

la lettre n° 12 / été 2004
de l'Académie des sciences



Le Cerveau

Sommaire

Éditorial

Incertitudes
Édouard Brézin
page 2

Dossier

État et enjeux des neurosciences
Henri Korn
page 3

Cerveau, Humeurs et Émotions
Jean-Didier Vincent
page 8

Une seule solution,
l'individuation.
Pour en finir avec les maladies
neurodégénératives
Alain Prochiantz
page 10

Les épilepsies
Robert Naquet
page 12

Mesures et simulations
de l'activité du cerveau
Entretien avec Barry Horwitz
Par Paul Caro
page 14

Histoire de la neurobiologie
de la locomotion : des réflexes
aux réseaux neuronaux
François Clarac
page 16

Questions d'actualité

Le Renouveau
de la Paléogéographie
Hélène Paquet
page 17

La vie de l'académie

Nanosciences
Nanotechnologies
Philippe Nozières
page 18

La vie des séances

Un demi-siècle dans le traitement
chirurgical des scolioses
Yves Cotrel
page 20

Des bactéries... à l'Académie
Pascale Cossart
page 20

Editorial

L'Académie des sciences s'inquiète à juste titre depuis longtemps de diverses menaces qui pèsent sur l'avenir de notre recherche. Il y a à cela des causes multiples. Beaucoup de jeunes doués et attirés par les sciences s'en détournent avant même de s'engager dans une thèse parce que les carrières sont médiocres. Les offres des institutions étrangères à bien des chercheurs confirmés, encore jeunes et au sommet de leur créativité, sont tellement attrayantes en termes de moyens de recherche et de rémunération que nous voyons sans cesse des départs qui nous navrent. Les budgets donnés à notre recherche, malgré les intentions gouvernementales

affichées depuis la réunion des chefs d'État des Quinze à Lisbonne en 2000, ne cessent de se dégrader en comparaison des grands pays développés. Enfin un déficit croissant d'acceptabilité sociale de la science est générateur de réactions sombres et néfastes de rejet, très précisément dans les domaines qui exigent des études et des recherches complémentaires. Ce sont ces diverses préoccupations, amplifiées par les pesanteurs de notre système de recherche partagé entre les établissements d'enseignement supérieur et les organismes, qui avaient conduit le groupe de travail



par Édouard Brézin

Vice-président de l'Académie des sciences, professeur à l'Université Pierre et Marie Curie et à l'École polytechnique.

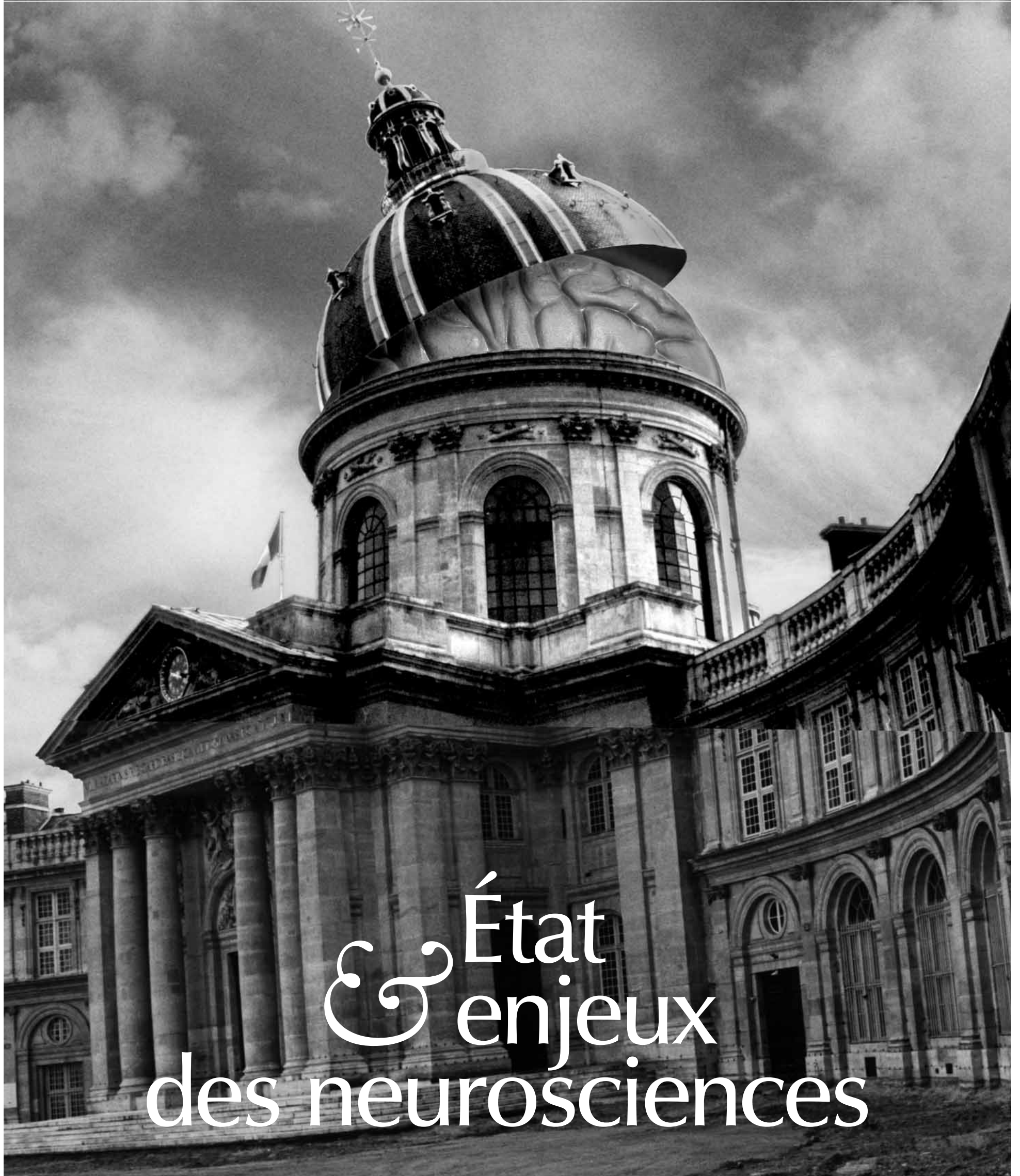
présidé par notre confrère Jean-François Bach, à se pencher sur ces questions depuis près d'un an et à proposer, après de multiples révisions, un texte amendé et finalement adopté par l'Académie le 6 avril dernier. Il nous semble à tous indispensable que des mesures soient prises très vite pour que nos bons chercheurs, et fort heureusement nous avons des disciplines où notre recherche est brillante, puissent redonner de l'allant à nos laboratoires et attirer les meilleurs du monde entier.

Au moment où j'écris ces lignes, nous sommes en pleine incertitude sur l'avenir puisqu'un processus est engagé, qui doit beaucoup à l'Académie, car elle est à l'origine de la formation du Comité d'initiative et de proposition pour la recherche française dans lequel, en liaison avec les fondateurs de « Sauvons la Recherche », travaillent activement plusieurs membres de notre compagnie. Le premier point d'incertitude concerne le financement. Le calendrier inversé dans lequel nous devons nous inscrire, puisque la loi de finances 2005 va pré-

céder la loi de programmation et d'orientation de la recherche, dont 2005 serait néanmoins la première année d'exécution, nous conduit à commencer à nous pencher sur le budget 2005 avant d'être à même de faire des propositions visant à améliorer l'organisation de notre système. Le Premier Ministre avait annoncé en mars dernier un budget de la recherche accru d'un milliard par an pendant trois ans, et nous espérons vivement que cet engagement se traduira par des mesures nouvelles qui seules permettront d'évoluer dans la bonne direction. Les grands acteurs de la recherche du monde, dans lesquels la Chine et l'Inde s'insèrent désormais avec une vitalité impressionnante, interviennent avec un volontarisme que l'Union Européenne, et singulièrement la France, devraient examiner de près. C'est ainsi que le Canada vient d'injecter 13 milliards de dollars additionnels et 2000 chaires nationales de recherche dans son dispositif. Il est clair que si 2005 ne comportait pas un volet significatif de mesures nouvelles pour notre recherche, il deviendrait difficile d'engager un processus de réformes ambitieux. Dans cette phase de réflexion ouverte depuis plusieurs mois, beaucoup d'interrogations subsistent. De nombreuses voix s'élèvent pour demander plus d'au-

tonomie et de responsabilité pour les universités. Or la situation est très contrastée entre les divers établissements universitaires. L'Académie s'est prononcée pour un corps unique réunissant à terme chercheurs et universitaires. Le recrutement initial dévolu, dans ce schéma, aux universités, en réservant de nombreux postes au sein des organismes de recherche pour des périodes de détachement, s'il est tout à fait concevable dans des établissements qui ont une brillante tradition de recherche, n'est certainement pas généralisable à l'heure présente. Donner le dernier mot à une commission nationale irait à l'encontre de l'autonomie des universités et les garderait dans un état d'éternels assistés. Il faut donc sans doute des mécanismes de qualification progressive des établissements universitaires. Beaucoup s'accordent à penser que les enseignants-chercheurs doivent être évalués, en prenant en compte l'ensemble des tâches qui leur sont dévolues. Cela paraît nécessaire si l'on veut qu'à terme le nombre de postes d'enseignants-chercheurs dans un établis-

sement donné ne soit pas le résultat d'une norme définie mécaniquement par un taux d'encadrement, car cette pratique s'oppose de manière très directe à la mission de recherche. Il est clair que les services d'enseignement, pour tous ceux qui ont une activité de recherche reconnue, sont déraisonnables. En particulier les Maîtres de conférences nouvellement nommés, ayant des cours nouveaux à assumer, une recherche à mettre en place, doivent être absolument protégés et il faut impérativement qu'ils ne soient chargés que d'un demi-service pendant trois ans environ, et qu'ils disposent de crédits d'installation, en tout cas chaque fois qu'ils appartiennent à une unité de recherche labellisée. Enfin on parle beaucoup des échanges entre universités et organismes de recherche, d'évaluation de la recherche universitaire, mais il n'y a guère de propositions concernant les 140 écoles d'ingénieurs. Le problème est pourtant essentiel, puisqu'elles recueillent une grande fraction des bons étudiants en sciences ; cela leur confère une responsabilité tout à fait centrale. Certes ces questions ne sont pas nouvelles, mais la crise ouverte au début de 2004 permettra peut-être enfin de commencer à apporter des réponses ■



État & enjeux des neurosciences



Par **Henri Korn**¹

¹ Membre de l'Académie des sciences, professeur honoraire à l'Institut Pasteur.

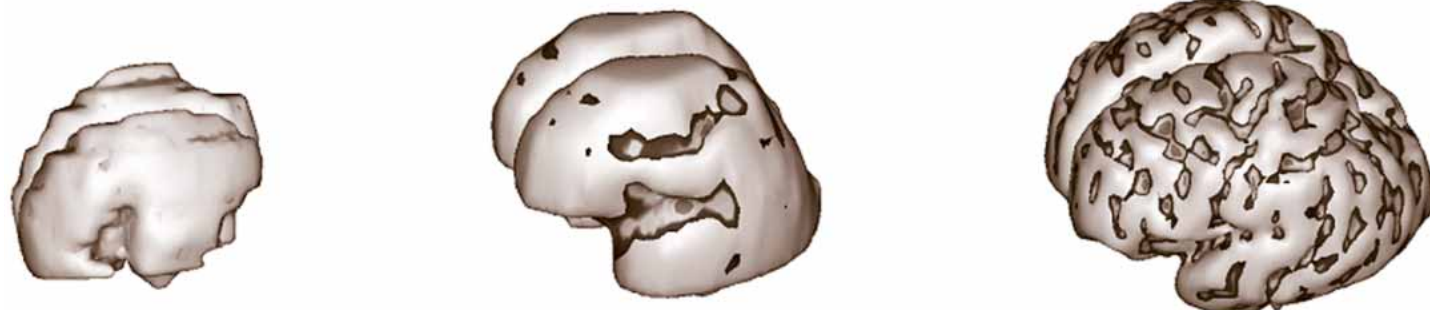
La science est confrontée à de nombreux défis dont le plus difficile, mais aussi le plus exaltant est sans doute, pour les années à venir, d'élucider comment fonctionne notre cerveau et quelles sont les bases biologiques de la conscience et des processus cognitifs par lesquels il nous est donné d'agir, de prévoir, d'apprendre et de communiquer avec autrui.

Enjeux des neurosciences

Dans un rapport sur les « neurosciences et maladies du système nerveux ² » destiné au Ministre de la Recherche, mais désormais accessible au public, l'Académie des sciences insistait déjà, en novembre dernier sur deux points essentiels.

² Rapport RST n° 16, Éditions Tec & Doc, 14, rue de Provigny 94 236 Cachan Cedex, [http : www.Lavoisier.fr](http://www.Lavoisier.fr)

D'abord que les progrès des neurosciences conditionnent ceux de la neurologie et de la psychiatrie. Notre compréhension des causes et des mécanismes normaux et pathologiques a ouvert des perspectives encore inconcevables pour qui étudiait la médecine il y a encore moins de trente ans. On a peine à imaginer aujourd'hui que, depuis le XIX^{ème} siècle, la neurologie reposait presque entièrement sur le seul examen clinique



Reconstruction 3D d'images IRM de cerveaux de fœtus *in utero* de 24, 27 et 32 semaines de grossesse. Ce type d'images permet éventuellement, en clinique, de déceler une anomalie du développement cérébral. Il permet aussi de mieux comprendre comment le cerveau se développe et se forme dans l'espace. (courtoisie J.F. Mangin, A. Cachia, D. Le Bihan, UNAF/SHFJ/CEA, Orsay).

complété, à chaque fois que possible, par l'examen anatomique *post mortem* des lésions en cause, qui en confirmait ou en infirmait le bien fondé.

Nombre d'industries pharmaceutiques ou concernant l'instrumentation (imagerie, fabrication de prothèses, robotique, sciences de l'information) bénéficient de ce fantastique bon en avant. Mais la quantité des données déjà obtenues, jointe à la complexité du système nerveux depuis le neurone et ses synapses jusqu'aux assemblées de cellules et des zones du cortex cérébral, ainsi que son organisation à la fois hiérarchique et parallèle, posent des problèmes complexes pour la mise en cohérence d'un savoir aussi éclaté. D'où le recours à une discipline nouvelle appelée neuroinformatique, qui fait appel à la modélisation, à des grandes banques de données, aux mathématiques appliquées et à des concepts dérivés de la physique.

Des recommandations précises avaient été proposées. Elles plaident pour l'enseignement, de la médecine, l'abolition des barrières qui séparent entre elles la clinique et les sciences fondamentales. Les disciplines concernées vont des Sciences du Vivant jusqu'à celles de l'ingénieur et aux sciences humaines. Ce décloisonnement est essentiel pour que la France puisse rattraper le retard qu'elle a acquis en physiologie intégrative ainsi que dans les neurosciences cognitives et computationnelles.

État des neurosciences : un colloque prometteur

A la suite de ce rapport, un colloque international organisé par l'Académie des sciences et avec le concours de l'Académie de médecine s'est tenu à Paris les 10-11 et 12 mai derniers sur le thème « Nouvelles approches en neuro-

sciences et maladies du système nerveux central ». Les interventions des meilleurs spécialistes ont illustré les spectaculaires avancées obtenues en neurologie et en psychiatrie grâce en particulier à deux modes d'exploration fondamentaux devenus incontournables. Le premier est **l'imagerie cérébrale non invasive**, utilisée chez l'homme et le primate pour l'étude des processus cognitifs, ainsi que chez le petit animal dans le cadre du post génome et de la thérapie génique. Le second est **la génétique moléculaire**.

Equipements lourds d'exploration du cerveau

Les neurosciences s'appuient aujourd'hui et ce au même titre que la physique, à des équipements lourds et semi-lourds qui requièrent des compétences multidisciplinaires en informatique, en traitement du signal et bien sûr en neurosciences.

La caméra à positons ou TEP détecte la présence de traceurs radioactifs émetteurs de positons. Ces traceurs à vie courte, 2 minutes à 2 heures sont injectés aux patients (ou aux petits animaux) et requièrent la proximité d'un cyclotron et d'un équipement de radiochimie pour en effectuer la synthèse et le marquage. Des procédures standard automatisées permettent de produire les radioligands de base (H_2O^{15} pour les études de débit sanguin cérébral, fluorodéoxyglucose pour le métabolisme). Les caméras modernes ont une résolution spatiale de quelques millimètres, meilleure que la scintigraphie monophotonique classique, une résolution temporelle de une à quelques minutes.

L'imagerie par résonance magnétique ou IRM fait appel aux propriétés magnétiques des noyaux d'hydrogène des molécules d'eau naturelles de l'organisme.

Ces propriétés peuvent être modulées par la circulation des globules rouges dans les capillaires, du fait de la présence d'un atome de fer dans la molécule d'hémoglobine. L'IRM nécessite un aimant à très haut champ magnétique sensible à de très faibles aimantations des tissus. Les systèmes installés dans certains hôpitaux et fonctionnant à 1,5 Tesla (T) peuvent être utilisés avec succès pour nombre de recherches chez l'homme.

La résolution spatiale peut atteindre ici le millimètre et la résolution temporelle la seconde.

L'IRM fonctionnelle du cerveau peut être pratiquée à ≥ 7 T et plus chez le rat anesthésié et chez le singe afin de visualiser jusqu'à l'activation de colonnes corticales individuelles.

L'imagerie Résonance Magnétique Nucleaire ou RMN permet d'aborder les organes profonds en trois dimensions, chez l'animal vivant et de suivre le devenir des toutes premières cellules embryonnaires au cours du développement et chez l'embryon de souris, dès le stade morula, avec une résolution de 10 microns en 3 D. Elle complète la microscopie optique mise au point pour visualiser des protéines fluorescentes telle la Green Fluorescent Protein (GFP) avec des résolutions spatiales inférieures au micron. Des efforts importants ont été entrepris pour obtenir des agents de contraste paramagnétiques dont l'emploi raccourcit le temps d'acquisition du signal. Il est possible de suivre ainsi, *in vivo*, des phénomènes très différents : anomalies de structure après mutation d'un gène dans une région donnée, établissement de la mémoire lors d'un apprentissage ou encore évolution de modèles expérimentaux de certaines démences (Alzheimer) et d'affections motrices (Parkinson).

La magnétoencéphalographie (MEG) met en évidence les variations de champ magnétique produites par des neurones du cortex cérébral. Ces variations sont enregistrées par des capteurs refroidis dans l'hélium liquide (SQUID), disposés autour d'un casque qui recouvre le scalp. Sa résolution temporelle atteint la milliseconde, et la localisation des signaux peut être très précise (millimétrique), mais elle dépend d'hypothèses *a priori*.

Encore de l'imagerie

Des outils semi-lourds et légers sont également disponibles : **la tomographie par émission monophotonique** produit des images fonctionnelles utilisées principalement pour l'exploration des pathologies neuropsychiatriques, et pour des expériences de stimulation neurosensorielle, ou des explorations cognitives.

L'imagerie ultrasonore à haute résolution. Simple et peu coûteuse, elle peut être utilisée respectivement chez l'homme ou l'animal avec des transducteurs excités à des fréquences de 50-80 à quelques MHz.

Enfin **les outils d'imageries optiques** notamment cérébrales chez le rat à crâne ouvert sont basés, soit sur l'injection d'un colorant, soit sur la mesure directe du changement d'oxydation de l'hémoglobine dans les capillaires à la suite de stimulations, sensorielles par exemple.

Lors du Colloque des 10-12 mai (cf. supra), plusieurs intervenants ont souligné l'importance de l'imagerie. Ainsi selon B. Horwitz³, l'association, sous forme de modèles informatiques, des données de la fMRI et du PET avec les enregistrements électriques par électroencéphalographie (EEG) ou MEG, permet de prévoir très précisément « comment » et « où » des régions corticales diverses, mais interconnectées, seront activées par tel ou tel stimulus visuel ou auditif.

Lors d'expériences effectuées avec un degré de résolution inégalée, K. Logothetis⁴ a montré d'abord que les images obtenues par imagerie fonctionnelle (fMRI) à l'aide d'aimants implantés chez le singe ont une résolution permettant de visualiser 600 à 800 neurones et de suivre les marqueurs à travers deux relais synaptiques, par exemple du striatum au thalamus et de là, au cortex. Plus encore et en association avec divers enregistrements électrophysiologiques, il est apparu que le signal fMRI peut être corrélé avec l'activation des voies afférentes, alors que les potentiels d'action sont en relation avec les signaux « de sortie » des cellules activées. Cette stratégie ouvre des voies nouvelles pour l'étude non invasive des grandes fonctions intégrées.

Un progrès majeur a été introduit par D. Le Bihan⁵, celui de l'IRM par diffusion : lors de leurs déplacements aléatoires, les molécules d'eau « explorent » en détail la structure des tissus. Les cartographies réalisées par imagerie des

³ NIH, Washington DC

⁴ Max Planck Institute, Tübingen

⁵ CEA, Orsay

« tenseurs » de diffusion, dans diverses régions cérébrales et la dynamique de leurs liaisons fonctionnelles constituent une véritable « imagerie mentale » qui permet de « voir le cerveau penser » ou lire, y compris de façon subliminale. Des explorations sont possibles lors du développement du bébé dès l'âge de 2 mois, voire chez l'embryon humain.

Comme il se doit, des réserves ont été formulées. Selon D. Brooks ⁶, l'imagerie peut être normale au début d'une maladie de Parkinson, ou ne pas détecter son évolution favorable sous L. Dopa.

Par ailleurs, on peut remarquer que dans le feu de la compétition internationale, les spécialistes ne tiennent pas toujours compte des remarquables connaissances sur les fonctions cérébrales qu'avaient déjà acquis les neurologues dès la fin du XIX^{ème} siècle ⁷.

Génétique et neurosciences: les stratégies

Les difficiles étapes de la quête des gènes de maladies neurologiques sont exposées en détail aux chapitres 17 et 18 du rapport RST de l'Académie des sciences déjà cité ⁸. Cette méthode comporte deux étapes.

La première est la collecte du matériel provenant des patients et de leurs familles. Dans le cas des affections monogéniques, l'identification du gène atteint repose sur celle du chromosome incriminé. S'il s'agit de maladies multifactorielles (cas le plus fréquent), il convient de mettre en lumière les facteurs de susceptibilité génétique. Le problème est alors de déterminer la concordance entre génotype et phénotype, ce qui peut être très difficile et qui impose de recourir à des méthodes d'analyses de liaisons paramétriques ou non, dont la puissance est faible. La constitution de cohortes impose des critères cliniques et méthodologiques stricts et la conservation du matériel biologique, dans les banques d'ADN et de lymphocytes adaptées.

La rareté des maladies orphelines (fréquences < à 1/2000) pose des problèmes encore plus ardu.

La seconde étape est la localisation des gènes responsables de la maladie. Réalisée à l'aide de marqueurs de l'ADN, elle est relativement aisée s'il s'agit d'affections monogéniques. L'identification de la région chromosomique concernée permet, avec la carte du génome humain, de connaître le ou les gène(s) situé(s) dans un intervalle candidat grâce à des outils tels que les séquenceurs d'ADN. Mais la taille des cohortes nécessaires à l'identification de facteurs de

susceptibilité génétique dans des maladies communes, justifie une infrastructure dédiée (Centre national de génotypage).

En effet, pour les affections multifactorielles, la reconnaissance des gènes de susceptibilité reste délicate car chaque facteur de susceptibilité est un variant retrouvé aussi bien chez des témoins sains que chez les patients, d'où la nécessité de tests statistiques puissants. Si la fonction du ou des gène(s) impliqué(s) n'est pas connue, il convient d'étudier son expression et le rôle de sa protéine en faisant appel à des modèles animaux (drosophile, poisson zébré, souris...), qui sont également indispensables pour la mise au point de cibles thérapeutiques.

Génétique et maladies neurologiques

La connaissance des bases génétiques des affections neurologiques permet, comme pour d'autres affections, d'en faire évoluer la nosologie, d'en faire le diagnostic préclinique et d'envisager des mesures thérapeutiques et/ou préventives. Tel est le cas de certaines affections neurodégénératives considérées en détail dans les chapitres 16 et 17 du rapport RST précité, rédigés respectivement par B. Fontaine, A. Brice et leurs collaborateurs ⁹ et discutées à nouveau lors du Colloque.

Mortelle à longue échéance, l'ataxie de Friedreich, en est le prototype. Elle touche à la fois les voies cérébelleuses, pyramidales et celles de la sensibilité. La mutation habituelle du gène responsable (expansion d'une répétition d'un tri nucléotide GAA dans le premier intron du gène) entraîne une diminution marquée de la production de la protéine correspondante appelée frataxine. Son inactivation provoque chez la levure une accumulation de fer dans les mitochondries et un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire responsable de la production de l'énergie cellulaire. Ces résultats suggèrent qu'un stress oxydant dans la mitochondrie est à l'origine de la maladie. Le fait que l'idébenone protège les mitochondries de ce stress conduit à une approche thérapeutique nouvelle de cette ataxie.

Un concept nouveau, celui de maladies par expansion de polyglutamine, concerne des maladies neurodégénératives qui n'avaient apparemment rien de commun et qui sont 1) la maladie de Huntington, 2) les ataxies cérébelleuses (manque de coordination des mouvements) et l'amyotrophie d'origine spino-bulbaire. Toutes sont fatales. Elles relèvent d'une mutation qui consiste en au moins trente à quarante répétitions d'un motif de trois nucléotides CAG, qui compose le codon pour l'acide aminé glutamine. D'où la synthèse d'une protéine dont les longues séquences s'accumulent sous forme d'inclusions dans le noyau des neurones. Comme l'écrit A. Brice, le développement de thérapeutiques appropriées pourrait donc faire ici « d'une pierre neuf coups ». La plus connue des démences dégénératives est la maladie d'Alzheimer. Un gène a d'abord été identifié, celui de l'apolipoprotéine E (APOE). Il en existe plusieurs formes déterminées par des polymorphismes (variations de séquences). Ses trois principaux allèles, définissent six génotypes différents. Impliqué dans le transport du cholestérol, il est transmis de façon semi-dominante. Les données récentes indiquent qu'il interagit avec la voie « amyloïde » dont le peptide final s'accumule dans le cerveau pour former les plaques séniles responsables de la dégénérescence d'abord silencieuse, des neurones corticaux.

Trois autres gènes seraient associés au risque de la maladie, ceux des présénilines 1 et 2 et celui du précurseur du peptide amyloïde. Leurs mutations causeraient l'accumulation de la protéine tau sur les neurofibrilles des neurones dans plusieurs formes de démences,

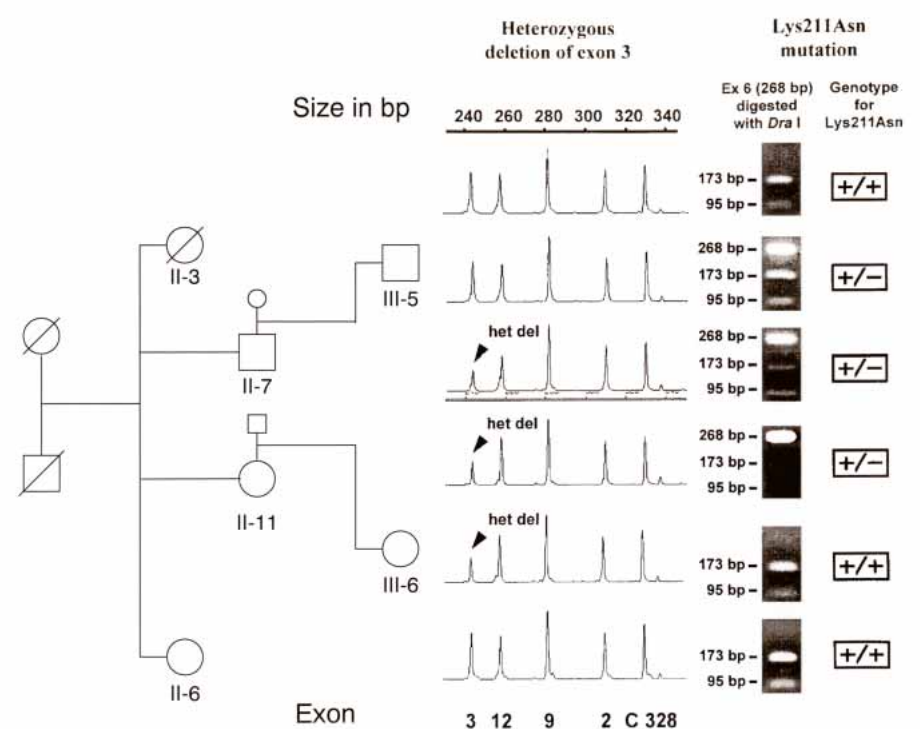
selon P. Saint-George-Hyslop ¹⁰. D'après E. Baulieu et al ¹¹ des stéroïdes, synthétisés dans le système nerveux, pourraient contrecarrer la dépolymérisation des neurofibrilles et réduire les anomalies fonctionnelles des modèles murins de cette affection.

Une des affections neurodégénératives les plus fréquentes est la maladie de Parkinson. Le neurotransmetteur atteint est la dopamine. La question centrale de la dégénérescence préférentielle de neurones situés dans la *substantia nigra*. Des mutations de la synucléine α sont responsables de formes monogéniques rares de cette affection, leur transmission est autosomique dominante. L' α -synucléine est une protéine majeure des corps de Lewy (inclusions cytoplasmiques) qui sont les marqueurs cellulaires de la maladie. La même protéine peut être produite par mutation dans d'autres cas de cette affection. Des mutations d'un autre gène, codant pour la parkine, sont impliqués dans 50 % des cas familiaux et 15 % des formes isolées du Parkinson. Or, la parkine possède une activité enzymatique qui s'exerce sur différents substrats dont l'un est une forme particulière d' α -synucléine. Ces observations établissent un lien entre deux formes génétiques de la maladie de Parkinson d'une part, et sa forme habituelle qui implique probablement les mêmes voies métaboliques, mais par des mécanismes qui restent à préciser. Il est important cependant de préciser ici que ni la maladie d'Alzheimer ni celle de Parkinson ne sont pour autant des affections génétiques, et que seul un faible % d'entre elles sont considérées ici (A. Brice).

Pour plus de précision voir sur le site de l'Académie des sciences : www.academie-sciences.fr

Compound heterozygosity for Parkin gene mutations

La figure est extraite de l'article intitulé "Clinical and pathologic abnormalities in a family with parkinsonism and parkin gene mutations" par Van de Warrenburg et al, *Neurology*, 56 (4) : 555-557, 2001.



⁶ Imperial College, Londres

⁷ Voir J. de Ajuriaguerra et H. Hécaen

Le cortex cérébral : étude neuro-psycho-pathologique, Masson, 1949.

⁸ Chapitre 17 « Intérêt de l'approche génétique des pathologies, du gène à la fonction et à la thérapeutique », et chapitre 18 « Susceptibilité génétique et affections psychiatriques »

⁹ Hôpital de la Pitié -Salpêtrière, Paris

¹⁰ Université de Toronto

¹¹ INSERM U 488



La génétique a permis de lever le voile sur l'origine des surdités chez l'homme, comme l'a démontré C. Petit¹². Ces affections peuvent être syndromiques et accompagnées d'autres signes cliniques, ou être au contraire isolées. Les premières sont le plus souvent d'origine génétique, elles correspondent à des anomalies de développement de l'oreille (150 gènes connus). Les formes isolées précoces du second groupe sont monogéniques, il s'agit de surdités héréditaires, neurosensorielles ou de perception. Les cas sporadiques sont transmis sur le mode autosomique récessif. L'analyse des phénotypes résultant de l'inactivation de ces gènes chez le poisson zébré ou la souris a permis d'incriminer plusieurs composants des touffes ciliaires. Il s'agit d'isoformes de la myosine, de cadhérine et protocadhérines et d'une protéine à domaines PDZ (hormone). Cinq protéines défectueuses ont été identifiées dans cinq cas d'un syndrome de Usher, qui associe surdité et cécité.

Des recherches d'une précision extrême sont également possibles en biophysique comme en ultrastructure comme l'a exposé J. Hudspeth¹³ lors d'une présentation éblouissante sur les mécanismes de l'audition au niveau des récepteurs sensoriels de l'oreille interne, sur la transduction mécano-électrique et l'amplification non linéaire de l'information par les touffes ciliaires. Celles-ci sont sensibles à des déplacements de ± 1 nm

et leur mobilité qui met en jeu l'ouverture rapide de canaux transducteurs calcium peut suivre des fréquences d'oscillation de l'ordre du kilohertz.

Malgré leur gravité, des rétinopathies pigmentaires qui conduisent à la cécité et dont la transmission est autosomale dominante ou récessive, liée au chromosome X, attirait peu l'attention il y a encore dix ans. Comme l'a rappelé J. Sahel¹⁴ dans une présentation exemplaire des stratégies employées, 140 loci sont désormais connus, dont une moitié est caractérisée : 90 % des mutations s'expriment dans les bâtonnets de la rétine, dont, ils induisent l'apoptose. Mais c'est la perte secondaire des cônes qui conduit à la cécité. Or la transplantation expérimentale de bâtonnets peut conduire à la survie des cônes et sauver la vision, par diffusion de facteurs de survie spécifiques. Ceux-ci ont été caractérisés par expression sur puces à ADN, par protéomique et surtout par clonage par expression du produit d'un nouveau

¹² Institut Pasteur, Paris

¹³ Rockefeller University, New-York

¹⁴ INSERM U 592, Hôpital des Quinze-Vingts

¹⁵ Université Louis Pasteur, Strasbourg

¹⁶ cf. le chapitre 18 du rapport précité, intitulé

« Susceptibilité génétique et affections psychiatriques »

¹⁷ Institut Pasteur, Paris

¹⁸ Hôpital Albert Chenevier, Créteil

gène, tel le Rod-derived Cône Viability Factor, qui est sécrété par les bâtonnets. Dès lors il est possible d'envisager chez l'homme une protection indirecte des cônes par des facteurs neurotrophiques. Une avancée majeure, due pour une large part aux travaux de J.-L. Mandel et ses collaborateurs¹⁵ a été la découverte de l'extension instable d'une répétition du trinucleotide CGG. Selon son point d'impact, elle peut conduire à une maladie de Huntington ou une maladie des polyglutamines, à une myotonie dystrophique, à une ataxie de Friedreich ou encore à un syndrome de retard mental avec X fragile.

Ce dernier est le plus souvent lié à une répétition CGG dans le gène FMR1 du chromosome X. On en distingue 2 types. La mutation complète comporte plus de 230 CGG ; elle est associée à une méthylation anormale de l'ADN adjacent qui abolit l'expression du gène et entraîne une absence de la protéine correspondante, la FMRP. On observe alors un retard du langage, un comportement autistique et une hypersensitivité. Les prémutations sont des expansions plus modérées (60 à 200 CGG), non méthylées ; elles comportent un risque non négligeable de transition en mutation complète, par transmission maternelle. Le rôle de la FRMP, dont on sait qu'elle interagit de préférence avec les ARNm^s contenant une structure purine-G-quaternaire, n'est pas encore connu. Des études chez la souris et la drosophile ont

montré que les protéines correspondantes interagissent avec une voie qui contrôle l'actine du microscopie et qui est importante pour la maturation des neurones. De fait le syndrome est associé à des altérations des dendrites des synapses des neurones corticaux, et de leur plasticité.

Du fait d'une fréquence élevée dans certaines familles, une composante génétique a été soupçonnée dans de nombreuses maladies psychiatriques, maladie maniaco-dépressive, autisme, schizophrénie. Mais les recherches ont débouché sur des résultats difficiles à interpréter et la controverse reste forte quant à la part « épigénétique » qui contribue à la maturation du cerveau. Il est probable que plusieurs gènes interagissent dans ces maladies¹⁶ (T. Bourgeron¹⁷ et M. Leboyer¹⁸). Au cours du Colloque, un contrôle génétique de l'anxiété et des états proches du stress a été évoqué par W. Wurst¹⁹, qui a démontré la participation à ce contrôle des récepteurs à la cortico releasing hormone de la région limbique.

Bases neurales des comportements

La première identification d'un récepteur à un neuromédiateur, le récepteur nicotinique (nAChR) et la description de ses propriétés fonctionnelles ont ouvert des champs nouveaux aux neurosciences. Mais nul ne pouvait imaginer alors

qu'il serait possible pour autant d'établir un pont entre les domaines moléculaire et cognitif. C'est ce qu'a précisé l'auteur de cette découverte, J.-P. Changeux²⁰. Au moins dix unités ($a_2 - \alpha_{10}, b_2 - b_4$) de nAChR ont été identifiés dans le cerveau des mammifères ou elles forment une variété de pentamères dont chacun se comporte comme un canal ionique et une protéine allostérique. Selon leur composition et leur localisation, ces sous-unités interviennent dans des comportements aussi variés que différentes formes d'apprentissage, de discrimination olfactive ou d'addiction. De plus la nicotine accroît l'éveil et l'attention, modifie le sommeil paradoxal et les souris K_0 ont une locomotion modifiée. L'ensemble des données obtenues et celles de modèles soulignent l'intervention de nAChR dans les processus cognitifs qui mobilisent le cortex frontal.

De même H. Möhler²¹ a insisté sur le rôle des circuits inhibiteurs GABAergiques dans le contrôle des émotions et de la cognition. Ainsi les récepteurs α_2 et α_5 modulent les circuits impliqués respectivement dans l'anxiété et la mémoire spatiale. Selon N. Volkow²² la diminution d'un autre transmetteur, la dopamine, dans le cortex orbito-frontal et dans le cortex cingulaire intervient dans toutes les formes d'addiction. Une diminution de l'oxygénation du cortex temporal a été observée, au repos chez les enfants autistes, grâce à l'imagerie. M. Zilbovicius²³ met ainsi en défaut la croyance selon laquelle cette maladie surviendrait sans atteinte physique du cerveau. Or on sait que l'aire supratemporale est dévolue à la reconnaissance de la voix de l'autre et aux interactions sociales. La région concernée est connectée au cortex associatif multimodal fronto-pariétal, au système limbique et au cortex auditif ce qui expliquerait respectivement les troubles cognitifs, émotionnels et auditifs de l'autisme. Enfin sur un plan clinique, C. Frith²⁴ distingue les hallucinations (fausses perceptions) et les illusions (fausses convictions). Ces dernières sont associées, chez les schizophrènes, à un manque d'activation du cortex pariétal par les signaux issus du cortex frontal.

Des thérapies nouvelles

Outre la douleur qu'elles infligent, les maladies neurologiques représentent un coût pour les familles et la société qui

s'accroît à mesure que se prolonge l'espérance de vie. Il y a donc urgence à développer des thérapies nouvelles et efficaces. On trouvera là encore des informations récentes dans le rapport déjà mentionné de l'Académie des sciences²⁵. Le colloque des 10-12 mai a été l'occasion de quelques précisions. La méthode réversible de stimulation à haute fréquence (HF) des noyaux subthalamiques (STN), proposée par A. Benabid et ses collaborateurs en 1987 pour le traitement du tremblement parkinsonien sévère et du tremblement essentiel ne cesse de confirmer son efficacité de par le monde. Des tentatives de généraliser cette méthode à d'autres affections ne sont pas concluantes (sauf dans les cas connus de longue date, des dystonies de torsion) et son mécanisme d'action reste encore mystérieux. Son promoteur²⁶ a présenté les résultats d'expériences effectuées en particulier sur des tranches de cerveau qui suggèrent que la stimulation HF provoquerait d'une part, la mise en jeu, d'interneurones inhibiteurs GABAergiques, et d'autre part, une diminution de la synthèse de protéines, d'origine génique. Il a été suggéré par H. Korn²⁷ que le succès des stimulations profondes pourrait être en rapport avec la stabilisation et le contrôle d'activités de type chaotiques appelées « orbites périodiques instables ». On rejoindrait ici un autre domaine, celui de la mise au point de critères de prévision des crises épileptiques présentée par M. Le Van Quyen²⁸. L'EEG a révélé que certaines crises sont précédées par des oscillations à 200-500 Hz résultant probablement d'un couplage fonctionnel transitoire entre cellules pyramidales. L'analyse de ces données, à l'aide des outils mathématiques, de la dynamique non linéaire puis avec celles de la synchronisation de phase, indiquent que des variations dynamiques surviennent plusieurs minutes, avant certaines crises. L'identification de ces signes précurseurs permettrait d'envisager une thérapie type « pacemaker » afin de prévenir le déclenchement de l'orage épileptique.

Les relations entre systèmes nerveux et immunitaire ont fait l'objet d'intenses recherches au cours de la dernière décennie. Et une immunothérapie active qui utilise le Abeta 42 comme immunogène a été proposée pour la maladie d'Alzheimer par D. Schenk²⁹. L'injection du peptide amyloïde peut ralentir l'évolution de cette terrible affection dans

les modèles murins, et provoquer une « fonte » des plaques amyloïdes chez certains patients.

De plus, selon un concept que les recherches expérimentales et cliniques post mortem de H. Wekerle³⁰ renforcent encore, la présomption que la sclérose en plaques (SEP) est une affection auto-immune du système nerveux, par « attaque du soi ». Le répertoire des lymphocytes T franchirait la barrière hémato-encéphalique et envahirait le cerveau. L'encéphalite expérimentale auto-immune classique devenant ainsi un bon modèle d'étude de la SEP.

Un important effort de recherche porte aujourd'hui sur la mise en place de thérapies cellulaires contre les maladies neurodégénératives s'appuyant sur le fait que contrairement à une notion courante, le cerveau adulte n'est pas un réseau d'éléments fixés une fois pour toutes. Mais un long chemin reste à parcourir. Le père des greffes neuronales A. Björklund³¹, a utilisé des neuroblastes de cellules dopaminergiques et montré que ceux-ci deviennent fonctionnels chez l'animal à condition d'être contactés par des axones nigro-striés. Les neuroblastes dopaminergiques différenciés d'origine fœtale pourraient, selon ses données récentes améliorer les symptômes de certaines maladies de Parkinson.

Les essais de thérapie de la maladie de Huntington ne sont pas encore concluants, qu'il s'agisse d'interventions sur les mécanismes généraux de la mort des neurones ou du « remplacement » des neurones perdus. Les quelques améliorations cliniques apportées par greffes intracérébrales seraient prometteuses, selon A. C. Bachoud-Lévi³².

Les espoirs suscités par la découverte des cellules souches pour la répara-

tion du tissu nerveux, ont été développés dans le numéro 4/été 2002 de la « Lettre de l'Académie des sciences » par N. Le Douarin, à qui l'on doit les premières observations sur le devenir et les propriétés fonctionnelles des cellules multipotentes. Dans ce même registre, R. Mc Kay³³, qui a découvert l'origine de cellules souches dans l'épithélium ventriculaire, a présenté des preuves électrophysiologiques de la différenciation de cellules souches humaines en neurones dopaminergiques. Enfin G. Le Fur³⁴ a apporté des précisions nouvelles sur les récepteurs, encore mal connus, des cannabinoïdes de type I (CB_1) qui seraient impliqués dans la régulation centrale du comportement alimentaire. L'utilisation de souris « knock out » des récepteurs CB_1 a montré leur importance dans le nucléus accumbens (circuits de récompense), dans l'hypothalamus (centre de la faim) et au niveau périphérique (régulation de la masse grasseuse) et de fait, Rimobant (SR 141716) un antagoniste spécifique des récepteurs CB_1 diminuerait la prise de poids dans des modèles murins d'obésité ainsi que chez l'homme.

Conclusions

Malgré des conditions de travail difficiles, les neurobiologistes français figurent encore en très bonne place dans la compétition internationale. Nombre, d'avancées récentes, sur les maladies à prions, ou les progrès des interfaces cerveau machine n'ont pas trouvé place ici. Mais même partiel, ce tableau d'ensemble des données obtenues ces dernières années n'en illustre pas moins les voies à suivre, et celles que les pouvoirs publics se doivent de soutenir en priorité dans les années à venir ■



Cellule de Purkinje ; homme adulte. Méthode de Golgi.
 a, cylindre axe
 b, collatérale récurrente
 c, cavités destinées aux capillaires
 d, vides occupés par les cellules à corbeilles
 d'après R. Y. Cajal *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés* C.S.I.C.1972

Pour la bibliographie consulter le site de l'Académie des sciences : www.academie-sciences.fr

19 Institut de génétique du développement, Munich
 20 Institut Pasteur, Paris
 21 Université de Zurich
 22 NIH, Bethesda
 23 CEA, Orsay
 24 University College, London
 25 Voir les chapitres 20 et 21 intitulés « Recherches et enjeux en thérapie fonctionnelle du système nerveux » par E. Brouillet et coll. (CEA, Orsay), et « La neuropharmacologie » par M. Hamon (INSERM, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière)

26 INSERM, U 318, Grenoble
 27 Institut Pasteur, Paris
 28 LENA, Hôpital de la Salpêtrière
 29 Elan Pharmaceuticals, San Francisco
 30 Institut Max Planck, Martinsried
 31 Lund University, Suède
 32 Hôpital Henri Mondor, Créteil
 33 NIH, Bethesda
 34 Sanofi -Synthelabo

Cerveau, & Humeurs Émotions



par Jean-Didier Vincent ¹

La physiologie nerveuse s'est longtemps cantonnée dans l'étude des mouvements et des sensations ; les comportements apparaissant comme des réactions pures par lesquelles un organisme répond à ce qui advient dans son environnement. Depuis une vingtaine d'années, l'attention s'est davantage portée sur l'état affectif du sujet comme fondement de ses conduites et les émotions occupent une place importante dans la compréhension des troubles de l'humeur qui s'expriment dans les états dépressifs ou/et maniaques.

Les systèmes affectifs

Les phénomènes affectifs reposent sur ce que l'on désigne tantôt sous les termes psychologiques de désir ou d'aversion, tantôt sous celui, physiologique, d'"arousal". Ces systèmes sont univoques et indépendants de l'objet de désir ou d'aversion. Ils mettent en jeu les voies et les noyaux monoaminergiques centraux dont les corps cellulaires sont logés dans le tronc cérébral. L'arousal est inséparable des états affectifs sous-jacents : le plaisir et la souffrance. Les mêmes neurotransmetteurs et les mêmes structures sont impliqués. La libération de dopamine est accrue dans le noyau accumbens en réponse à des stimuli entraînant un renforcement positif. A l'opposé de ce qu'on pourrait attendre, les stimuli aversifs, c'est-à-dire ceux qui provoquent la douleur et l'évitement, se traduisent également par une libération accrue de dopamine et dans les mêmes structures cérébrales que celles concernées par le plaisir.

Le fait que la libération de dopamine augmente pareillement dans la souffrance et dans le plaisir apporte de l'eau au moulin de la théorie des processus opposants. Dans cette dernière, on retrouve la subordination de l'acte à l'état : le corps-sujet est à lui-même son propre motif (de plaisir et de souffrance). Le cerveau est organisé de façon à s'opposer et à gommer toute forme d'activation émotionnelle ou d'états affectifs. L'ensemble des phénomènes observés

dans le temps lors de réactions affectives répétées témoigne de la mise en place des processus opposants. Chaque fois que se produit un processus primaire affectif dans un sens donné (plaisir ou souffrance), une opposition se développe dans les structures nerveuses. Elle est caractérisée par sa forte inertie et sa persistance à l'arrêt du phénomène primaire. Chez les toxicomanes, où l'état primaire recherché est le plaisir, l'effet de rebond secondaire se traduit par la souffrance du manque qui pousse le sujet à rechercher le stimulus primaire. Ainsi se crée l'assuétude ou dépendance, qui enchaîne le sujet à une source de plaisir que la tolérance rend de moins en moins efficace ; avec pour conséquence, le recours à des doses de plus en plus élevées.

Comme je viens de le signaler, ce système de processus opposants fonctionne dans les deux sens. Le processus primaire est, selon les cas, la douleur ou le plaisir. Ainsi en est-il des coureurs de marathon. Pour courir et se faire si mal, ils n'ont qu'un seul motif : la quête de cette ineffable sensation de bien-être qui survient après la souffrance et exprime le déchaînement des processus opposants.

Une approche globale des troubles de l'humeur peut être esquissée dans le cadre des concepts d'ECP et de processus opposants. L'opposition entre états dépressifs et maniaques est loin d'être tranchée, notamment en raison d'états mixtes qui associent des symptômes appartenant à l'un et à l'autre des états selon les critères du DSM-IV. Manie

et dépression peuvent également alterner lors d'épisodes successifs (désordres bipolaires).

Lorsque l'on considère l'humeur selon un axe représentant la réactivité (arousal) du sujet, il est possible de définir un niveau de base qui correspond aux fluctuations continues au gré des minutes et des heures, selon une amplitude variable et modérée autour de la médiane. Des émotions viennent épisodiquement interrompre les oscillations ; elles sont rapidement et efficacement tamponnées par l'homéostasie affective. Chez certains sujets, ce niveau de base est déplacé vers la droite ou la gauche du diagramme. Dans le premier cas, il s'agit d'individus dont le tempérament reflète le besoin d'atteindre et de maintenir un niveau d'activation élevé qui correspond à leur niveau optimum de fonctionnement. Dans le deuxième cas, ce sont des individus de tempérament anhédonique qui présentent une hypoactivité affective et une indifférence au plaisir. Les désordres de l'humeur se situent aux extrémités de l'échelle de réactivité avec d'un côté, des patients présentant une perception accrue des émotions quelle que soit la tonalité des affects que l'on peut qualifier d'hyperesthésie affective et, de l'autre côté, des patients caractérisés par une perte de la capacité à éprouver des émotions et à ressentir le moindre plaisir. Le premier cas regrouperait les états maniaques, mixtes et les dépressions mixtes qui répondent à la thérapeutique par des stabilisateurs de l'humeur (lithium, carbamazépine et acide valproïque) et dans

le second, les dépressions avec émoussement affectif, cibles de choix pour les antidépresseurs stimulant les systèmes monoaminergiques responsables des renforcements, que ceux-ci soient positifs ou négatifs.

Structures cérébrales impliquées dans l'humeur

Les techniques modernes d'imagerie cérébrale chez l'homme jointes aux approches électrophysiologiques chez l'animal autorisent une vision intégrée des structures nerveuses en accord avec la théorie globale de l'humeur que nous proposons.

L'ensemble des actes du sujet est conditionné par son état affectif soumis à l'attente d'une récompense (renforcement positif) qu'il cherchera à obtenir ou d'une punition (renforcement négatif) qu'il cherchera à éviter ou à fuir.

Les récompenses naturelles suivent deux pentes sur les voies du plaisir. La première est de l'ordre du désir pur, attente d'un objet convoité, voire d'un plaisir sans objet. La seconde est liée à la consommation et à la satisfaction d'un besoin qui correspond à une conception utilitariste du plaisir.

La première pente suit le système mésocortical qui utilise la dopamine comme neurotransmetteur. Il a la forme d'un U dont la base est située dans le tronc du cerveau (mésencéphale) et dont les branches remontent dans les flancs de l'hypothalamus vers le cortex frontal, le striatum ventral ou noyau accumbens et le système limbique. Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques

¹ Membre de l'Académie des sciences, directeur de l'institut de neurobiologie Alfred Fessard.

sont tous rassemblés dans le mésencéphale (aire tegmentale ventrale) où ils reçoivent des informations provenant aussi bien du cerveau que de l'ensemble du corps. Ce système vise principalement l'aspect incitatif, c'est-à-dire les comportements d'approche et d'appropriation des objets.

La seconde pente est soutenue par un système non dopaminergique qui fonctionne avec les opiacés endogènes (ou endomorphines) comme neurotransmetteurs. Ces substances de nature peptidiques sont fabriquées par certains neurones et libérées au niveau des systèmes où elles se lient aux récepteurs qui fixent les extraits d'opium après que ceux-ci ont pénétré dans le cerveau. Ce système rend compte principalement de l'aspect du plaisir lié à la consommation et destiné à la satisfaction d'un besoin de l'organisme (comportement homéostatique). Les deux voies sont inséparables et le plaisir implique à la fois l'appétence et la consommation. Dans les conditions naturelles, leur fonctionnement harmonieux permet de joindre l'utile à l'agréable et le plaisir à la satisfaction des besoins.

A la lumière des données récentes de la biologie, il apparaît probable que les processus opposants mettent en jeu des phénomènes de plasticité cellulaire qui rendraient compte de leur délai d'installation, de leur inertie et de résistance (résilience). Ces mécanismes ont été très étudiés dans le cadre des mécanismes de l'addiction.

Les processus opposants sont mis en jeu de façon symétrique à l'activation des systèmes hédoniques, lors des états d'aversion et de souffrance. Contrairement aux structures nerveuses latérales dont la stimulation électrique chez l'animal provoque un état physique de bien-être (ralentissement du pouls et de la respiration, baisse de la pression artérielle, contraction des pupilles, salivation), les régions médianes du mésencéphale et de l'hypothalamus, lorsqu'elles sont activées, induisent des phénomènes d'aversion (arrêt et fuite) et de punition qui semblent l'expression d'un déplaisir avec ses manifestations somatiques (accélération du pouls et de la respiration, dilatation des pupilles, horripilation). Parallèlement au rôle majeur de la dopamine dans le système latéral de récompense, la sérotonine, autre monoamine, occupe une position comparable au sein du système médian d'aversion et de déplaisir.

Un dernier système, dit noradrénergique, paraît être impliqué à la fois dans les mécanismes du plaisir et de l'aversion. Les neurones ayant pour neurotransmetteurs la noradrénaline sont issus d'un noyau du tronc cérébral, le locus coeruleus. Chez l'homme, ce noyau ne comporte que trois mille corps cellulaires, mais leurs axones se ramifient et leurs arborescences sont si nom-

breuses que pratiquement toutes les aires cérébrales reçoivent une innervation noradrénergique. Cette expansion des faisceaux noradrénergiques suggère que ces neurones modulent l'excitabilité des millions de neurones directement impliqués dans le transfert de l'information d'une structure à une autre. Qui plus est, ces neurones sont activés lors de toute forme de stimulation sensorielle (visuelle, auditive ou tactile) et particulièrement lors d'un stimulus à contenu émotionnel. Ce système intervient probablement dans la perception globale qu'un individu peut avoir de son espace extracorporel. Les voies nerveuses aminergiques pro-

épigénétiques et ont subi une pression évolutive conduisant à leur développement considérable chez l'homme. Ce qui importe dans la régulation de l'humeur c'est la valeur de récompense ou de punition des stimuli (événements ou objets) qui se produisent dans l'environnement du sujet. La région sus-orbitaire du cortex joue un rôle majeur dans l'évaluation et la prise de décision qui s'y rapporte. Des électrodes placées dans cette aire corticale chez un macaque permettent d'identifier des neurones qui répondent à un stimulus olfactif signalant de la nourriture mais uniquement lorsque le singe a faim, autrement dit lorsque le stimulus a valeur de renfor-

activés par l'attente d'une récompense et que leurs réponses sont modulées par la présence de facteurs qui augmentent la probabilité d'un renforcement positif. Il a été par ailleurs suggéré qu'une hypoactivité de cette région pourrait être impliquée dans l'addiction.

Physiopathologie des troubles de l'humeur

Les études morphométriques en résonance magnétique nucléaire sur des populations de patients présentant des troubles de l'humeur, ainsi que des observations *post mortem* montrent que leur évolution à long terme se traduit par des anomalies anatomiques significatives lorsqu'on les compare aux mesures effectuées chez des sujets de contrôle. Sur le plan histologique, les faits saillants sont une réduction de la taille des neurones, une hyperplasie gliale, une démyélinisation, une perte axonale et des signes de nécrose cellulaire. Cette atrophie neuronale et cette perte cellulaire dans les structures cérébrales liées à l'homéostasie émotionnelle, observées chez des patients présentant des troubles majeurs de l'humeur, interviennent-elles dans les mécanismes adaptatifs et de résistance aux facteurs pathogènes de l'espace extracorporel ou sont-elles l'expression d'une vulnérabilité d'origine génétique aux désordres de l'humeur? Une autre possibilité serait qu'elles constituent des séquelles cicatricielles d'épisodes passés favorisant la gravité de nouveaux accès.

Pendant presque un demi-siècle, les tentatives d'explication des mécanismes physiopathologiques des troubles de l'humeur ont été centrées sur les synapses et sur le court terme. Les effets thérapeutiques des substances psychotropes étaient appréciés à l'aune de leur action sur la transmission synaptique impliquant principalement les monoamines : inhibition de la recapture, blocage des récepteurs avec des antagonistes spécifiques de leurs différents sous-types ou inhibiteurs de la dégradation métabolique des neurones transmetteurs. Une révision des concepts est nécessaire à la suite d'observations contradictoires ou paradoxales. Malgré des effets immédiats sur les synapses monoaminergiques et la concentration des neurotransmetteurs dans la fente synaptique, l'action thérapeutique des agents antidépresseurs ne se produit pas avant plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Il y a fréquemment discordance entre le taux de neurotransmetteur, de sérotonine par exemple, et le niveau de l'humeur. De nombreux traitements efficaces dans les états dépressifs sévères, notamment dans les formes bipolaires (le lithium, certains anticonvulsivants et la sismothérapie) n'ont aucun effet notable sur la transmission synaptique. Les principales recherches s'orientent aujourd'hui sur le rôle de la



Albert Durer *Melancholia*

jettent dans le cerveau en larges arborescences, sur le cortex, principalement dans sa partie frontale antérieure (cortex préfrontal), la matière grise (striatum ventral ou noyau accumbens) et le système limbique (un ensemble la face interne des hémisphères qui comprend le cingulum, le septum, l'hippocampe et l'amygale). A la différence des structures profondes, qui contiennent les couples opposants (plaisir/récompense et aversion/punition) et sont stables, génétiquement spécifiés et d'origine évolutive ancienne (on les qualifie parfois à tort de cerveau reptilien), ces régions se modifient en permanence avec l'expérience et les fluctuations de l'humeur ; elles sont instables, partiellement innées, mais largement soumises aux facteurs

cement positif : une aire corticale, en somme, pour dire le bon ou le mauvais et, pourquoi pas, le bien et le mal, selon les valeurs qui s'y attachent pour le sujet. Notons que cette aire reçoit une riche innervation dopaminergique et sérotoninergique. Le cortex préfrontal ventrolatéral intervient dans les prises de décisions ; le sujet dont les régions corticales frontales ventro-latérales sont lésées perd ce que Damasio appelle ses "marques somatiques" et ne dispose plus d'un état de son corps qui lui indique la valence affective de sa situation. Le cortex cingulaire antérieur intervient dans l'initiative motrice. Des enregistrements électrophysiologiques dans cette structure chez le singe, montrent que des neurones y sont

plasticité à long terme dans la régulation et la stabilisation des fluctuations de l'humeur. Les actions se font principalement par l'intermédiaire des voies de signalisation intracellulaire qui régulent l'expression de gènes responsables d'effets neurotrophiques. Ces mécanismes sont à rapprocher de ceux étudiés lors de phénomènes neuroadaptatifs comme la potentiation à long terme qui joue un rôle majeur dans les processus d'apprentissage.

Le BDNF (brain-derived nerve growth factor) qui appartient à la famille des facteurs de croissance neuronale a été également impliqué dans les mécanismes d'action des antidépresseurs et de la sismothérapie qui induisent son up-regulation et sont associés à une pousse dendrique dans l'hippocampe et à une neurogenèse. Ce dernier phénomène, découvert récemment, chez l'animal adulte se traduit par la formation continue de neurones dans le gyrus dentelé bien au-delà de la seule période embryonnaire et se prolongeant pendant toute la durée de vie du sujet. Cette néogenèse neuronale est associée aux fonctions d'apprentissage, de mémoire et représente vraisemblablement un processus majeur dans l'adaptation du sujet aux modifications de son environnement.

Conclusions

Les données récentes de la neurobiologie cellulaire et moléculaire ainsi que de la morphométrie fonctionnelle rendue possible par les techniques d'imagerie cérébrale plaident en faveur d'une approche diachronique de l'humeur et de ses troubles. Les données de la pharmacologie centrées sur une étude à court terme de la synapse apparaissent comme obsolètes et impropres aussi bien à fonder une nosographie qu'une thérapeutique. Pour cette dernière, les développements de médicaments dirigés vers de nouvelles cibles, exigent l'utilisation de modèles animaux chroniques associés à des modèles cellulaires *in vitro* permettent la dissection chimique des cascades de signalisation. Une vision plus globale et mieux intégrée de l'humeur et de ses troubles évitera d'enfermer le praticien dans des cadres nosographiques trop rigides suppléant à l'absence de données biologiques fermes par une rigueur théorique qui doit plus à la rhétorique qu'à la réalité des faits ■

Une seule solution, Pour en finir avec neurodégén

Il n'est donc pas très étonnant, il est même souhaitable, que des moyens importants soient aujourd'hui attribués à des recherches dont le but est de comprendre l'origine et le déroulement de ces maladies et de développer des stratégies préventives et thérapeutiques adaptées. Dans les lignes qui suivent je m'attacherai à dégager de façon prospective quelque voies de recherche, - il n'est pas question d'être exhaustif - qui me semble prometteuses. Sans évidemment oublier que c'est là un exercice difficile car, en prospective, on se trompe sinon toujours, quand même assez souvent. Sans oublier non plus qu'un des meilleurs investissements reste la recherche que je qualifierai de "haute couture" la seule pour laquelle les moyens relativement faibles dont nous disposons, en Europe, pour la recherche peuvent être compensés par l'originalité et la qualité, par le goût du risque aussi.

sible mais on pourra aussi proposer que la plasticité qui supplée transitoirement au trouble génétique, se perd avec le temps. Il faudra alors aller rechercher en quoi des molécules comme les Présénilines ou le précurseur de la protéine amyloïde, mutées dans des formes familiales de la maladie d'Alzheimer, pourraient interférer avec la plasticité du système nerveux, voire son renouvellement cellulaire.

Un renouvellement qui affecte toutes les classes cellulaires du système nerveux, astrocytes, oligodendrocytes, macrophages cérébraux, cellules des vaisseaux sanguins et, aussi, les neurones. Même si on a tendance à se préoccuper plutôt du renouvellement neuronal, celui des autres types de cellules n'est pas sans intérêt. L'exemple de l'angiogenèse adulte et, inversement, de la stratégie consistant à l'inhiber pour asphyxier les tumeurs cérébrales est là pour nous le rappeler. Celui aussi le cas de la sclérose en plaque et de la possibilité, envisagée, de stimuler la production d'oligodendrocytes, les cellules qui sont détruites dans cette maladie.

Renouvellement adulte de tous les types cellulaires

Le renouvellement cellulaire peut s'opérer à partir de progéniteurs spécialisés, par exemple seulement capables de produire des neurones, c'est le cas des progéniteurs neuronaux du gyrus dentelé de l'hippocampe. Il peut aussi impliquer des cellules sinon totipotentes, du moins capables de donner naissance aux trois dérivés neuronaux de l'ectoderme (astrocytes, neurones et oligodendrocytes). C'est le cas des cellules souches neurales de la zone subventriculaire (SVZ) qui participent au renouvellement, tout au long de la vie, des neurones des grains du bulbe olfactif.

Ces deux régions, SVZ et gyrus dentelé sont unanimement reconnues comme neurogéniques, ce qui ne veut pas dire qu'il n'en existe pas d'autres, au renouvellement plus lent ou induit seulement



par **Alain Prochiantz** ¹

Pour chercher utile, cherchons "haute couture"

L'allongement important de la durée de la vie observée dans les pays industriellement les plus développés, mais aussi le mode de vie des sociétés modernes, par exemple la nutrition, modifient les types de maladies auxquelles ces sociétés ont à faire face et auront à faire face de plus en plus, si tout va bien. On doit donc s'attendre à une augmentation, déjà perceptible, du nombre de cancers, à des cas de plus en plus fréquents d'obésité et de diabète de type II, à des maladies neurologiques de type démences séniles ou maladie de Parkinson. Ces pathologies, le plus souvent acquises, même si une composante génétique est souvent impliquée, s'ajoutent évidemment à d'autres pathologies d'origine génétique, donc moins directement liées au mode de vie, comme, probablement, un grand nombre de maladies psychiatriques.

¹ Membre de l'Académie des sciences, directeur de recherche au CNRS, directeur du département de biologie de l'École normale supérieure.

L'individuation des maladies ératives

dans des circonstances particulières. Par ailleurs elles produisent des cellules granulaires, dont le médiateur principal est le GABA. Ce qui n'exclut pas que, dans certains cas, elles pourraient donner d'autres types neuronaux. Par exemple, chez la souris, les précurseurs du gyrus dentelé, après ischémie et en présence de facteurs de croissance comme le FGF et l'EGF, produisent des neurones pyramidaux glutamatergiques et cette production s'accompagne de la ré-expression de gènes de développement comme Mash1, Pax6 et Emx2.

L'empirisme ne suffit pas, la greffe sauvage non plus

Ce qu'on peut donc saisir à partir de ces données simples est l'intérêt qu'il y a à comprendre comment à partir d'une cellule souche, neurale ou pas, on peut exécuter, pas à pas, toutes les étapes de la production de cellules différenciées, astrocyte, oligodendrocyte, ou neurone (dopaminergique, cholinergique ou autre). Pour ce qui est des neurones dopaminergiques, ceux qui dégèrent dans la maladie de Parkinson, on connaît plusieurs des étapes permettant de passer de la cellule indifférenciée du neuroépithélium au neurone dopaminergique et le cocktail de facteurs de croissance (GDNF) et de facteurs de transcription (Nurr1, Engrailed, Ptx3) nécessaires, chez l'embryon, à cette "fabrication". Une voie de recherche est donc de comprendre comment ce qu'on connaît peut être transposé chez l'adulte, à partir du réservoir de cellules souches neurales, ou de progéniteurs, présents dans le parenchyme cérébral.

Dans un tel cas on pense immédiatement aux techniques de greffe. Bien entendu, il serait absurde de les négliger, mais il faut rester modeste devant ces centaines d'expériences, sur l'animal de laboratoire et sur l'homme, consistant



L'expression du gène de développement Engrailed-1 est matérialisée par la réaction donnant naissance à la couleur bleue.

Ce gène de développement est clairement exprimé dans le cerveau moyen d'une souris adulte. Cette expression adulte pourrait être importante pour la survie des neurones dopaminergiques de la substance noire, qui dégèrent dans la maladie de Parkinson.

Cette expérience a été réalisée par Brigitte Lesaffre (École normale supérieure).

à implanter des cellules, souches ou non, en espérant qu'elles feront spontanément le travail de réparation parce qu'elles seront dans le bon environnement. Non pas que cela ne puisse arriver, mais cette approche très empirique ne pourra se substituer à celle raisonnée dont j'ai évoqué plus haut certaines étapes. Surtout, on doit penser rapidement à des approches les moins invasives possibles, fondées sur l'espoir de pousser vers le processus de suppléance, ou de réparation, les cellules endogènes.

Là, immédiatement se pose la question de l'adressage des gènes ou des protéines, ou d'agents pharmacologiques mimant ces protéines, ou (ré) induisant ces gènes dans les sites appropriés du système nerveux. La tâche est immense et des étapes importantes comme le passage de la barrière hémato-encéphalique, et l'adressage des substances vers des régions spécifiques du système nerveux ou des types cellulaires particuliers, restent à franchir. Même si après l'indispensable identification de gènes impliqués dans ces maladies, les théra-

pies géniques - cellulaires ou géniques tout court - peuvent nous apparaître comme une voie possible, la voie parallèle qui vient d'être évoquée, fondamentalement pharmacologique, n'a pas perdu sa pertinence. De nombreuses équipes y travaillent, mais nous sommes encore loin du compte.

Adaptation par individuation, un développement jusqu'à la mort

Sous le terme de plasticité, on ne saurait placer la seule idée de renouvellement cellulaire. Il est assez clair que de nombreuses régions du cerveau ne se renouvellent jamais au niveau cellulaire. Cela n'empêche pas de nombreuses modifications de la force au niveau synaptique, potentialisation ou dépression à long terme par exemple, mais aussi de la forme synaptique, avec un remodelage des interactions cellulaires, neuronales, mais pas seulement, au cours de la vie adulte. En tant que biologiste du développement, je me contenterai d'évoquer cette morphogenèse locale en supposant que les événements moléculaires qui affectent la forme locale, celle d'une épine dendritique, par exemple, ne diffèrent pas de ceux mis en œuvre au cours du développement. J'ajouterai que les modifications de forces synaptiques, potentialisation ou dépression, ne sont sans doute pas indépendantes de ces modifications morphologiques locales.

Dans ce contexte, il est important de constater que les gènes de développement exprimés chez l'adulte ne le sont pas uniquement dans les cellules souches, mais aussi dans des neurones matures et dont on suppose que la durée de vie est égale à celle de l'animal. Ainsi on trouve les facteurs Engrailed, produits de gènes de développement, dans tous les noyaux aminergiques du cerveau moyen, le raphe, le locus coeruleus et le locus niger trois structures impliquées dans la régulation des comportements moteurs, de l'humeur et des systèmes de récompense. Quant à Ptx3 une autre protéine à homéodomaine, elle est, chez l'adulte, le marqueur le plus spécifique de la substance noire.

Dans le même ordre, il a été démontré que, chez l'adulte, Hoxb8, un gène de développement qui n'est jamais exprimé dans le cerveau au cours du développement, l'est fortement dans l'hippocampe de la souris adulte et que sa délétion induit un comportement qui rappelle un trouble obsessionnel compulsif. S'il est raisonnable de penser que des gènes communs sont régulés par ces facteurs de transcription, au cours du développement et chez l'adulte, il est aussi probable que des gènes spécifiques de la physiologie adulte sont aussi régulés par ces facteurs de transcription. L'identification de ces gènes pourrait donc constituer une entrée dans l'identifica-

tion de mécanismes à l'œuvre dans certaines pathologies et aussi dans la caractérisation de cibles pharmacologiques nouvelles.

Plus largement, le point de vue qui pourrait être mis en avant est que le cerveau est le site d'une individuation prolongée dont les petites variations morphologiques forment une part du substrat. Ces modifications seraient donc essentielles pour permettre de nous adapter aux changements de notre milieu externe et, aussi, interne. Les hypothèses portant sur le rôle du développement dans certaines maladies psychiatriques se situent dans une optique proche. Cette façon de placer l'individuation au centre de notre capacité d'adaptation suggère que l'on pourra un jour stimuler cette adaptation par une maîtrise technique de son processus, y compris indépendamment de toute problématique morbide.

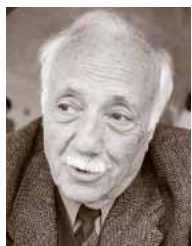
Sauver les malades, sans oublier les gens bien portants

Cette stimulation est souvent pensée sous son seul angle biologique, comme le montre l'utilisation des drogues psychostimulantes par des individus sains. C'est le cas de 15 % des étudiants dans certaines universités d'Amérique du nord. Mais les machines en interface avec le cerveau, voire intégrées au cerveau, représentent aussi une force potentielle d'individuation. Les travaux actuels sur ces interfaces (Brain Machine Interface) constituent, en effet, un espoir considérable pour pallier des handicaps majeurs, moteurs, intellectuels ou sensoriels. Mais il est à prévoir que ces nouveaux objets seront aussi utilisables par des individus sains, soucieux d'enrichir leur environnement cognitif. Ces chimères cerveau/machine ne seront que les descendants des outils que nous utilisons aujourd'hui, sans plus même y penser. Ce qui nous fera peut-être apparaître un jour comme une étape assez primitive de l'histoire de l'humanité. Ça peut faire peur, ça peut aussi faire rêver :

"Je regrette de dire que n'ai aucune "vue consolatrice" sur la dignité de l'homme. Je suis satisfait de penser que l'homme progressera probablement, et je ne m'inquiète guère de savoir si dans un avenir éloigné nous serons considérés par nos descendants comme de simples sauvages. Mille remerciements pour votre dernier billet. Votre affectionné, Ch Darwin."

(Correspondance de Darwin, lettre à C. Lyell, du 4 février 1860) ■

les épilepsies



par Robert Naquet¹

Évoquant leurs travaux sur "les épilepsies" il n'est pas rare, aujourd'hui, que le neurologue et/ou le chercheur se voient répondre : "mais à quoi ça sert puisque l'on ne voit plus d'épileptiques, la maladie étant jugulée". Elle ne l'est malheureusement pas. Il existerait actuellement en France, environ 500.000 personnes considérées comme épileptiques (0,8 % de la population ; pourcentage analogue à celui rencontré dans les pays développés), dont 20 à 30 % seraient des épilepsies sévères ou pharmacorésistantes, reconnues comme invalidantes.

Les épilepsies sont, après la migraine, la première cause de consultation en neurologie et peuvent être un facteur d'exclusion sociale. Elles se présentent sous des formes différentes, selon l'âge, leur expression, leur étiologie, leur facteur déclenchant, leur réactivité plus ou moins bonne aux médications classiques, pouvant nécessiter l'apport de techniques chirurgicales de tous ordres. Certaines formes sont accompagnées de troubles, plus ou moins handicapants,

des sphères neurologique et/ou psychiatrique. Lorsque ces dernières surviennent chez le jeune enfant, elles peuvent être à l'origine de dysfonctionnements cognitifs.

Pendant des décennies on a considéré qu'il existait deux grands types de crises : les crises dites "généralisées" comme les Absences Petit Mal, certaines myoclonies et les crises Grand Mal d'emblée survenant chez des sujets ne présentant pas de lésion cérébrale connue, et les crises dites "focales" n'impliquant qu'une zone du cerveau, mais souvent secondaires à une lésion localisée. Dissociation que les progrès récents dans l'exploration cérébrale a rendu souvent discutable.

C'est à partir des années 50, que de grands progrès dans la connaissance des épilepsies ont été réalisés. Le développement de l'électroencéphalographie (EEG), son application au diagnostic des épilepsies chez l'homme et à la recherche chez l'animal a révolutionné la façon d'aborder le sujet et a entraîné toute une série de nouveaux concepts. Une crise d'épilepsie a été considérée comme le résultat d'une décharge excessive et hypersynchrone des neurones (notamment "des neurones corticaux"), alors que d'autres signalaient l'existence de

crises du "tronc cérébral" caractérisées par une désynchronisation des rythmes faisant douter de leur caractère "épileptique".

Progrès qui semblent, aujourd'hui, mineurs à côté de ceux réalisés depuis une quinzaine d'années grâce au développement de nouvelles techniques d'EEG, de la magnéto-encéphalographie (MEG), de la tomographie par émission de positons (TEP), de la spectrographie de résonance magnétique (SRM), de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), sans oublier ceux apportés par la biologie moléculaire et la génétique. Simultanément se sont développées des recherches, chez l'homme, *in vivo* ou récemment *in vitro* sur des pièces opératoires, mais surtout chez l'animal *in vivo* et *in vitro*. Chez ces derniers l'exploration a été menée (et l'est toujours) simultanément chez ceux qui présentaient spontanément une épilepsie ou chez lesquels étaient induites des manifestations paroxystiques cliniques et électrographiques plus ou moins répétitives. En se basant sur ces données diagnostiques et expérimentales nouvelles, des thérapies audacieuses ont été à l'origine d'améliorations, voire de guérisons auparavant inespérées. Les précédentes classifications et autres concepts ont été critiqués, balayés, et remplacés par d'autres dont la durée ne peut être, actuellement, évaluée.

Parmi les données les plus significatives recueillies ces dernières années on se doit de signaler :

- Les rôles respectifs du neo-cortex et du thalamus dans la genèse de la dé-

charge EEG caractéristique (pointes-ondes plus ou moins généralisées) accompagnant l'Absence Petit-Mal et le rejet, à son origine, du "centrencéphale" comme cela avait été proposé à la fin des années 50 ;

- Les régions cérébrales mises en cause dans les crises réflexes d'origine génétique, qu'il s'agisse de crises induites par la lumière intermittente chez la poule, le babouin et l'homme ; par un bruit complexe chez la poule et les rongeurs ; par un mouvement brusque associé à un "effet de surprise" chez le babouin et l'homme. Ces crises peuvent, dans une même espèce, s'exprimer par des manifestations cliniques et électrographiques paroxystiques généralisées ou focales, mais, selon les espèces et le stimulus déclenchant, elles peuvent revêtir soit un caractère EEG paroxystique "généralisé" ou focal dans une région corticale précise soit s'exprimer par une désynchronisation des rythmes signifiant leur origine au niveau du tronc cérébral.

- La façon dont se constitue une cicatrice cérébrale, notamment corticale, responsable secondairement d'une "épilepsie partielle complexe" ou encore "épilepsie temporale" a fait l'objet de très nombreux et importants travaux. La survenue chez l'enfant de ces crises, souvent intraitables médicalement, peut avoir un retentissement cognitif d'autant plus important qu'elles ont débuté plus précocement.

Ces cicatrices "épileptogènes" ont été considérées pendant longtemps comme

¹ Correspondant de l'Académie des sciences, directeur de recherche honoraire au CNRS

épilepsies

étant la seule conséquence d'une série de crises répétitives induites à des moments précis (effet d'embrassement) soit continues et s'organisant en un véritable "état de mal" épileptique. Ce dernier, le plus fréquent à l'origine des lésions secondaires, peut être facilement provoqué, chez l'animal, par différents types de stimulation électrique ou par une injection, par voie systémique ou par voie intracérébrale focalisée, de substances convulsivantes (acide kaïnique, pilocarpine...), ou par l'arrêt brutal d'un traitement par des substances inhibitrices. L'importance des résultats obtenus, au cours de ces vingt dernières années, par ces travaux réalisés particulièrement sur le système limbique et notamment au niveau de l'hippocampe est considérable. La démonstration a été faite de la construction au niveau local, d'une cicatrice cérébrale et à distance de nouveaux réseaux, le plus souvent, aberrants et excitateurs ; l'association de ces deux phénomènes ont été considérés comme "épileptogènes" et à la base de la plupart des épilepsies intractables. Cependant, chez l'animal, malgré l'importance qu'elle peut revêtir cette cicatrice hippocampique n'est qu'exceptionnellement suivie par des crises spontanées. Elles ne surviennent, en fait, que dans certains modèles présentant des lésions cicatricielles très larges et débordant largement l'hippocampe.

Des voix se sont élevées pour dire que ce mécanisme n'est pas le seul à l'origine de cette forme grave d'épilepsie humaine. Certains, même, considèrent que quoique l'expérimentation animale ait apporté une grande quantité de données scientifiques passionnantes, elle n'a pas encore fourni un modèle incontestable de cette épilepsie. De nombreux éléments, recueillis chez l'homme, plaident dans ce sens. Lorsqu'il existe une lésion hippocampique, sa seule ablation est, en général, sans effet bénéfique sur la survenue des crises. Si la lésion touche l'amygdala et le cortex entorhinal avoisinant, également très souvent lésés, l'ablation de l'ensemble donne des résultats plus favorables. Ces crises peuvent survenir chez des sujets sans antécédent d'"état de mal" ou chez lesquels il n'existe pas de lésion limbique. Plusieurs hypothèses ont été formulées, quant à leur origine : un traumatisme crânien mineur à la naissance, une pathologie prénatale d'origine indéterminée, une prédisposition génétique, une dysplasie néo-corticale, non encore décelable avec les techniques actuelles. Quel traitement chirurgical proposer chez ces sujets intractables médicalement ?

- L'IRM a permis de visualiser toute une série de lésions ou de malformations corticales dues à des erreurs du développement chez le fœtus. On peut citer à titre d'exemple la mise en évidence dans la région fronto-rolandique, près

de la ligne médiane de malformations corticales très focalisées à l'origine de crises généralisées, considérées comme "banales" mais répétitives malgré une thérapeutique médicale appropriée. Leur localisation faisait qu'un diagnostic précis ne pouvait être fait sans l'aide de l'IRM. L'ablation de telles lésions dans des territoires corticaux particuliers, a déjà donné des résultats intéressants. Une telle approche chirurgicale en est à ses débuts, elle pourrait devenir déterminante pour l'amélioration de certains de ces malades.

- Les progrès de la génétique ont déjà permis de diagnostiquer des formes monogéniques, portant sur une seule sous-unité d'un gène donné. Ces épilepsies peuvent revêtir l'aspect de crises généralisées plus ou moins graves chez l'enfant ou le nourrisson, ou de crises focales, notamment du lobe frontal rencontrées chez l'enfant et l'adulte. L'origine monogénique des épilepsies est malheureusement rare et elles ne correspondent, à l'heure actuelle qu'à environ 1,5 % des épilepsies.

- Les progrès de la neurochimie et l'étude des rôles respectifs, selon l'âge, des acides aminés excitateurs et inhibiteurs, dans l'induction ou le blocage des crises d'épilepsie a permis la création de nouveaux antiépileptiques plus spécifiques et s'accompagnant de peu d'effets secondaires. Ces nouveaux médicaments permettent à une grande partie des épileptiques d'avoir une vie normale. Malheureusement, ce n'est pas toujours le cas, on a vu qu'il existait bon nombre de formes d'épilepsies "intractables". Il existe, de plus des sujets chez lesquels, aux lésions épileptogènes s'ajoutent

d'autres lésions cérébrales sur lesquelles le traitement antiépileptique est sans effet. Le problème de leur thérapeutique reste là aussi posé et il faut s'attendre à ce que les traitements chirurgicaux les plus sophistiqués qu'on pourrait leur proposer ne soient que palliatifs.

- Les progrès dans l'analyse non linéaire du signal électrique ont montré qu'il était possible de déceler d'avance la survenue de certaines crises. Notion qui ouvre de nouvelles perspectives, dans leur prévision et le moyen d'intervenir pour empêcher leur survenue.

Comme on le voit, et malgré tous les progrès récents obtenus par le développement des nouvelles technologies les épilepsies sont loin d'être jugulées. Les problèmes sont loin d'être tous résolus, de nombreuses inconnues persistent. D'énormes progrès restent à faire dans tous les domaines qu'il s'agisse d'une épilepsie bénigne ou d'une épilepsie considérée comme "intraitable". Le traitement de ces dernières soulève de plus d'énormes questions éthiques. Jusqu'où a-t-on le droit d'aller pour tenter d'améliorer de tels sujets ? A-t-on le droit de tout essayer afin de diminuer le nombre de leurs crises, tout en sachant que le traitement proposé n'est pas sans risque et qu'il ne les améliorera pas de façon significative sur les plans physique, cognitif et psychique ? ■

Mesures et simulations de l'activité du cerveau

par Paul Caro²

Question:
Quelles techniques sont utilisées pour obtenir des images de l'activité du cerveau ?

Elles sont nombreuses. La plus répandue est l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). En principe, n'importe quel processus neurochimique peut être visualisé en utilisant une technique comme la tomographie d'émission de positons (TEP). L'IRMf comme la TEP permettent d'observer indirectement l'activité neuronale en mesurant les conséquences hémodynamiques ou métaboliques de cette activité, comme la vitesse d'évolution du flux sanguin ou la fluctuation de l'oxygénation du sang. La TEP permet aussi de suivre la concentration de substances chimiques actives dans les processus neurochimiques, comme par exemple la dopamine. Mais cette méthode exige la préparation de traceurs radiochimiques spécifiques dont l'on doit connaître le parcours chimique dans l'organisme, car ils peuvent être capturés par un autre système qui n'a rien à voir avec ce que vous voulez étudier ! Les traceurs, une technique très coûteuse, ne peuvent être employés en clinique que pour un très petit nombre de maladies.

Par contre, l'IRMf, qui est relativement bon marché, est utilisée par beaucoup de chercheurs. Comme vous n'avez pas besoin d'avoir des cyclotrons et des laboratoires de radiochimie, on commence à trouver des scanners d'imagerie dans les départements de psychologie et dans les groupes ordinaires de recherche en sciences cognitives. La technique est de plus en plus utilisée et appliquée à une grande variété de processus mentaux. La majorité des études sont faites en examinant les flux sanguins ou la concentration de l'oxygène ou le métabolisme du glucose comme marqueurs indirects de l'activité neuronale.

Mais les chercheurs emploient aussi d'autres techniques : l'électro et la magnéto-encéphalographie (EEG et MEG) qui observent indirectement l'ac-

Entretien avec Barry Horwitz¹



tivité neuronale en mesurant, soit les potentiels électriques qui apparaissent au niveau de la peau du crâne à la suite de l'activité neuronale dans différentes parties du cerveau, soit les champs magnétiques que les courants électriques neuronaux engendrent et qui peuvent être décelés à la surface de la tête. De ce que l'on observe à la surface, on peut déduire ce qui se passe dans des structures plus profondes du cerveau car il y a des méthodes pour localiser les sources de l'activité observée. Cependant, on rencontre des problèmes car il peut y avoir plusieurs solutions pour la position de ces sources. Les techniques EEG/MEG ont une bonne résolution temporelle mais ne donnent pas une connaissance précise de la localisation spatiale alors que la technique IRMf a une résolution temporelle médiocre mais une très bonne résolution spatiale. On essaie aujourd'hui de trouver le moyen de combiner les deux méthodes.

A quelle échelle peut-on établir une carte des activités du cerveau ?

L'IRMf a beaucoup bénéficié des travaux des spécialistes de l'imagerie par résonance magnétique qui ont imaginé différents moyens pour améliorer la détection des signaux. Typiquement aujourd'hui les chercheurs qui utilisent l'IRMf pour étudier les fonctions cognitives chez l'homme obtiennent des informations à une résolution de quelques

millimètres, de 1 à 3 mm. Mais il y a des techniques nouvelles qui permettent de travailler au niveau microscopique. Le problème est que plus vous obtenez d'information sur une partie du cerveau, plus vous perdez de l'information sur la totalité de l'activité cérébrale, simplement parce que recueillir l'information prend du temps. L'imagerie à l'échelle microscopique est plus fréquemment utilisée sur l'animal que sur l'homme car il y a des artefacts comme les mouvements de la tête dus à la respiration ou au rythme cardiaque qui peuvent ruiner la qualité du signal. Les méthodes haute résolution sont idéales pour résoudre des problèmes qui demandent une grande précision chez l'homme ou chez les animaux. Le paramètre technique le plus important est la densité du flux magnétique délivré par l'aimant de l'appareillage. Par exemple, en utilisant un scanner à l'Université du Minnesota équipé d'un aimant de 7 tesla, Elia Formisano, Rainer Goebel et leurs collègues de l'Université de Maastricht ont fait l'exploration du cortex auditif primaire chez l'homme pour lequel ils ont pu établir des cartes tonotopiques³. Ils ont cartographié la succession des zones réceptrices depuis celles qui correspondent à des sons de basses fréquences jusqu'à celles qui répondent aux hautes fréquences. Ils ont établi la correspondance entre les tons et le cortex auditif en montrant comment le système est organisé. C'est une information de base comparable aux cartes rétinotopiques pour le cortex visuel. Différentes parties de l'espace sont projetées sur des parties différentes de la rétine d'où l'information se transmet à des zones très précises du cortex visuel primaire situées très près les unes

des autres. La situation est semblable pour le cortex auditif. Les neurones qui répondent à des fréquences sonores proches l'une de l'autre sont voisins. Pour découvrir cela on a besoin d'un aimant produisant des champs élevés qui permet d'obtenir une meilleure résolution spatiale.

Comment évaluer la réponse temporelle en fonction de l'excitation ?

Malheureusement, l'échelle de temps pour la technique RMIf est commandée par le délai nécessaire après l'excitation des neurones pour la modification du flux sanguin dans la zone concernée du cerveau et non par la vitesse d'acquisition des données. Dans la technique RMIf on obtient une série de données pour une tranche du cerveau de 5 millimètres d'épaisseur en 50 millisecondes, ensuite, on passe au plan suivant et ainsi de suite jusqu'à revenir au point de départ, ce qui prend environ une seconde. Le problème est que même pour un petit sursaut d'activité neuronale cela prend environ deux secondes avant que le signal décroche de sa ligne de base et il faut environ quatre à six secondes avant qu'il atteigne sa valeur maximale. Puis, il faut environ six secondes pour que le signal revienne à son point de départ. Il faut donc compter environ 12 secondes avant que l'on puisse de nouveau déclencher l'excitation. Le délai hémodynamique est le facteur limitant. Même avec des procédés techniques qui en tiennent compte l'information temporelle que fournit l'IRMf reste de l'ordre de quelques secondes et ainsi des phénomènes rapides qui sont observables avec l'EEG ou la MEG ne seront pas visibles avec la RMIf. Donc, si on a une bonne résolution spatiale on perd la résolution temporelle et vice versa...

Comment tenir compte des différences entre les individus ?

Les structures anatomiques dans le cerveau ont des tailles et des formes qui varient un peu d'un individu à un autre. Il en est de même des différentes zones fonctionnelles. Si on expérimente sur

¹ NIH, Bethesda

² Correspondant de l'Académie des sciences, directeur de recherche au CNRS

³ Neuron Vol.40, 859-869, 13 novembre 2003

des tâches cognitives qui sont pratiquement automatiques, les réponses sont les mêmes pour toutes les personnes. Mais d'autres tâches peuvent demander des stratégies différentes⁴ et alors on peut voir s'activer des combinaisons plus variées des structures cérébrales. Nous avons montré comment on peut évaluer ces différences. Pour une tâche donnée nous avons un groupe de bons exécutants et un groupe de mauvais. Les bons utilisaient une stratégie et les mauvais une autre. Nous avons pu séparer les données et montrer que les zones cérébrales activées étaient les mêmes mais que c'était la force des connections fonctionnelles entre ces régions qui faisait la différence entre les deux groupes. Pour traquer ce genre de variations individuelles il serait intéressant d'observer des groupes de patients au sein desquels des individus présentant des désordres psychologiques ou neurologiques pourraient utiliser des mécanismes compensatoires ou dysfonctionnels.

Dans vos simulations, comment procédez-vous pour intégrer les données mesurées dans le cadre spatio-temporel ?

La modélisation n'a pas été beaucoup appliquée à l'imagerie cérébrale. Mais je pense que les choses changent et que la modélisation a un futur important. Il faut essayer de partir d'un modèle qui capture l'essentiel sans complexité inutile. Le but de notre travail actuel est de construire un réseau neuronal avec beaucoup de neurones arrangés en modules multiples, chacun représentant une région différente du cerveau. Nous avons construit le modèle de telle sorte qu'il puisse accomplir un ensemble de tâches spécifiques. Par exemple, un stimulus est présenté, puis il y a une période durant laquelle aucun stimulus n'est présent puis un second stimulus est présenté et alors le modèle doit décider si ce second stimulus est identique ou non au premier. Nous nous arrangeons pour que les activités neuronales dans chaque région cérébrale ressemblent étroitement à celles qui sont observées au cours d'expériences d'électrophysiologie chez les animaux (singes) effectuant les mêmes tâches. Nous transformons alors les données pour chaque modèle neuronal en un signal IRMf simulé et nous comparons le calcul avec nos propres résultats expérimentaux. Si il y a un accord raisonnable nous pouvons dire que notre modèle permet de relier les données neuronales aux données RMIf. Nous avons construit des modèles de ce type pour le traitement visuel des objets⁵ et pour le traitement de stimulus auditifs⁶.

Mon premier projet dans le domaine des neurosciences a été d'essayer de comprendre comment les potentiels post synaptiques diffusent dans les arbres dendritiques neuronaux complexes. J'ai commencé à étudier les neurones un par un et j'ai poursuivi ce genre de modélisation durant plusieurs années. Puis en 1982 je suis parti pour le NIH (National Institute of Health), j'ai commencé à travailler sur la TEP et j'ai pensé que c'était une bien meilleure technique pour

chœurs s'intéressent à l'étude du cerveau venant d'horizons scientifiques très différents : biologie, psychologie, neurologie, psychiatrie,... Mais je crois qu'il faut aussi attirer des personnes avec une formation très différente. Des gens comme moi qui ont un PhD en physique théorique ! Je suis un neurologue spécialisé dans les sciences cognitives mais mes connaissances dans ce domaine ne viennent pas de ma formation initiale : je n'ai jamais pris de cours en

Beaucoup de gens qui n'avaient pas accès aux appareils d'imagerie quand celle-ci a commencé l'ont effectivement qualifiée de « phrénologie ». On en retrouve des traces dans la presse populaire. Je ne crois pas que l'imagerie conduite à une phrénologie, c'est tout le contraire : ce sont les réseaux entre les zones du cerveau qui interagissent qui permettent d'accomplir les tâches cognitives. Avant l'imagerie on étudiait une partie du cerveau à la fois et si quelqu'un avait une attaque cérébrale et qu'il en résultait un dysfonctionnement particulier, on attribuait la fonction qui ne pouvait plus être exécutée à la zone cérébrale atteinte. Si le cortex visuel est touché par une lésion, on ne peut plus voir ; il est donc crucial pour la vision. C'est vrai. Mais si vous examinez le rôle dans la vision des régions du cerveau impliquées dans des fonctions cognitives supérieures, l'argument d'une localisation unique ne tient plus. C'était tout ce que les gens pouvaient faire à l'époque et donc ils ont attribué des fonctions à chaque zone. Ils ont établi des cartes du cerveau montrant des aires spécialisées, par exemple pour le traitement des nombres. Ce que l'imagerie a démontré c'est qu'une zone que l'on croyait activée par une tâche donnée ne l'était pas et que d'autres l'étaient, ou qu'elle l'était en même temps que d'autres. Ce qui compte c'est l'orchestration des nombreuses régions différentes du cerveau qui sont impliquées dans une tâche cognitive. Ce qui est important, ce n'est pas tellement ce qu'une zone activée fait mais la manière dont son activité est reliée aux activités d'autres zones. Un exemple classique est l'aire de Broca qui se trouve dans le gyrus frontal inférieur gauche et qui, comme Broca l'a noté, semble associée avec la production du langage. Si vous avez une attaque dans cette zone, ou près, elle engendre l'aphasie de Broca. Mais, cette même zone est activée par un ensemble de tâches qui, semble-t-il, sont peu, ou pas, associées au langage. Certaines zones semblent activées tout le temps et ainsi on pourrait leur attribuer une sorte de fonction de contrôle. Ce que nous observons aujourd'hui s'éloigne de la phrénologie. Ce n'est plus une fonction par zone du cerveau. Plutôt, une zone du cerveau peut avoir quelques fonctions spécifiques mais en raison des connections avec les autres régions ces quelques fonctions peuvent être transcrites en une multitude de tâches et de processus différents. L'imagerie nous permet de voir ces réseaux et ce sont des ensembles dynamiques qui peuvent changer vite. C'est la raison pour laquelle nous devons travailler à mettre au point des techniques qui combinent l'information spatiale et l'information temporelle avec une très bonne résolution ■



comprendre les phénomènes cognitifs. Aujourd'hui, on voit comment les différentes zones du cerveau sont fonctionnellement connectées. J'ai commencé à tenter de relier le modèle neuronal aux images fonctionnelles du cerveau en 1995. Nos modèles simulent essentiellement deux propriétés, d'une part l'activité électrique des différents neurones qui forment le système et d'autre part les données obtenues avec l'IRMf, la TEP et on commence avec les données MEG.

Est-ce que ce domaine de recherche est pluridisciplinaire ?

Le cerveau est si compliqué qu'il n'y a pas une manière unique de l'étudier, donc l'approche pluridisciplinaire est essentielle. De plus en plus de cher-

neurosciences ! Les gens qui s'intéressent aux études sur le cerveau peuvent ne pas maîtriser tous les aspects de ces études mais ils vont apporter une compétence particulière sur un point précis. Par exemple, pour la modélisation les formations de base les plus souhaitables impliquent des talents dans le domaine du calcul scientifique (ingénierie biologique, ordinateurs, physique, mathématiques,...). Les problèmes auxquels nous devons faire face aujourd'hui dans la science transgressent les frontières traditionnelles entre les disciplines.

Les études modernes du cerveau qui s'appuient sur l'imagerie ne sont – elles pas une forme de renaissance de la phrénologie du XIX^{ème} siècle ?

⁴ Cerebral Cortex Vol.13, 1352-1361, décembre 2003

⁵ Cerebral Cortex Vol.8, 310-320, juin 1998

⁶ Neurolmage Vol.21 1701-1720, avril 2004

Histoire de la neurobiologie de la locomotion : des réflexes aux réseaux neuronaux



Par François Clarac¹

Si la motricité représente un des éléments de sortie du système nerveux, on a trop souvent voulu limiter ses fonctions à de simples réactions stéréotypées et considérer les figures motrices, les attitudes posturales, les agencements locomoteurs comme de simples constructions biomécaniques sans considérer qu'elles sont l'expression d'états internes complexes, le résultat d'émotions ou de réactions psychologiques.

De René Descartes au début du ^{xx}^{ème} siècle, la théorie réflexe a été dominante. Si elle a permis par sa rigueur scientifique de déchiffrer un certain nombre de structures nerveuses, « l'outil » est bien vite devenu une réalité fonctionnelle. Sechenov (1863) en publiant son ouvrage *Les réflexes du cerveau*, élargissait même la réflexologie aux fonctions les plus élaborées de l'activité humaine. La connaissance des structures centrales au ^{xx}^{ème} siècle remet le réflexe "à sa vraie place" et ainsi en 1942 Merleau Ponty écrit "le réflexe existe ; il représente un cas très particulier de conduite, observable dans des conditions déterminées. Mais il n'est pas l'objet principal de la physiologie, ce n'est pas là qu'on peut comprendre le reste".

Le reste, c'est l'émergence des neurosciences vers 1960, c'est une vision interne du système nerveux, c'est la "physiologie de la spontanéité" ou "de l'action avec sa force d'auto organisation" (M. Jeannerod, *Le cerveau machine*, 1983), c'est le prédictif opposé au réactif dans un article de J. Paillard (1990) sur la motricité.

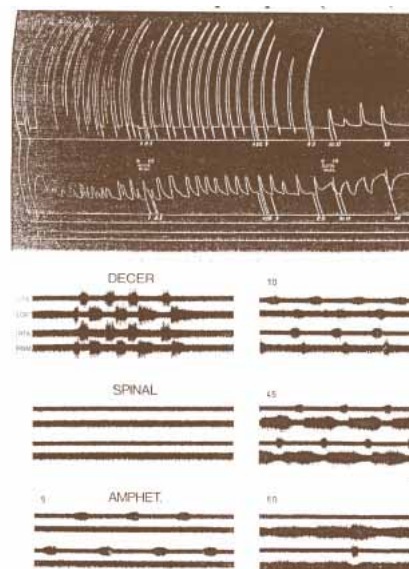
Sur ce thème de l'importance relative des informations sensorielles périphériques vis-à-vis des activités centrales, la locomotion fait figure d'exemple ; les débats entre tenants des réflexes et "supporters" des réseaux centraux y ont été acharnés !

Nous faisons commencer cette histoire avec le "Bonaparte" de la Salpêtrière, J.-M. Charcot lorsqu'il donnait ces fameuses leçons du mardi. S'étant beaucoup intéressé aux travaux de Ferrier sur le cortex moteur, il avait une vision de "centraliste" dans sa théorie du mouvement volontaire ; le 5 mars 1889 il décrit la marche en considérant deux niveaux : "les divers appareils relatifs à l'exécution des mouvements de la station, de la marche, du saut, etc., comportent chacun deux centres ou groupes cellulaires différenciés dont l'un siège dans l'écorce cérébrale, tandis que l'autre réside dans la moelle épinière". Pour lui, le groupe cortical envoie les ordres et détermine la mise en jeu de la commande. On sait aujourd'hui par les travaux de Shik et Orlovsky (1976) qu'une telle structure déclenchante existe mais au niveau du mésencéphale. Plus intéressante est l'hypothèse faite par Charcot sur le groupe spinal qu'il considère comme le plus compliqué et "où réside la mémoire psychologique des actes sommaires qu'il faut prescrire soit pour mettre en jeu l'appareil, soit pour en arrêter le fonctionnement, tandis que la mémoire organique, qui préside à l'exécution, dans tous leurs détails, des mouvements prescrits réside dans celui-là.

Nous voilà maintenant vingt ans plus tard à l'Université de Liverpool chez C. Sherrington. On peut dire qu'il est le pendant en physiologie de S. Ramon y Cajal en anatomie. Il a mis en évidence l'organisation sensori-motrice de la moelle épinière et a participé à l'établissement de la théorie du neurone en donnant le nom de "synapse" à l'espace entre deux cellules nerveuses contiguës. En 1906 il fait paraître *The integrative action of the nervous system*, un ouvrage qui fera date où il démontre le rôle unificateur du système nerveux. Paradoxe chez cet homme qui décrit systématiquement le fonctionnement réflexe et l'impose comme théorie fondamentale mais qui dans sa présentation page 7 semble limiter la portée de ses propos : "un simple réflexe est sans doute une conception purement abstraite, parce que toutes les parties du système nerveux sont connectées entre elles ; il n'y a pas une partie qui ne soit capable de réagir sans affecter ou sans être affecté par les autres parties dans un système qui n'est jamais au repos. Mais un simple

réflexe est commode même si c'est une probable fiction.

C'est dans un long article de 1910 qu'il aborde les "stepping reflex". Après une description des muscles des pattes postérieures, des réflexes de flexion, d'extension, il démontre sur un chat décérébré que la stimulation des afférences proprioceptives est capable d'induire une série alternée de flexions et d'extensions qu'il considère comme de la locomotion. Pourtant c'est dans son entourage même, qu'un de ses collègues, T. Graham Brown allait l'année suivante présenter une théorie opposée. Sur un chat spinal où toutes les racines dorsales porteuses des messages sensoriels avaient été sectionnées il étudie les mouvements d'un fléchisseur, le tibial et d'un extenseur le gastrocnémien ; au cours de l'expérience une contraction alternée persiste avec des périodes de relaxation. "Ces expériences montrent que les actions phasiques au



Activité rythmique lombaire isolée à soixante ans de distance : en haut, enregistrement de C. G. Brown-1911- [activité de deux muscles antagonistes chez le chat déafférenté] ; en bas, activité des nerfs droits et gauches de deux muscles antagonistes chez un lapin spinal (Viala, Buser 1971).

cours de la progression ne sont déterminées ni par les stimuli d'origine cutanée, ni par les stimuli proprioceptifs autogénérés par les muscles impliqués dans cette fonction". Sherrington tente de répondre dans un article de 1913 où il retrouve ce type de rythme sur des muscles déafférentés. Il ne semble pas troublé en affirmant qu'au cours de la marche réelle les propriocepteurs devaient être essentiels ! Graham Brown publie l'année suivante un second article où il conforte son hypothèse et où il émet

l'hypothèse de la présence dans la moelle épinière d'hémi-centres (ou half center), un flexogène et l'autre extenseur capables d'induire un rythme locomoteur. Il est remarquable de penser que ce travail n'a eu sur le moment aucune suite. Graham Brown lui-même a continué de publier des articles... sur les réflexes ! Sherrington a eu une série d'élèves prestigieux ou de visiteurs remarquables, le sujet des réseaux centraux a été oublié. Lorsque J. Eccles en 1951 a fait les premiers enregistrements intracellulaires de motoneurons spinaux, il a conforté les figures réflexes établies et en particulier les relations avec les inhibitions réciproques, mais ne s'est posé aucun problème sur ces fameux hémi-centres.

Il faudra attendre les travaux de l'école suédoise de Lundberg pour voir renaître cette théorie centrale en l'associant aux travaux de Sherrington. Il a ainsi démontré en étudiant la marche d'un chat, que le posé d'une patte qui devrait déclencher l'activité extenseur se produit toujours après l'activation musculaire. En effet la patte touche le sol 5 à 10 ms après l'activation des extenseurs ce qui contredit l'hypothèse de Sherrington et d'une induction réflexe au début de cette phase. Dans la même école Jankowska (1967) chez le chat « aigu » démontre qu'en présence de L-Dopa, la stimulation d'afférences flexogènes (RFA) induit une réponse retardée de flexion dont la bouffée pourrait faire penser à une initiation de la première flexion locomotrice.

La première véritable démonstration d'une activité centrale purement médullaire a été apportée chez le chat par Viala et Buser (1969) chez le lapin. Sur des animaux paralysés, sous légère anesthésie des injections de L-Dopa et de 5-HTP, des précurseurs de la dopamine et de la sérotonine induisent des séquences rythmiques des motoneurons antagonistes.

Depuis le début des années soixante et grâce aux préparations d'invertébrés on étudiait le fonctionnement des réseaux de neurones générateurs de programmes moteurs. En ce temps là, qu'on aille à Woods Hole, Plymouth ou St Andrews, on isolait des réseaux de différentes chaînes ganglionnaires *in vitro* qu'elles soient de sangsue, d'Aplysie, de Clione, d'écrevisse, de crevette ou de homard...

¹ Directeur de recherche au CNRS, Plasticité et physio-pathologie de la motricité, Marseille.

en enregistrant l'activité intracellulaire d'interneurones ou de motoneurones, on établissait les premières cartes fonctionnelles. Parallèlement chez les vertébrés, l'école russe de Shik et Orlovsky faisait marcher des chats « aigus » sur tapis roulant en déclenchant leur locomotion par stimulation de la région mésencéphalique. Cette préparation démontre sur des animaux décérébrés la parfaite automaticité de la marche et dissocie le rythme médullaire des activités de régulation soit descendantes soit périphériques.

S. Grillner qui a été un des premiers à décrire les générateurs centraux de la locomotion du chat (1981) va lancer une préparation beaucoup plus "simple" la lamproie. Il avait compris que l'étude cellulaire d'un tel comportement ne pouvait être réalisée que sur une forme très primitive. L'avenir lui a donné raison (Grillner 2003). En effet l'étude *in vitro* de tous ces réseaux a permis de démontrer comme l'a dit R. Llinas (1987) que le neurone n'est pas "platonique" mais capable de comportements très divers suivant son voltage. La présence ou non de différentes conductances, le rend tonique ou rythmique, silencieux ou extrêmement actif. La neuromodulation a prouvé que ces propriétés dépendaient de la présence ou non de substances neuroactives appropriées. Si au début on avait une vision restrictive, rigide, stéréotypée des réseaux, on est frappé aujourd'hui par leurs variabilités et leurs adaptations.

Et l'activité réflexe ? elle est maintenant à sa vraie place et totalement intégrée avec les réseaux centraux. La bataille qui a vu se confronter il y a encore peu, tant d'équipes est aujourd'hui terminée... on ne parle plus que d'activités sensori-motrices démontrant l'importance des deux composants.

Depuis Charcot la locomotion chez l'homme s'est appuyée sur les résultats venus du monde animal ; ainsi la présence de générateurs médullaires paraît une hypothèse fructueuse mais la bipédie en posant des problèmes d'équilibres très complexes suppose un contrôle proprioceptif prépondérant ! Parallèlement la motricité devenant cognitive, la locomotion s'est intégrée dans les processus d'intentionnalité et d'actions volontaires.

Du chat de Sherrington au marcheur intelligent d'aujourd'hui, une bien belle page vient d'être écrite ■

Le Renouveau de la Paléogéographie

Par **Hélène Paquet**¹

Jusqu'à il y a une vingtaine d'années, la paléogéographie était une discipline qui consistait en une reconstitution des différents milieux de sédimentation du passé, à partir de la seule étude des faciès des terrains inventoriés. Mais au cours des deux dernières décennies, la Paléogéographie a fait l'objet d'un bouleversement complet de ses méthodes et de ses approches.

L'élan donné à la Paléogéographie

A partir de 1984, deux grands Programmes – TÉTHYS, du nom de la déesse de la mer, relayé en 1994 par PÉRI-TÉTHYS – se sont mis en place et ont complètement révolutionné la discipline.

Les deux programmes ont associé le monde académique et le monde industriel dans un grand projet de reconstitution de l'histoire, sur 250 millions d'années, d'un immense paléo-océan la Téthys et de ses marges bordières, d'où la dénomination de PÉRI-TÉTHYS. Le Programme TÉTHYS couvrait un vaste domaine géographique depuis les Caraïbes à l'ouest, jusqu'à l'Indonésie et l'Australie à l'est. Le Programme PÉRI-

TÉTHYS concernait une aire plus restreinte, depuis l'Atlantique à l'Oural et la Mer d'Aral pour la marge nord et depuis le Maroc jusqu'au Golfe persique pour la marge sud.

Ce vaste balayage, dans le temps et dans l'espace, a nécessité la collaboration et la complémentarité de nombreuses équipes de recherche pluridisciplinaires, nationales et internationales, et la conjugaison d'approches fondées tout à la fois sur des méthodes classiques (telles les levés de terrain, l'étude minutieuse des paléoflores et des paléofaunes, la stratigraphie séquentielle) et sur des techniques de pointe comme par exemple, la tomographie 3D, la géochimie isotopique, les mesures satellitaires, la simulation informatique.

Les résultats²

L'utilisation d'outils multiples et variés pour analyser très précisément les formations réparties sur les nombreux territoires, les dater, les corrélés d'une région voire d'un continent à l'autre, pour enfin tenter une modélisation des phénomènes répertoriés fournit tout d'abord à la communauté scientifique une gigantesque base de données. Par ailleurs, l'édition de 2 atlas paléogéographiques au 1/10.000.000ème (atlas Téthys : 14 cartes ; Péri-Téthys : 24 cartes) qui font référence à l'échelle mondiale, met à la disposition de toutes les disciplines des Géosciences deux jeux successifs de cartes en couleur qui présentent la

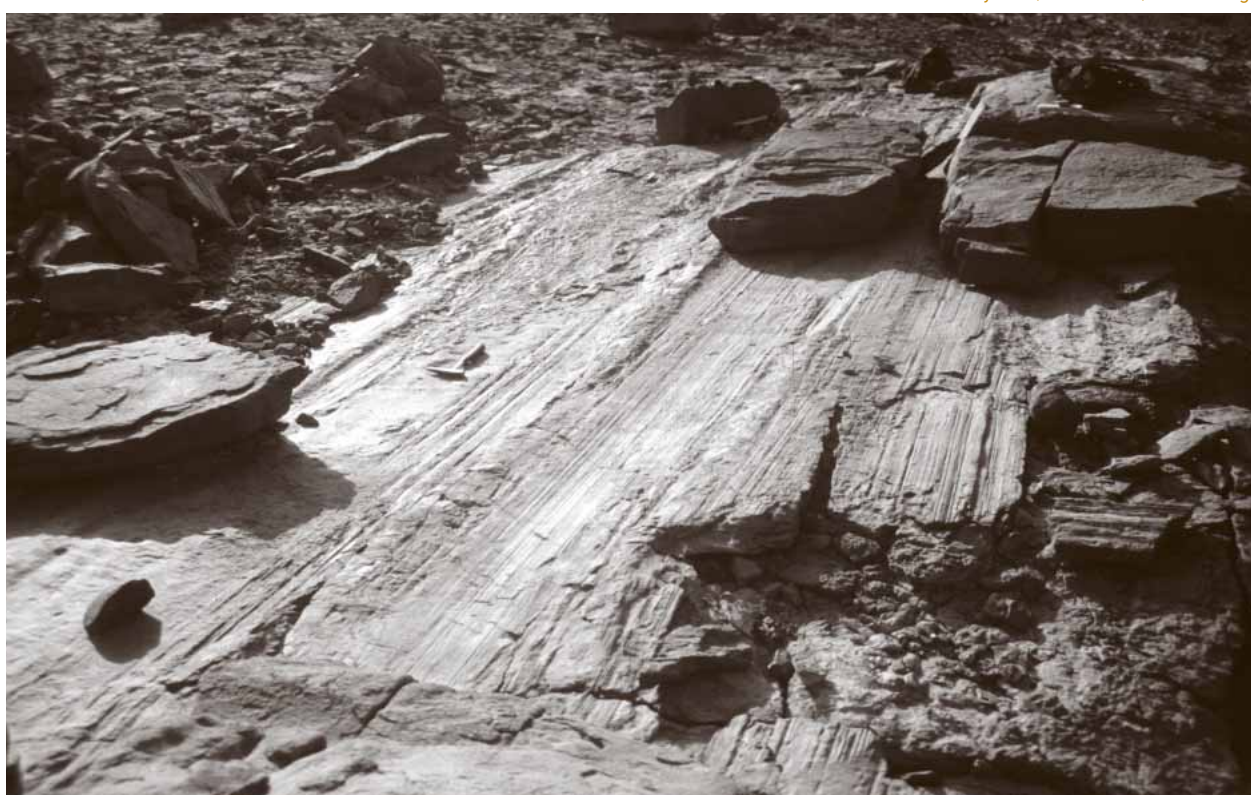
géographie changeante de la Terre au fil des temps géologiques. En outre, la technologie informatique permet aujourd'hui d'obtenir un continuum depuis la fin du Primaire jusqu'à l'Actuel qu'illustrent des reconstitutions animées de Scotese et Besse, accessibles sur CD-ROM ou via Internet. Enfin, l'évolution géodynamique du domaine téthysien met en évidence des inter-relations étroites entre tectonique des plaques, bilans géochimiques, évolution des flores et des faunes, contrôle climatique que toute tentative de modélisation doit prendre en compte.

Quelques exemples démonstratifs

1- L'étude détaillée des paléoflores et des paléofaunes montre que les organismes vivants sont sensibles aux continents qui se rapprochent ou s'éloignent, soit parce qu'ils se retrouvent isolés, dans des « biotopes refuges », soit parce que les espèces qui occupaient des niches écologiques différentes se retrouvent voisines, voire même en concurrence. Ainsi, qu'ils soient macroscopiques ou microscopiques, voire nanoscopiques, les fossiles végétaux ou animaux nous fournissent des informations en particulier sur la position relative des continents et sur les climats. Par exemple, la tectonique des plaques et les variations climatiques sont les principaux facteurs de répartition des barrières de corail. Actuellement, en réponse au réchauffement global, les coraux étendent leur aire

- 1 Directeur de recherche honoraire au CNRS, chargée de mission à l'Académie des sciences.
- 2 L'essentiel d'entre eux a été présenté lors d'un Colloque organisé par l'Académie des sciences et la Société géologique de France, à l'Académie des sciences les 8 et 9 mars 2004.

Planchers glaciaires striés fini-oroviciens dans le bassin de Murzuq, Libye (Photo Max Deynoux, EOST-CGS, Strasbourg).



de distribution latitudinale aux zones de marge, même s'il y a, pour ces organismes, un risque d'extinction à la suite de blanchiments répétés.

2- Des glaciations, particulièrement bien représentées en Afrique de l'Ouest ont pu être mises en évidence à la limite Précambrien – Cambrien et à l'Ordovicien. Leurs caractères glaciogéniques permettent d'affirmer l'existence de calottes glaciaires comparables à celles qui ont recouvert les boucliers scandinave ou canadien, ou qui recouvrent encore l'Antarctique. La glaciation à la limite Précambrien – Cambrien est en étroite relation avec l'orogénèse panafricaine et a la particularité d'être représentée sur tous les continents; elle avait donc une extension mondiale, y compris dans les zones équatoriales. D'où l'hypothèse d'une terre « boule de neige » (Snowball Earth) englacée qui implique des considérations géochimiques globales. La glaciation fini-ordovicienne était, elle, localisée au Pôle Sud de l'époque; elle ne paraît pas avoir été associée à un événement orogénique majeur, mais à l'existence d'une vaste plate-forme cratonique. La caractérisation de paléosurfaces liées à la dynamique glaciaire est particulièrement spectaculaire en Libye où l'on observe des planchers striés (voir figure) figés dans les grès.

3- L'évolution géodynamique du domaine téthysien et de ses marges affectées alternativement de phases tectoniques compressives et distensives nous explique comment s'accumule et évolue la matière organique et ainsi comment naissent et se distribuent les gisements de pétrole, de charbon et de gaz au cours des temps géologiques, en nous fournissant un guide très précieux pour une orientation de l'exploration future des hydrocarbures.

A une époque où l'étude du système Terre et, en particulier, la compréhension des changements climatiques passent par la quantification et la modélisation, la moisson de résultats obtenus lors de ces deux dernières décennies constitue un calage particulièrement précieux. Le renouveau de la Paléogéographie après nous avoir donné un éclairage neuf et nombre d'enseignements sur le Passé, nous ouvre encore d'innombrables perspectives pour l'avenir ■

Bibliographie :

Dercourt J., Ricou L.E. & Vrielynck B. (eds) (1993). – Atlas Tethys paleoenvironmental maps. Gauthier-Villars, Paris : 307 p., 14 maps, 1 pl.

Dercourt J., Gaetani M., Vrielynck B., Barrier E., Biju-Duval B., Brunet M.F., Cadet J.P., Crasquin S. & Sandulescu M. (eds) (2000) – Atlas Peri-Tethys, Palaeo-geographical maps. CCGM/CGMW, Paris : 24 maps and explanatory notes : I-XX ; 1-269.

Scotese C. R.
<http://www.scotese.com/ResearchStatement.htm>

Par **Philippe Nozières**²

Dans le cadre de la mission qui lui a été confiée le 15 juillet 1998 par le Comité interministériel de la recherche scientifique et technique, l'Académie des sciences a décidé de s'associer à l'Académie des technologies pour réaliser l'étude consacrée aux nanosciences et aux nanotechnologies, de déterminer les points forts et ceux qu'il convient de développer ou de créer éventuellement au prix de structurations nouvelles.


Au cours du XX^{ème} siècle, qui a été appelé le siècle de la science et de la technologie, et tout particulièrement lors de sa dernière décennie, des avancées considérables en sciences et technologie ont apporté des changements sans précédent à travers le monde. La conférence prophétique de Richard P. Feynman « There's plenty of room at the bottom », de 1959, date la prise de conscience de la communauté scientifique de ce que la possibilité de manœuvrer la matière atome par atome ouvrira des champs insoupçonnés.

Comme pour la physique et la nanotechnologie, le chimiste a toujours manipulé des objets de taille nanométrique, mais son ambition est devenue actuellement de contrôler l'organisation de la matière en termes de propriétés chimiques, de propriétés physiques et de morphologie. La chimie est arrivée à une bonne connaissance des concepts qui la gouvernent et à une excellente maîtrise des voies de synthèse. Elle a obtenu de la physique des méthodes de caractérisation fiables et l'informatique lui a donné des méthodes de calcul permettant des modélisations précises qui, dans l'avenir, ouvriront l'accès à des études plus prévisionnelles. Cet ensemble d'outils autorise l'approche de cet objectif ambitieux prédictif; il ne pourra être atteint qu'en collaboration étroite avec des physiciens.

En ce qui concerne la physique, depuis des décennies les progrès de la micro-électronique ont reposé sur une miniaturisation de plus en plus poussée, afin d'améliorer la rapidité et réduire la dissi-

ipation. Mais, au-delà des prouesses technologiques, le comportement physique restait toujours classique, fondé sur la bonne vieille loi d'Ohm (on traite le courant électrique comme un écoulement fluide). La situation a aujourd'hui radicalement changé. On sait observer et manipuler des objets d'échelle atomique, qu'il s'agisse d'agrégats, de structures moléculaires complexes ou même d'atomes individuels. On rentre ainsi dans un monde nouveau où les concepts de la physique macroscopique sont caducs. Les comportements deviennent intrinsèquement quantiques, bouleversés par la cohérence de phase. Des notions aussi simples qu'un montage en série ou en parallèle ne sont plus valides ! La nature discrète de la charge électrique permet d'imaginer des systèmes logiques originaux et pourtant très simples, où l'on « compte » les électrons un à un. Plus généralement, des notions aussi familières qu'un équilibre thermodynamique ou une transition de phase doivent être entièrement repensées. C'est là une véritable révolution conceptuelle, qui naturellement ouvre à la physique une *terra incognita* fascinante. Mais c'est aussi l'amorce d'une révolution technologique, ouvrant la voie à des applications futuristes. Indépendamment de la miniaturisation toujours plus poussée de l'électronique, l'accès à l'échelle du nanomètre permet d'imaginer des nanostructures, des « nanomachines » capables de transporter des molécules, de marquer ou de modifier une structure locale. On peut par exemple encapsuler des médicaments et contrôler leur transport et leur déploiement *in vivo*. On peut élaborer de objets moléculaires aux fonctionnalités voulues. Les implications dans tous les domaines sont considérables. Quelques réalisations existent déjà, d'autres restent encore aujourd'hui un rêve — mais qui se matérialisera très vite.

Les enjeux sont multiples et se manifestent à tous les niveaux, scientifiques et technologiques bien sûr, mais aussi économiques, voire sociétaux dans la mesure où des percées majeures peuvent affecter notre mode de vie. La microélectronique a conduit au développement fulgurant de l'informatique et des moyens de communications (il suffit de regarder les téléphones portables autour de soi). Les nanotechnologies portent en germe des applications différentes, mais tout aussi importantes. En agissant au niveau des atomes et des molécules, on peut modifier profondément les propriétés de la matière sous toutes ses formes. Cette capacité sans précédent va probablement bouleverser tout ce que l'on conçoit et fabrique, des



vaccins aux ordinateurs et des pneus de voiture aux objets pas encore imaginés. Mais pour y parvenir, il ne suffit pas de laisser libre cours à l'imagination des chercheurs car la recherche en nanotechnologies est distincte de celle en nanosciences : elle doit être faite en vue des applications et rechercher un impact économique. Encore faut-il garder la tête froide. La reproduction ou la création d'un être vivant artificiel, même des plus élémentaires relève de la fiction la plus totale. Nous sommes encore très loin d'avoir compris suffisamment le monde du vivant pour être en mesure d'en recréer fut-ce une parcelle, et ce quels que soient les moyens que biologistes, physiciens et chimistes seraient susceptibles de mettre en commun. La nature est plus douée que nous ! Et pourtant, la nature elle-même ne sait pas « faire » des êtres intelligents microscopiques. C'est qu'elle obéit aux lois de la physique, dans le contexte de la théorie de l'information, qui introduisent des quantités incontournables telles que énergie, entropie, bruit, etc. Les rêves, voire délires, auxquels on assiste aujourd'hui sur les dangers des nanotechnologies, liés à l'apparition de matière intelligente constituée d'objets microscopiques qui échapperaient au contrôle humain, sont du ressort de la science-fiction. L'argument qui consiste à suggérer la possibilité de l'émergence d'une intelligence collective de ces multiples objets ignore les limites de cette intelligence collective (ainsi que l'on peut l'observer dans les sociétés animales telles que les fourmières), quand elle n'est pas accompagnée d'échanges massifs d'informations (eux aussi soumis aux lois physiques, c'est-à-dire en particulier nécessitant énormément d'énergie), comme dans un cerveau unique.

Nanosciences nanotechnologies¹

Il n'en est pas moins vrai qu'en nanotechnologies, comme dans tous les secteurs où l'on ouvre de nouvelles possibilités à l'activité humaine, il faut être vigilant sur les effets imprévus et nuisibles : il y aura des domaines où il faudra faire des études d'impact, d'autres encore où il restera des zones d'incertitude et où il faudra aller avec précaution. Mais cela n'est pas, à nos yeux, très différent des précautions qu'il faut prendre dans tous les secteurs, en particulier en biologie avec ses progrès extraordinaires, progrès déjà sources de soulagement pour beaucoup de souffrances humaines, progrès porteur de beaucoup d'espérances (que l'on songe aux espoirs de vaincre les grands fléaux tels que maladies d'Alzheimer et de Parkinson, Sida) mais aussi sources de nouveaux dangers, par détournement des progrès ou par effets secondaires non prévus. En particulier, dès lors qu'il deviendra possible de créer des « prothèses moléculaires », relevant plus ou moins de la biochimie, il est clair que la dimension éthique deviendra primordiale, avec des obligations de contrôle qui s'imposent, comme il est d'usage en biologie et en médecine. Rappelons qu'en leur temps, ce sont les biologistes qui ont imposé un moratoire sur les manipulations génétiques.

Toutes les promesses des nanosciences et des nanotechnologies ne seront pas tenues en un jour. Si les premiers développements sont déjà à notre porte, d'autres nécessitent encore des recherches et des développements identifiés, d'autres encore, plus futuristes et ambitieux, n'aboutiront pas avant longtemps. Les différentes échelles de temps sont importantes et doivent être traitées de concert. Les programmes de demain doivent être réalistes – ils ouvrent déjà des champs considérables. Mais le rêve d'après-demain ne se construira que s'il est engagé dès maintenant. Tout en gardant les pieds sur terre, il faut préserver la part de rêve qui, aujourd'hui

futuriste, sera plus tard l'ultime justification de l'effort actuel.

Convaincues que dans ce défi scientifique et économique majeur, la France et l'Europe peuvent se prévaloir de forces reconnues internationalement, l'Académie des sciences et l'Académie des technologies veulent témoigner dans ce rapport « Nanosciences, nanotechnologies » des savoirs nationaux et de la nécessité de travailler ensemble autour d'objectifs communs. Aussi le rapport adoptera un plan en quatre parties :

- conclusions et recommandations communes ;
- nanochimie (l'art de synthèse et son contrôle) ;
- nanophysique (concepts et propriétés des matériaux) ;
- nanotechnologies (composants et intégration dans les architectures en vue d'applications).

Présentés successivement, les trois exposés s'interpellent et montrent que les communautés « chercheurs chimistes, physiciens et ingénieurs » vivent et doivent vivre de plus en plus en étroite collaboration.

L'absence de la nanobiologie peut sembler choquante : elle est délibérée, en premier lieu parce qu'aucun des participants à ce rapport n'est compétent, mais surtout parce que la nanobiologie est un monde aux multiples facettes, auquel seuls des biologistes peuvent rendre justice. Certaines applications sont strictement biologiques, par exemple les puces à ADN où l'on dépose sur une puce un réseau de segments types, créant un puissant outil d'analyse parallélisé. Parfois les nanotechniques apparaissent comme un nouvel outil de la biologie. On peut ainsi étudier des objets biologiques individuels (par opposition aux méthodes statistiques), suivre le transport électrique à travers des canaux ioniques (membranes, protéines), insérer des marqueurs fluorescents, comprendre les mécanismes des moteurs moléculaires. Si l'on sait un jour débobiner l'ADN sans le casser, on peut rêver d'un séquençage rapide et bon

marché ! À l'inverse, le biomimétisme rêve d'utiliser le modèle vivant comme outil des nanotechniques : peut-on rêver d'un microprocesseur à ADN ?

Quelle que soit son échelle, la biologie est toujours un art difficile. La démarche naturelle du physicien ou du chimiste est de simplifier pour comprendre. Mais simplifier un système vivant revient en général à le tuer. Face à ce monde de la complexité, les biologistes ont leur propre façon de penser et d'aborder les problèmes. Les physiciens, eux, ne savent pas gérer la redondance et la faculté de régénération qui sont des atouts fondamentaux du vivant. Les maîtres d'œuvre d'un rapport sur la nanobiologie doivent donc être les biologistes : les physiciens, chimistes et ingénieurs apportent leur moisson de prouesses techniques, mais ils ne doivent surtout pas projeter leur manière d'appréhender l'inconnu. Un tel rapport doit impérativement compléter celui-ci.

Pour conclure cette présentation une mise en garde s'impose. Les nanosciences et les nanotechnologies sont au premier plan de l'actualité (ce rapport n'est pas le premier sur le sujet). Elles ouvrent un champ considérable : il faut de toute évidence leur consacrer un effort particulier et soutenu.

Un grand programme de nanosciences et nanotechnologies a de nombreux effets bénéfiques : il permet de motiver et de réorienter une partie des recherches, et des chercheurs, vers des domaines nouveaux, à la fois porteurs d'excellentes recherches et de nouveaux secteurs applicatifs.

À côté des éléments bénéfiques apportés par un tel programme, il faut se prévenir de quelques risques importants : un premier écueil est le risque de voir rebaptiser nanosciences et nanotechnologies des recherches qui n'en sont pas vraiment. Un autre est de voir proposer des sujets de piètre qualité sous couvert d'applications très futuristes, pour ne pas dire parfois fumistes ! Ceci est particulièrement vrai en nanotechnologies, où il faudra veiller à bien

identifier les sujets à leur vrai stade de développement (recherche fondamentale, recherche exploratoire, démonstration de concept, validation de concepts, prototypes, etc.) et les financer au niveau correspondant. Là, comme ailleurs, le financement doit être appliqué sur appels d'offres compétitifs et sur critères rigoureux de qualité.

Mais les nanosciences et nanotechnologies ne doivent pas non plus étouffer les domaines plus traditionnels, eux aussi porteurs d'innovation. Le nanomonde est un chapitre nouveau et essentiel de la science, mais ce n'est qu'un chapitre. Il en est bien d'autres qui peuvent aussi être le terreau d'où émergeront des percées futures des nanosciences elles-mêmes. Pour prendre un exemple, ce sont des progrès de la physique des surfaces et de la croissance cristalline qui permettent aujourd'hui de rêver d'auto-organisation. Négliger le patient travail de compréhension des physiciens et des chimistes serait une grave erreur, à terme stérilisante pour toutes les disciplines. Il y a donc un équilibre délicat à trouver, qui d'ailleurs dépend des disciplines : si les physiciens ont parfois trop tendance à sauter sur les nouveautés, les chimistes regardent souvent le monde « nano » avec une certaine méfiance.

La recherche moderne ne peut s'affranchir d'un effort de programmation, et c'est dans cet esprit que s'inscrit ce rapport. Mais elle doit impérativement préserver des espaces de liberté où la créativité des chercheurs puisse se donner libre cours : c'est à ce niveau qu'émergent les véritables percées conceptuelles. Articuler cette liberté avec une gestion efficace demande une grande souplesse et un jugement scientifique sûr. Un écueil à éviter est « l'effet de mode », qui dans le cas présent consiste à badigeonner d'un vernis « nano » tout et n'importe quoi afin d'obtenir des moyens : « plus nano que moi tu meurs » ! On crée un domaine nouveau avec des idées, pas avec des mots ■

Un demi siècle dans le traitement chirurgical des scolioses

Par Yves Cotrel¹

Ce parcours a commencé bien modestement en 1948 à l'Institut Calot de Berck. Depuis le début du siècle, les patients atteints d'affections ostéo-articulaires, surtout tuberculeuses, y affluaient de toutes parts. Allongés face à la mer sur leurs « gouttières », ils y passaient des années. Parmi eux se trouvaient de nombreux enfants et adolescents atteints de déformations du squelette, notamment de scoliose grave. Ils étaient immobilisés dans de grands corsets plâtrés sous lesquels on superposait des quantités croissantes de plaques de feutre pour corriger les asymétries de leur thorax. Ils étaient ensuite munis d'un corset de cuir ou de celluloïd

¹ Fondateur et président du Conseil scientifique de la fondation Yves Cotrel pour la recherche en pathologie rachidienne - Institut de France.

qu'ils devaient garder le plus souvent à vie. J'appris à imposer ce traitement aux patients dont j'avais la charge. Il était évident que la correction obtenue ne pouvait être maintenue que par la chirurgie. Celle-ci consistait à souder entre elles les vertèbres de la courbure scoliothique par une greffe vertébrale. La première eut lieu en 1953 et fut réalisée par le professeur Jean Cauchoix. Le patient était opéré dans son plâtre, refermé avant son réveil. Il devait alors rester allongé pendant 12 à 18 mois, jusqu'à ce qu'une fusion osseuse solide apparaisse. Le nombre de scolioses en traitement était sans cesse croissant. De 1958 à 1977, les perfectionnements successifs apportés aux techniques orthopédiques et chirurgicales permirent d'améliorer les corrections et de réduire la durée d'immobilisation externe, mais le plâtre et le corset post-opératoires étaient toujours nécessaires. En 1977, classé « invalide définitif » pour raisons de santé, j'ai dû abandonner toute activité professionnelle, quitter Berck et me retirer dans ma Bretagne natale. C'est dans un petit atelier

aménagé chez moi que j'ai entrepris et mené de 1979 à 1982 des recherches en vue de réaliser une instrumentation implantable innovante, capable de réaliser simultanément la correction tridimensionnelle de la déviation scoliothique et une stabilisation stricte du segment à fusionner. La première opération fut réalisée à Paris le 21 janvier 1983 par le Pr Jean Dubousset. L'opéré fut mis sur pied immédiatement après sans plâtre ou corset. Au 1^{er} janvier 2004, plus de 400 000 patients ont été opérés à travers le monde avec cette instrumentation ou ses dérivés. La création de la Fondation Yves Cotrel pour la recherche en pathologie rachidienne à l'Institut de France en 1999 et de sa filiale américaine, la Cotrel Spinal Research Foundation en 2001, est l'aboutissement naturel de ce long itinéraire. On ne peut plus se contenter aujourd'hui, pour les scolioses idiopathiques qui représentent 80 % de toutes les scolioses structurales, d'améliorer les techniques de correction-fusion. Le vrai problème est ailleurs. Il faut le reprendre à sa source. « Pourquoi, Comment ? »

Ces questions que les enfants de Berck me posaient il y a 55 ans sont toujours sans réponse. Mobiliser, au-delà de toutes les frontières, les ressources, énergies et compétences, dans toutes les disciplines susceptibles d'être concernées, pour explorer toutes les pistes et les combinaisons possibles en vue d'identifier les causes de la maladie, de prévoir son évolution et de prévenir son apparition, tel est le but que s'est fixé la Fondation pour son programme 2001-2006. 40 projets de recherche ont été soumis au Conseil scientifique. 15 ont été pris en charge pour une durée de 3 ans. Ils sont pluridisciplinaires et concernent des domaines aussi divers que la génétique, la biomécanique, l'endocrinologie, l'anatomopathologie, l'oto-rhino-laryngologie, la biochimie sanguine, la neurologie. Ils sont conduits au Canada, en Chine, aux États-Unis, en France, en Grande-Bretagne et au Japon. En dépit de leur éloignement géographique, les 11 premières équipes se sont réunies le 16 octobre 2003 à l'Institut de France pour faire le point de leurs travaux et discuter ensemble les perspectives qu'ils ouvrent ■

Des bactéries... à l'Académie

Par Pascale Cossart¹

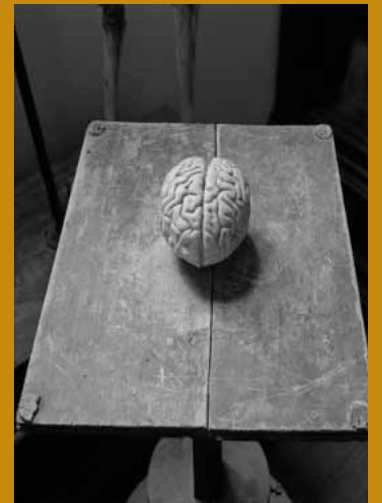
Lors d'une conférence-débat intitulée « La virulence des bactéries pathogènes », organisée par Pascale Cossart et Daniel Louvard, membres de la section biologie cellulaire et moléculaire, six microbiologistes français ont exposé leurs travaux récents sur les toxines bactériennes et différentes bactéries pathogènes, soulignant l'étonnante diversité des mécanismes utilisés par les microbes pour

établir une infection et mettant en lumière, comme Daniel Louvard l'a ensuite résumé, que « les bactéries pathogènes peuvent venir au secours des biologistes cellulaires pour explorer des phénomènes mal compris » tels que la motilité cellulaire active dépendante. Patrice Boquet² a d'abord exposé que « les toxines bactériennes sont non seulement des armes, mais aussi des outils... et des alliés ». En effet, à l'aide d'une toxine diphtérique recombinante fusionnée à l'interleukine 2, on peut tuer certaines cellules cancéreuses et traiter des infections malignes jusque là incurables. Pascale Cossart a ensuite montré que *Listeria* est une bactérie qui traverse des barrières très étanches (barrières intestinales, barrière hémato-encéphalique et placentaire) passe donc *via* des aliments contaminés, de la lumière intestinale au cerveau et au placenta. Cette bactérie est assez étonnante car elle entre dans beaucoup de cellules normalement non phagocytaires, telles celles de l'intestin et passe ensuite de cellule en cellule en utilisant

pour ce faire un mécanisme au cours duquel elle recrute l'actine cellulaire et la polymérise pour se propulser... Comme l'a ensuite montré Philippe Sansonetti³, *Shigella*, bien que partageant certaines propriétés de *Listeria*, est une bactérie responsable de diarrhées qui dans l'intestin stimule le système immunitaire de façon outrancière et « enflamme » tout sur son passage. L'exposé de Jean-Pierre Gorvel⁴ a porté sur *Brucella* une bactérie responsable d'infections diverses chez beaucoup de mammifères y compris l'homme : cette bactérie est comme *Listeria* et *Shigella* une bactérie intracellulaire, mais qui après son entrée dans les cellules se cache dans une vacuole à l'abri des armes intracellulaires. Comment la bactérie établit une niche où elle se réplique efficacement et comment elle acquiert ses nutriments est l'objet de recherches intenses. Xavier Nassif⁵ a ensuite décrit les méningites provoquées par *Neisseria meningitidis*, une

bactérie commensale du nasopharynx qui traverse ensuite les barrières endothéliales et envahit les méninges. Enfin Agnès Labigne⁶ a décrit l'extraordinaire diversité des souches d'*Helicobacter pylori*, une bactérie découverte il y a seulement 20 ans et qui est responsable d'ulcères et de cancers gastriques en conséquence à une infection chronique et à des lésions répétées de la muqueuse gastrique. Cette conférence-débat a soulevé de nombreuses questions stimulées par ce qu'on appelle le retour des maladies infectieuses. Ce retour est essentiellement dû à l'apparition, chez beaucoup de bactéries, de nombreuses résistances aux antibiotiques, à la réémergence d'infections qu'on croyait disparues (telles la tuberculose...) ainsi qu'à l'apparition de nouvelles infections. Ce retour des maladies infectieuses est très inquiétant et nécessitera la mise en œuvre de nouveaux moyens de lutte et de prévention qui requièrent une meilleure connaissance des mécanismes utilisés par les bactéries pathogènes et donc exactement le type de travaux qui ont été exposés ce jour là ■

¹ Membre de l'Académie des sciences, professeur à l'Institut Pasteur.
² Professeur des universités, praticien hospitalier à la Faculté de médecine, Nice.
³ Membre de l'Académie des sciences, professeur à l'Institut Pasteur.
⁴ Directeur de recherche au CNRS, Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, Marseille.
⁵ Directeur de l'unité de pathogénie des infections systémiques, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.
⁶ Chef de l'unité de pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur, Paris.



la lettre n° 12/ de 2004 de l'Académie des sciences

Publication de l'Académie des sciences

23, quai de Conti 75006 PARIS
Tel : 01 44 41 43 68
Fax : 01 44 41 43 84
http : www.academie-sciences.fr

Directeur de publication :
Nicole Le Douarin

Directoire :
Nicole Le Douarin
Jean Dercourt

Rédacteur en chef :
Jean-Didier Vincent

Secrétariat général de rédaction :
Marie-Christine Brissot

Conception graphique
Direction artistique
Nicolas Guilbert

Photographies :
p.p. 1, 3, 6, 8, 10, 12, 15, 20
photos N. Guilbert
pp. 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 14, 16, 17, 18, 19
photos (DR).
La photographie de la couverture a été faite au Département de Morphologie de l'École nationale supérieure des Beaux-Arts de Paris.

Comité de rédaction :
Jean-François Bach, Roger Balian,
Jack Blachère, Édouard Brézin,
Pierre Buser, Paul Caro,
Jules Hoffmann, Alain Pompidou, Pierre
Potier, Érich Spitz,
Jean-Christophe Yoccoz

Photogravure & impression :
Edipro/Printreference™
01 41 40 49 00

n° de C.P. : 0108 B 06337