



# **Lecture Alfred Fessard**

---

**Joël Bockaert**

Les récepteurs métabotropiques synaptiques :  
subtils objets de communication et d'adaptation

MARSEILLE, 26 MAI 2011

## LECTURE ALFRED FESSARD

Instituée en hommage au grand neurophysiologiste qui joua un rôle déterminant dans le développement des recherches neurophysiologiques en France, la **Lecture Alfred Fessard** est destinée à honorer un membre éminent de la communauté des Neurosciences.

- |   |  |
|---|--|
| <b>1990 René Couteaux</b><br><i>Les jonctions intercellulaires synaptiques et non synaptiques dans l'organisation des tissus excitables</i> | <b>2000 Claude Kordon</b><br><i>De la neurosécrétion au comportement : les métamorphoses de la neuroendocrinologie</i>   |
| <b>1991 Yves Laporte</b><br><i>Qu'est-ce que la proprioception musculaire ?</i>   | <b>2001 Nicole Le Douarin</b><br><i>Morphogenèse de l'ébauche neurale des vertébrés amniotes et interactions cellulaires entre ses différentes composantes</i> |
| <b>1992 Andrée Tixier-Vidal</b><br><i>Le neurone sécréteur : évolution des concepts, développements récents et controverses</i>             | <b>2002 Jean-Marie Besson</b><br><i>The pharmacology of pain : basic research is flourishing but clinical implications are still limited</i>                   |
| <b>1993 Pierre Buser</b><br><i>Neurobiologie de l'attention : résultats, éveils et perspectives des analyses chez l'animal</i>              | <b>2003 Marc Jeannerod</b><br><i>Neurosciences cognitives de l'action</i>  |
| <b>1994 Michel Jouvét</b><br><i>Sérotinine et sommeil : 35 ans de cohabitation</i>  | <b>2004 Michel Lazdunski</b><br><i>Des canaux ioniques, des pathologies, des médicaments</i>   |
| <b>1995 Hersch Gerschenfeld</b><br><i>Synapses in vitro : des ganglions de mollusques aux tranches de cervelet</i>                          | <b>2005 Michel Le Moal</b><br><i>Neuroadaptation et vulnérabilité</i>  |
| <b>1996 Bernard Droz</b><br><i>Structure dynamique du neurone. Aventure d'une passion</i>   | <b>2006 Philippe Ascher</b><br><i>Récepteurs, canaux et synapses</i>   |
| <b>1997 Ladislav Tauc</b><br><i>Histoire d'une synapse. Mécanismes présynaptiques</i>   | <b>2007 Stanislas Dehaene</b><br><i>Putting neurons in culture: explorations of the neuronal architecture for reading</i>                                      |
| <b>1998 Jean Massion</b><br><i>Posture et mouvement : apprentissage et adaptation</i>   | <b>2008 Yehezkel Ben-Ari</b><br><i>Gènes et environnement</i>  |
| <b>1999 Robert Naquet</b><br><i>Epilepsies réflexes</i>   | <b>2009 Christine Petit</b><br><i>Des gènes de la surdité à la physiologie auditive</i>  |
|   | <b>2010 Bernard Bioulac</b><br><i>Planification de l'action</i>  |

Évoquer le remarquable parcours scientifique de mon ami Joël Bockaert à l'occasion de la *Journée Alfred Fessard* me permet de rappeler, en tout premier lieu, de très agréables souvenirs.

J'ai eu le privilège de faire mes premiers pas dans la recherche en 1960 dans le prestigieux Institut Marey du Collège de France dirigé par le Professeur Alfred Fessard et, en 1966, à mon retour des États-Unis, de bénéficier du soutien déterminant et des conseils de ce grand bâtisseur de la neurophysiologie française pour développer un petit groupe de neuro-pharmacologie dans les locaux de sa Chaire de Neurophysiologie générale du site Marcelin Berthelot du Collège.

Joël Bockaert est arrivé au Collège en octobre 1968 pour travailler dans la Chaire de Physiologie cellulaire du Professeur François Morel, un savant et un humaniste que j'appréciais particulièrement. Il avait été mon directeur de thèse et avait grandement facilité mon stage au NIH dans le laboratoire de Julius Axelrod. J'avais eu aussi la chance de le rencontrer fréquemment depuis mon retour au Collège. Comme le rappelle souvent Joël, discuter avec François Morel, était un enrichissement sans cesse renouvelé. Serge Jard, qui travaillait depuis plusieurs années avec François Morel était devenu un ami. Les événements de mai 1968 nous avaient rapprochés. Je savais que François Morel et Serge Jard avaient proposé à Joël de rechercher et purifier les récepteurs de l'ocytocine et de la vasopressine dans le rein, mais curieusement, plusieurs années s'écoulèrent avant notre première rencontre.

Joël avait passé deux années à Saclay pour développer, avec J.-L. Morgat, une méthode de marquage par le tritium de l'ocytocine puis de la vasopressine, ce qui lui permit de mettre en évidence les récepteurs de ces peptides par la technique de liaison développée par P. Cuatrecasas et M. Rotbell, puis de montrer que la stimulation des récepteurs de la vasopressine activait une adénylate cyclase de manière GTP dépendante. En 1973, Joël soutint sa thèse de Doctorat consacrée aux récepteurs moléculaires de l'hormone anti-diurétique et à leurs relations fonctionnelles avec l'adénylate cyclase membranaire. Au cours de son stage postdoctoral à Chicago dans le laboratoire de L. Birnbaumer, il montra que la désensibilisation des récepteurs couplés aux protéines G nécessitait l'intervention d'un processus de phospho-

rylation. Ainsi s'expliquent l'intérêt constant et la passion de Joël pour les récepteurs couplés à des protéines G.

Ce n'est qu'à son retour, à la fin de 1974, que nous nous sommes heureusement rencontrés. Joël avait été nommé sous-directeur de la chaire de Physiologie cellulaire et Joël Prémont venait d'arriver pour travailler sous sa direction. Encouragés par Serge Jard, les deux Joël souhaitaient aborder un nouveau sujet dans un domaine peu développé, celui des récepteurs cérébraux couplés à des protéines G. En effet, P. Greengard et son équipe venaient de montrer que les récepteurs dopaminergiques du striatum étaient couplés à une adénylate cyclase. Je me souviens encore de nos premiers contacts chaleureux et de notre désir immédiat de collaborer. Nous venions de découvrir le système dopaminergique mésocortical et il nous paraissait indispensable de collaborer avec d'autres équipes pour étudier ses propriétés fonctionnelles. Les compétences de Joël ne pouvaient qu'enrichir notre démarche et nous étions heureux de l'aider à faire plus ample connaissance avec la neuropharmacologie. Une nouvelle aventure commençait, celle d'une longue et fructueuse collaboration avec notre groupe, mais aussi celle d'une profonde entente qui n'a jamais cessé. La confiance, l'estime, l'admiration, le partage de valeurs, expliquent sans aucun doute cette très longue amitié.

Reçu à l'École Normale d'Instituteurs de Mérignac puis à l'École Normale Supérieure (Ulm) et à l'agrégation de Sciences naturelles, telles sont quelques unes des brillantes étapes du cursus universitaire de Joël Bockaert avant l'obtention de son Doctorat es Sciences. Assistant puis Maître-Assistant à l'université Paris VI, Joël a exercé pendant neuf années la fonction de sous-directeur de la Chaire de Physiologie cellulaire du Collège de France (1973-1982). Il contribue ensuite avec un succès unanimement reconnu à l'une des premières opérations de décentralisation en développant rapidement une équipe dans le Centre CNRS-Inserm de pharmacologie et d'endocrinologie de Montpellier. Il entame alors sa longue et brillante carrière au CNRS et est nommé en 1997 Directeur de Recherche de classe exceptionnelle. En 2001, Joël devient Professeur d'université à Montpellier et fait bénéficier ainsi les étudiants de sa très grande culture scientifique et de ses talents d'enseignant.

Continuité, productivité, technicité, originalité des voies de recherche, qualité des résultats, diversité des thèmes et domaines abordés, impacts importants en pharmacologie, neurologie et psychiatrie, telles sont quelques unes des appréciations que suscite l'étonnant parcours de Joël Bockeaert. Ses travaux et ceux de ses collaborateurs sont régulièrement publiés dans les meilleurs journaux et très fréquemment cités (plus de 500 publications et plus de 1000 citations par an pendant ces dix dernières années). Joël est l'une des très grandes figures de la neurobiologie française et sa réputation a depuis longtemps largement franchi les frontières. Jusqu'en 1982 au Collège de France, puis à Montpellier, Joël et ses collègues et collaborateurs ont accumulé les découvertes qui ne peuvent être toutes énumérées.

Au Collège de France, ce sont les premières descriptions dans le système nerveux central des récepteurs de l'adénosine et de la sérotonine couplés positivement à l'adénylate cyclase, puis avec notre groupe, celle des récepteurs dopaminergiques du cortex préfrontal couplés à l'adénylate cyclase et de leur contrôle hétérologue par les voies noradrénergiques ascendantes. En collaborant avec H. Gershensfeld et son équipe, le rôle de la sérotonine, *via* la production d'AMP cyclique dans l'inhibition de courant  $K^+$  et des réponses électrophysiologiques dans un seul neurone, est également mis en évidence.

À Montpellier, Joël et ses collaborateurs ouvrent de nouvelles voies de recherche dans les domaines des récepteurs du glutamate, de la sérotonine et des récepteurs PACAP (pituitary adenylyl cyclase activating peptide). Ce sont tout d'abord les démonstrations majeures de l'existence des récepteurs métabotropiques du glutamate couplés à des protéines G, de leurs caractéristiques pharmacologiques, de leurs domaines fonctionnels impliqués dans la reconnaissance du glutamate et des protéines G, et de leur rôle dans le contrôle de canaux potassiques et calciques. Ces récepteurs interviennent dans la plasticité synaptique et dans diverses fonctions : vision, goût, anxiété, douleur, etc. De fructueuses collaborations avec des compagnies pharmaceutiques permettent de développer des composés ayant des propriétés anxiolytiques, anti-nociceptives, anti-addictives et anti-parkinsoniennes. Joël et ses collaborateurs démontrent également que la stimulation des

récepteurs NMDA induit la production de radicaux oxygénés impliqués dans la mort neuronale, ce qui contribue à la compréhension de différentes pathologies neuro-dégénératives. L'existence, dans le pancréas, de récepteurs du glutamate de type AMPA stimulant la sécrétion d'insuline est aussi mise en évidence. La découverte des récepteurs de la sérotonine 5-HT<sub>4</sub> a également eu un très grand retentissement. Elle est à l'origine du développement d'agents pharmacologiques efficaces dans le traitement des reflux gastro-oesophagiens, de la constipation, de la dyspepsie ou ayant des effets sur la mémoire ou la prise alimentaire. Le clonage des récepteurs PACAP impliqués dans la survie des neurones et leur différenciation est aussi l'une des contributions importantes du laboratoire de Joël Bockaert. Ces récepteurs existent sous plusieurs formes générées par épissage alternatif au niveau de la troisième boucle intracellulaire qui, selon les cas, sont couplées à l'adénylate cyclase, la phospholipase C ou aux deux enzymes contribuant ainsi au processus de "transduction combinatoire".

L'un des autres mérites de Joël est sa capacité de mettre en œuvre de nouvelles stratégies de recherche et d'obtenir rapidement des résultats originaux qui amplifient les potentialités de son laboratoire et stimulent les recherches des autres équipes. L'analyse du rôle des protéines G dans la transduction des récepteurs couplés à ces protéines et, notamment, dans le contrôle de l'activité des canaux calciques en fournit un exemple. Le développement plus récent d'un programme ambitieux de génomique fonctionnelle visant à identifier les réseaux protéiques intracellulaires associés aux récepteurs couplés aux protéines G et de caractériser leurs fonctions physiologiques illustre également la pertinence et l'envergure de ces stratégies.

Joël Bockaert n'est pas seulement un excellent enseignant et un chercheur original, rigoureux et talentueux, c'est aussi un maître charismatique et incontesté qui a formé de nombreux chercheurs et toujours aidé ses élèves et collaborateurs à développer leur personnalité. J'espère qu'ils ne me tiendront pas rigueur de ne pas les citer. Mettant ses diverses compétences et sa large culture scientifique au service de la communauté, Joël a participé à des comités de lecture et contribué à l'édition de grands journaux de pharmacologie ou de neurosciences. Il est aussi un

organisateur efficace et un responsable scientifique courageux, écouté et d'une grande perspicacité, sachant prendre des initiatives pour défendre notre collectivité et favoriser son développement. Ses différentes fonctions et responsabilités administratives en sont le témoignage. Depuis son installation à Montpellier, il a été non seulement le Directeur du Centre CNRS-Inserm de Pharmacologie-Endocrinologie, mais aussi au fil des années, de plusieurs formations CNRS, d'un Institut fédératif de Recherche, de la Génopole Languedoc-Roussillon, puis de l'Institut de Génomique Fonctionnelle qui, grâce à sa ténacité et ses talents de négociateur, bénéficie d'un nouveau et magnifique bâtiment. La liste de ses responsabilités nationales est aussi éloquent. Joël a été membre élu ou nommé de plusieurs conseils, ATP, comités (dont le Comité National du CNRS) et du Comité Scientifique de la Fondation pour la Recherche Médicale, et a présidé plusieurs instances : commission spécialisée de l'Inserm, section du Comité National de la recherche scientifique, Conseil Scientifique du programme IFR du Ministère de l'Éducation Nationale, de la Recherche et de la Technologie, deux ANR, sans oublier la Présidence de la Société de Neurosciences.

Joël Bockeaert est Membre de l'Académie des Sciences et de sociétés savantes, professeur honoraire de l'université des Sciences et Techniques de Huazhong (Chine), Docteur Honoris Causa de l'Université libre de Bruxelles, Chevalier de la légion d'honneur et titulaire de nombreux prix dont le Prix Lilly (1995) et le Grand Prix de l'Académie des Sciences (Charles-Leopold Mayer, 2001).

On ne peut faire l'éloge de Joël Bockeaert sans insister sur son esprit d'ouverture et ses qualités humaines : modestie, générosité, attention pour ses collaborateurs et collègues. C'est aussi pour moi ce qui caractérise une grande personnalité scientifique sachant, comme Alfred Fessard, transmettre non seulement des connaissances, mais des valeurs qui restent toujours présentes à votre esprit. Ceci explique, sans aucun doute, la reconnaissance sans cesse évoquée de toutes les personnes qui ont eu la chance et le plaisir de travailler avec lui et le respect et l'affection que nous lui portons.

**Jacques Glowinski** (Paris)





**SOCIÉTÉ DES NEUROSCIENCES**

Université Bordeaux Segalen · Case 67

146, rue Léo-Saignat

33077 Bordeaux Cedex · France

Tél. : +33 (0)5 57 57 37 40

Fax : +33 (0)5 57 57 37 50

[info@societe-neurosciences.fr](mailto:info@societe-neurosciences.fr)

[www.neurosciences.asso.fr](http://www.neurosciences.asso.fr)

[www.semaineducerveau.fr](http://www.semaineducerveau.fr)