penicaud@ranguel.inserm.fr

5^e Colloque de la Société des Neurosciences

par Jean Bullier



Du 29 au 31 mai dernier, le 5^e Colloque de la Société des Neurosciences s'est tenu à Toulouse, la ville rose. Le soleil était heureusement réapparu quelques jours plus tôt, pour montrer à nos collègues « du Nord » que la qualité des neuroscientifiques locaux n'est pas la seule attraction de la région Midi-Pyrénées. Nous étions environ 1200 à profiter du lumineux centre de congrès Pierre Baudis et le concert à la basilique Saint-Sernin et le dîner de gala à l'Hôtel Dieu ont rassemblé des foules importantes. Merci à Olivier Rascol et à son équipe pour une organisation fluide et efficace qui a permis de se concentrer sur les aspects scientifiques de la réunion.



de gauche à droite, C. Chollet, C. Hammond, H. Chneiweiss et D. Aunis

Le programme scientifique était chargé avec plus de 700 communications affichées, 12 symposiums réguliers auxquels se sont ajoutés deux symposiums cliniques, un forum sur la création d'entreprise en neurosciences et neuf conférences plénières. Deux aspects m'ont particulièrement frappé lors de ce colloque : d'une part, lorsqu'on circulait parmi les posters, on pouvait noter une grande disparité dans la représentation des différentes composantes des neurosciences, avec d'un côté les neurosciences moléculaires et cellulaires très présentes, un secteur des neurosciences fonctionnelles, la neuropharmacologie, avec un grand nombre de communications affichées, mais un grand déficit du côté des neurosciences cognitives et computationnelles avec en particulier une quasi-absence des travaux d'imagerie cérébrale qui représentent pourtant un domaine très actif en France comme à l'étranger.

En revanche, lors des symposiums et des conférences plénières, un tout autre sentiment prévalait : les organisateurs de symposiums avaient fait un effort particulier

pour montrer que l'étude d'une question en neurosciences fait intervenir différents niveaux d'analyse. Par exemple, le symposium sur la sensibilisation et l'addiction aux drogues a remarquablement illustré l'intérêt d'approches pluridisciplinaires alliant des techniques de transgénèse aux modèles comportementaux. De même, dans le symposium sur les interactions cellulaires juxtracrines, on montrait comment la formation de complexes multimoléculaires pouvait influencer sur des processus élémentaires du développement comme la migration cellulaire, la myélinisation et être la source de situations pathologiques. De la même façon, le symposium sur la plasticité synaptique et l'apprentissage faisait apparaître une stratégie multi-niveaux intégrant le niveau moléculaire, en particulier avec des manipulations génétiques ciblées sur quelques gènes clefs, le niveau pharmacologique, le niveau synaptique et le niveau comportemental. Sans doute grâce à l'importance de plus en plus grande des manipulations génétiques en neurosciences, on a l'impression que l'étude du comportement est en train de faire un véritable "come-back".

Cette tendance à l'intégration des différentes composantes des neurosciences se faisait également sentir dans les conférences plénières : même pour des sujets faisant appel à des mécanismes de base comme les approches génétiques ou moléculaires, par exemple dans les conférences de Sokoloff et Sahel, les conséquences au niveau de la pathologie étaient très présentes. On peut également noter que les symposiums cliniques spécialisés qui présentaient une combinaison de travaux fondamentaux et cliniques ont été particulièrement bien suivis.

Il serait souhaitable qu'à l'avenir, d'autres aspects intégrés comme les approches cognitives trouvent également leur place comme support d'études allant de travaux moléculaires à des recherches comportementales ou psychologiques. Il est clair que le maintien d'une bonne représentativité des différentes composantes de la Société des Neurosciences est une nécessité si on ne veut pas se voir développer une trop grande spécialisation méthodologique qui risquerait d'affadir le plaisir de se retrouver à l'occasion de ces colloques biannuels. ■

bullier@cerco.ups-tlse.fr

Je remercie Valérie Castellani, Caroline Fonta et Lionel Nowak pour leurs avis et commentaires sur le colloque de Toulouse.

Compte rendu de l'Assemblée Générale du 30 mai 2001

L'Assemblée Générale annuelle des membres de la Société des Neurosciences s'est réunie le 30 mai 2001 à 17 heures au Centre de Congrès Pierre Baudis à Toulouse, sous la présidence de Michel Hamon, en présence de 450 membres.

Au cours de cette assemblée
ont été présentés les rapports suivants :

I - RAPPORT MORAL *par Michel Hamon, Président*

II - RAPPORT FINANCIER *par Dionysia Theodosis, Trésorière*

1. Bilan financier au 31.12.2000
2. Capital
3. Arrondis des cotisations en vue du passage à l'euro

Notre Société compte aujourd'hui plus de 2500 membres, dont environ 600 étudiants. Ses effectifs la placent en première position en Europe, et c'est la troisième dans le monde derrière les USA et le Japon. Elle a eu l'initiative de plusieurs opérations en faveur des jeunes, comme par exemple l'attribution de prix de thèses (3 par an), de prix "jeunes post-doctorants" (5 par an), de subventions aux doctorants qui ont présenté des posters au Forum de la FENS, et même de prix de "meilleurs posters" lors de notre dernier colloque national à Toulouse. Beaucoup de ces actions ont été reprises par d'autres sociétés de neurosciences en Europe. Aujourd'hui, cette reconnaissance nous vaut d'être en charge de l'organisation du prochain Forum de la FENS (Paris, Juillet 2002). Le programme scientifique est maintenant bouclé, et on peut se féliciter du nombre élevé de symposiums qui ont été proposés par les membres de notre Société. La sélection, nécessaire, par le Scientific Program Committee présidé par F. Lopes da Silva, a été difficile, mais le résultat final laisse à penser que "notre" Forum sera une grande fête pour les neurosciences. Notre Société y sera bien représentée dans beaucoup de symposiums, et deux de nos membres les plus éminents, A.L. Benabid et J.M. Besson, y prononceront une conférence plénière. Pour J.M. Besson, ce sera aussi la marque de notre amitié et de notre reconnaissance, puisque sa conférence sera en fait la Lecture Alfred Fessard dont il est le lauréat pour 2002.

L'esprit qui a animé le Scientific Program Committee pour le Forum FENS 2002 est celui de l'ouverture sur tous les champs de recherche en neurosciences, depuis des aspects très moléculaires jusqu'aux niveaux les plus intégrés. C'est d'ailleurs aussi dans cet esprit que fonctionne notre Conseil d'administration : que tous les acteurs de la

Assemblée Générale (suite)

recherche en neurosciences aient naturellement leur place dans notre Société. De fait, je rappelle que le Conseil d'Administration est constitué de 16 membres élus, à raison de deux pour chacun des 8 champs de recherche censés couvrir l'ensemble du domaine des neurosciences en France. Mais ce "découpage", qui date de la création de notre Société (1988), ne correspond sans doute plus vraiment à la réalité d'aujourd'hui, et certains ont l'impression de n'être pas représentés comme ils le devraient dans ce Conseil. Une nouvelle définition des champs de recherche est donc à mettre à l'ordre du jour, pour une meilleure représentation de tous dans notre Société. L'établissement des modalités d'un tel changement, nécessaire et important pour notre avenir, devrait constituer l'un des tous premiers objectifs du nouveau Conseil d'Administration, sous la présidence de Dominique Aunis.

L'ouverture vers tous les champs de recherche en neurosciences a très certainement été l'une des raisons du succès de notre 5^e Colloque qu'Olivier Rascol et son équipe ont si magnifiquement organisé à Toulouse. En particulier, les symposiums relevant de la recherche clinique (à mettre entièrement au crédit de nos amis toulousains) ont attiré beaucoup de monde (et retenu l'attention des médias). Dans la ligne de mon propos précédent, sans doute faudra-t-il faire une place plus grande aux disciplines correspondantes dans notre Société.

Le colloque de Toulouse a aussi été l'occasion d'affirmer notre volonté d'ouverture sur l'Europe avec la participation, lors de notre assemblée générale, de représentants éminents des sociétés italienne, portugaise et suisse de Neurosciences, ainsi que de la Secrétaire Générale et du Président "elect" de la FENS. D'ores et déjà existent au niveau des clubs - il y en a quinze aujourd'hui, dont l'impact en matière d'animation de la recherche est absolument décisif - des contacts et des collaborations au plus haut niveau entre des équipes européennes et françaises qui peuvent se réaliser, bien sûr, dans des contrats de la CE, mais aussi donner lieu, par exemple, à des colloques thématiques bi-nationaux. De tels colloques ont déjà été soutenus par la *Société des Neurosciences* (à hauteur de 75 kF, ou plutôt 11.500 Euros), et nos partenaires dans les autres pays européens (en particulier ceux qui étaient représentés à Toulouse), parfaitement convaincus de leur intérêt, sont également prêts à les subventionner. Notre potentiel dans ce domaine est tout à fait important puisque Jacques Epelbaum a pu répertorier pas

moins de 27 équipes françaises engagées dans des collaborations avec l'Allemagne, 23 avec le Royaume Uni, et presque autant avec la Suisse (22), l'Espagne (19), etc.

Enfin, une autre ouverture qui compte beaucoup pour notre Société est celle sur le Public, avec la mission d'information à laquelle beaucoup d'entre nous se consacrent bénévolement à l'occasion de la Semaine du Cerveau. Cette opération "d'utilité publique" nous a d'ailleurs valu la reconnaissance du Ministère de la Recherche puisqu'une subvention de 150 kF a été attribuée à la *Société des Neurosciences* pour les différentes actions menées dans une vingtaine de villes cette année. L'impact dans les médias semble croissant, ce qui est de bon augure pour le soutien par le Public et le secteur public, des recherches en Neurosciences dans notre pays. Mais il reste encore beaucoup à faire, et c'est avec la même motivation et le même enthousiasme que nous renouvellerons l'opération en 2002. Merci à tous !

Après la réussite de notre 5^e Colloque de Toulouse cette année (et aussi celle dont je ne doute pas pour notre 6^e Colloque qu'organiseront Jean Costentin et Hubert Vaudry à Rouen en mai 2003), le nouveau défi que relève notre Société aujourd'hui est donc l'organisation du 3^e Forum de la FENS qui se tiendra au Palais des Congrès à Paris les 13-17 Juillet 2002. D'ores et déjà, Dominique Poulain (Président du Comité d'organisation Local), avec le secrétariat à Bordeaux, a réalisé un travail remarquable, et, grâce à lui, on peut être optimiste quant au succès de cette énorme entreprise. À condition toutefois que la participation au Forum, en particulier celle des membres de notre Société, soit la plus nombreuse possible. Le programme, éminemment pluridisciplinaire, nous concerne tous; et puis montrons à l'Europe ce que nous sommes capables de - bien - faire.

Enfin, grâce à Dionysia Theodosia, Jacques Epelbaum et les membres du Conseil d'Administration qui se sont donnés sans compter pour notre Société lors de la mandature 1999-2001, je pense qu'on peut dire que celle-ci se porte plutôt bien. Un très grand merci à tous, et mes vœux de réussite à la nouvelle équipe.

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

II - RAPPORT FINANCIER

I. Bilan financier au 31/12/2000

RECETTES

• Cotisations	671 458 (1)
• Subventions privées diverses	273 767 (2)
• Ventes étiquettes	8 379
Sous-total	953 604

CHARGES

Charges de fonctionnement (3)

• Personnel	
Rémunérations	284 870
Charges sociales	112 244
• Appels à cotisations - prélèvement	34 493
• Cabinet comptable	14 960
• Maintenance informatique	3 616
• Assurance	686
• Papeterie - timbrage - téléphone	55 623
• Frais de déplacement	68 726
• Dotations aux amortissements, créances	42 977
• Frais financiers	3 496
• Charge/cession VMP	76 598
Sous-total	698 289

Activités de la Société (4)

• Publications	
Annuaire	87 498
Lettres n° 17-18-19	69 979
Lecture Alfred Fessard	275
• Aide aux colloques	213 634
• Prix de la Société des Neurosciences	236 394
• Semaine du cerveau	60 880
• Adhésions associations (FENS, IBRO, EJN)	124 188
• Colloque FENS 2002	8 662
Sous-total	801 510

RÉSULTAT

- 546 195

2417 adhérents dont 1896 titulaires et 521 étudiants

(1) Cotisation moyenne:	277,81 F
(2) Subvention par adhérent:	113,27 F
(3) Frais de gestion par adhérent:	288,91 F
(4) Activités de la Société par adhérent:	331,61 F

Le bilan financier de l'année 2000 a été effectué par un cabinet comptable professionnel.

En 2000, l'essentiel des ressources de la Société provient des cotisations qui rapportent en moyenne 277,81 F par adhérent, étant donné qu'au 31/12/2000, le total des membres s'élève à 2417 (1896 titulaires et 521 étudiants). Les subventions privées diverses ont diminué et rapporté par adhérent 113,27 F. Au total donc, la rentrée moyenne par adhérent s'élève à 391,08 F.

Par ailleurs, les dépenses pour la gestion et les activités de la Société, en prenant en compte plusieurs prix et subventions aux colloques divers, s'élèvent à 620,52 F. La différence est assurée habituellement par les intérêts sur le capital. Ils sont inexistantes durant cet exercice ; le résultat est négatif.

2. Capital

Capital au 31/12/2000	1 872 939 F
Capital au 31/12/1999	2 027 241 F

3. Arrondis des cotisations en vue du passage à l'euro

- **60 €** pour les membres titulaires,
- **20 €** pour les membres étudiants,
- **381 €** pour les membres bienfaiteurs.

Vote: l'Assemblée approuve à l'unanimité le rapport financier et donne quitus à la Trésorière pour sa gestion.

L'Assemblée Générale est levée à 18 heures.

Cerveau et psychologie

Orléans, du 28 au 30 septembre 2000

HUMOUR

par Jacques Epelbaum

Classification de Bennett pour la lecture des articles médicaux/scientifiques :

Étudiant en premier cycle : lit l'article en entier mais n'en comprend pas un mot.

Étudiant en deuxième cycle/DEA : utilise le journal comme oreiller pendant les gardes/ pendant les manips de nuit.

Doctorant/Interne : aimerait lire l'article en entier mais décide de dîner à la place.

Post-doctorant/Chef de Clinique : passe sur l'article et lit les annonces de postes.

CR2/MCU : lit et analyse entièrement l'article de manière à éblouir (racketter ?) les étudiants.

CR1/PU : lit seulement le résumé et cite abondamment la littérature.

DR/PUPH : lit l'article en entier, réanalyse les statistiques, vérifie toutes les références, la plupart du temps au détriment de sa vie sexuelle.

Directeur de labo/Chef de service : lit les références pour voir s'il a été cité quelque part.

Directeur de département ou d'IFR : n'est plus abonné aux journaux mais garde un œil ouvert pour les articles qui font l'objet d'une brève dans Times, Newsweek, le Nouvel Obs, Libé, etc...

Professeur ou Directeur de recherche émérite : lit l'article en entier mais n'en comprend pas un mot.

d'après Bennett HJ Keeping up with the litterature, JAMA Feb 19, 1992, vol 267 (7):

La Psychologie et les Neurosciences, deux disciplines séparées par un objet commun d'études, ont décidé de regrouper leurs efforts, pour que convergent leurs approches dans une perspective pluridisciplinaire. Le mouvement avait été initié par Jean-Paul Caverni, à Aix en 1999, il s'est continué à Orléans en 2000 et se poursuivra dans d'autres sites universitaires. Les tendances marquantes ont été, pour les thèmes de recherche, ce qui se rapporte aux pathologies de la motricité qui sont d'origine cérébrale et aux handicaps mentaux ; pour les méthodes, celles qui ont trait à l'imagerie cérébrale, à la neurochimie et à l'électrophysiologie.

Ont eu lieu au total 85 communications orales ou affichées et des conférences sur invitation : J.-P. Caverni (Université Aix-Marseille I et CNRS), avec D. Papo : le cerveau résonne-t-il lorsque nous raisonnons ? ; F. Clarac (CNRS, Marseille) : l'acte moteur ; M. Denis (CNRS, Orsay) : Images mentales et imagerie cérébrale ; M. Hausberger (CNRS, Rennes) : l'Éthologie au sein des sciences du comportement : une discipline intégrative ; F. Eustache (Université de Caen) : neuropsychologie et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine, S. Laroche (CNRS, Université d'Orsay) : Mécanismes de la mémoire. Trois symposiums ont été tenus : "Ganglions de la Base", organisateur: J.-F. Camus (Reims) ; Perception du temps : processus cognitifs et cerveau, organisatrice : V. Pouthas (CNRS, Paris), "Trisomie 21", organisatrice : D. Migliore-Samour (CNRS, Orléans). Une conférence, destinée au grand public "Le stress : faits et paradoxes" (C. Cohen-Salmon, CNRS, Paris) a réuni

plus de 140 personnes. La discussion était animée par D. Le Rosquouët-Selwer, docteur en biologie, ingénieur CNRS et chargée de la communication à la Délégation de la Région Centre-Auvergne-Limousin du CNRS. Le samedi matin, le symposium "Trisomie 21" et la conférence de C. Barthélémy, INSERM, Université de Tours : "le cerveau des enfants autistes" étaient ouverts aux praticiens et aux associations de parents de personnes malades.

Le colloque, suivant les sessions, a réuni de 110 à 145 participants, venant de toutes les régions de France. La jeunesse des participants (59 doctorants ou post-doctorants) fut un point marquant. Le lieu choisi pour la tenue du colloque, le Muséum des Sciences Naturelles, a été particulièrement apprécié, pour l'élégance du site, la commodité des salles de conférence et d'affichage des communications avec, en plus, la convivialité exceptionnelle du personnel. Cette manifestation a bénéficié des soutiens financiers de la Société Française des Neurosciences, du Conseil de la Région Centre, de la Mairie d'Orléans et de l'infrastructure de la Société Française de Psychologie. ■

Pour le Comité d'Organisation,
Pierre L. Roubertoux
rouber@cnrs-orleans.fr

Bases neurologiques du codage de l'espace et de l'action

Lyon, 22-24 mars 2001

Le thème de ce symposium concerne les fonctions cérébrales impliquées dans la production et le contrôle de l'action à l'intérieur de l'espace péri personnel. Il regroupe les différents aspects du codage des informations sensorielles spatiales par le cerveau, des transformations sensori-motrices ainsi que de la planification et de la régulation de la motricité dirigée.

Rassemblant des communications orales des plus grands spécialistes mondiaux dans ces différents domaines (5 USA, 1 Japon, 1 Canada, 17 Europe), ce symposium a contribué au rayonnement des Neurosciences Intégratives et des Sciences Cognitives régionales et nationales. Son but a été la recherche du fil conducteur de la perception spatiale à la réalisation de l'action. Il a permis la communication des avancées les plus récentes dans la compréhension du contrôle du mouvement et des déficits observés chez les patients neurologiques, avec des implications importantes dans les domaines de la rééducation, de l'ergonomie et de la robotique. Les conférenciers ont présenté leurs travaux (24 conférences orales et 65 communications affichées) concernant le codage cérébral des informa-

tions spatiales, de la production des mouvements oculaires, de la coordination œil/tête, des mouvements du membre supérieur (atteinte, saisie) et du contrôle postural, à partir d'approches expérimentales, cliniques et théoriques (neurophysiologie, psychophysique, neuropsychologie, imagerie cérébrale, modélisation et robotique anthropomorphe). Cette manifestation organisée avec le soutien de la Société des Neurosciences, les 22 et 23 mars 2001 à l'École Normale Supérieure de Lyon, à l'occasion de la création récente de l'unité INSERM 534, s'est terminée par une visite interactive des laboratoires de l'Unité le 24 mars.

Le bilan positif de ce symposium est renforcé par la promotion de nombreuses interactions entre les différents champs méthodologiques ou thématiques, ainsi que l'évaluation de nouvelles applications cliniques. ■

Denis Péliçon

pelisson@lyon151.inserm.fr

Claude Prablanc

prablanc@lyon151.inserm.fr

Yves Rossetti

rossetti@lyon151.inserm.fr

SITES INTERNET

Lieux de culture scientifique : 600 lieux recensés par la Cité des Sciences et de l'Industrie
http://www.cite-sciences.fr/francais/web_cite/informer/the_atlas/accueil.php

Compilant diverses sources statistiques américaines, le bureau du CNRS à Washington fait pour la seconde fois le point sur la présence des scientifiques français aux États-Unis.
<http://www.jeunesdocteurs.com/fplr/71/02.html>

La Fondation Fyssen octroie des subventions de recherche à des jeunes chercheurs qui, après un post-doctorat, souhaitent monter un projet scientifique en France.
<http://www.jeunesdocteurs.com/bloc-notes/2001/ad-258.html>

Recueil d'informations concernant les "études doctorales".
<http://www.cpu.fr/MotsClefs/MotClef.asp?ldMotClef=2>

Colloque Médecine et Recherche de la Fondation IPSEN
 Neurosciences in the post-genomic era
Paris, 3/12/2001

Les neurosciences à l'heure du génome humain, organisé en collaboration avec Jacques Mallet (LGN, CNRS, Hôpital de la Salpêtrière)

Contact :
 Mme Jacqueline Mervaille
 jacqueline.mervaille@beaufour-ipsen.com

Manifestations soutenues par la Société des Neurosciences

Journées de neurobiologie Ladislav Tauc
Shaping the brain : history and memory 17-18/12/2001

Contact : Philippe Vernier
 CNRS UPR 2197
 Dével. évolution plasticité du système nerveux
 Institut de neurobiologie Alfred Fessard
 1 Avenue de la Terrasse
 91198 Gif sur Yvette Cedex

Téléphone : 01 69 82 34 30
 Télécopie : 0169 07 05 38
 vernier@iaf.cnrs-gif.fr

Pour adhérer à la Société des Neurosciences :
[http://www.neurosciences.asso.fr/nl.acgi\\$adh.nouv](http://www.neurosciences.asso.fr/nl.acgi$adh.nouv)

Novembre 2001

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

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

► **Téléphone: 05 57 57 37 40**

► **Télécopie: 05 57 57 37 50**

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

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

Directrice *Constance Hammond*

de la publication INMED - INSERM U. 29

Rédactrice en Chef *Route de Luminy*

Boîte Postale n° 13

13273 Marseille cedex 09

► **Télécopie: 04 91 82 81 01**

► **Messagerie:**

hammond@inmed.univ-mrs.fr

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

Concept maquette *Mazarine communication*

Impression *Univ. Victor Segalen Bordeaux 2*

Comité *L. Buee (Lille),*

de Rédaction *G. Chouvet (Lyon),*

P. Damier (Nantes),

J. Demotes-Mainard (Bordeaux)

E. Duconseille (Bagneux)

J. Epelbaum (Paris), T. Galli (Paris),

D. Guenot (Strasbourg),

J.-M. Israel (Bordeaux),

S. Maccari (Villeneuve d'Ascq),

L. Prézeau (Montpellier),

P. Mollard (Montpellier),

M. Savasta (Grenoble),

J. Trouslard (Strasbourg)

Ont participé *D. Aunis, J. Bockaert, J. Bullier,*

à ce numéro *J.P. Changeux, M. Devillers,*

G. Gourdon, M. Hamon,

D. Pélisson, L. Pénicaud, D. Poulain,

C. Prablanc, L. Prézeau,

F. Rassendren, Y. Rossetti,

P. Roubertoux,

Le Comité de rédaction

Dessins : *P. Ciofi*

philippe.ciofi@bordeaux.inserm.fr

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

Photographie de couverture:

*Composition : appareil utilisé pour la mesure de la vitesse
de conduction du nerf. Champs de potentiel ;
potentiels locaux et potentiels de pointe ; courants unitaires*