

Présentation générale

Henri Korn

La science est confrontée à de nombreux défis dont le plus difficile, mais aussi le plus exaltant est sans doute, pour les décennies à venir, d'élucider comment fonctionne notre cerveau et, plus précisément, 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. Appréhender le cerveau est indispensable afin de nous comprendre nous-mêmes, grâce à l'étude des fonctions élémentaires des cellules nerveuses, des fonctions sensorielles et motrices, des comportements dits intégrés et enfin des processus cognitifs plus spécifiques à notre espèce. Ceux-ci sous-tendent en effet la pensée, le langage, l'acquisition de l'écriture, la culture et par conséquent la relation que l'homme entretient avec lui-même, avec ses semblables et avec le monde qui l'environne.

Dans ce contexte, les exposés qui suivent s'attachent à mettre en évidence, à l'aide d'exemples précis obtenus dans les meilleurs laboratoires, quelques notions essentielles qui sont brièvement résumées ci-dessous.

En premier lieu, que les progrès des neurosciences (qu'il conviendrait mieux d'appeler la Neurosciences) conditionnent ceux de la neurologie, et de la psychiatrie, de nos connaissances sur le développement normal et pathologique du système nerveux et la psychologie. Notre compréhension des causes et des mécanismes normaux et de ceux mis en jeu dans les grandes maladies du système nerveux (affections neurodégénératives – Parkinson, Alzheimer – épilepsies, toxicomanies...) a connu récemment des avancées et ouvert des horizons qui étaient simplement inconcevables il y a de cela moins de trente ans. Les plus spectaculaires, ainsi que les avancées thérapeutiques à l'horizon sont évoquées ici. Nombre d'industries – qu'elles soient pharmaceutiques ou qu'elles concernent l'instrumentation, en particulier l'imagerie cérébrale, la fabrication de prothèses et la robotique ou les sciences de l'informa-

XXVIII Neurosciences et maladies du système nerveux

tion – sont également tributaires et bénéficient de ce fantastique bon en avant. **Chacun des chapitres de cet ouvrage a donc été rédigé avec une ligne directrice essentielle : illustrer l'apport nouveau et décisif des recherches fondamentales en neurologie et en psychiatrie, apport qui semblait inimaginable il y a peu de temps encore aux plus optimistes d'entre nous.**

Par ailleurs, la quantité de données déjà obtenue dans le domaine de la Neurosciences est considérable mais son volume, ainsi que sa diversité due à la complexité du système nerveux et à son organisation hiérarchique, posent des problèmes spécifiques entièrement nouveaux pour la gestion et l'utilisation de ce savoir « éclaté » aux fins de nouvelles avancées, ou encore pour sa transmission à un large public. Ces difficultés qui ne cessent de s'accroître pourront être surmontées en partie en faisant appel aux technologies de l'information et, de façon plus spécifique, à une discipline nouvelle appelée neuro-informatique ainsi qu'aux sciences théoriques du cerveau. Nous en illustrons plus bas la nécessité à l'aide de quelques exemples qui touchent aux activités cérébrales mises à contribution par les fonctions cognitives, ainsi que lors de leurs déficits. Cependant, il faut insister sur l'importance des autres branches de la connaissance telles la génétique, la biologie cellulaire et moléculaire, la biophysique, la biochimie, l'imagerie, dont les avancées spectaculaires révolutionnent en ce moment la neurobiologie. D'autre part, aucune théorie, même partielle, du cerveau, ne pourra se développer sans que soit fait appel à des domaines du savoir allant des mathématiques aux sciences humaines. Les exposés qui suivent sont donc un plaidoyer pour que soient enfin brisées les barrières qui trop souvent encore cloisonnent ces différents champs d'expertise.

Le cerveau est caractérisé par la multiplicité de ses niveaux d'organisation qui s'échelonnent de la molécule à la conscience. Sa complexité et son parallélisme ont favorisé l'apparition d'une multiplicité d'approches expérimentales qui étaient, jusqu'à une époque récente, essentiellement descriptives. Une première période d'exploration, qui s'étend de 1960 et 1980 a bénéficié de l'impulsion et du soutien décisifs de la DGRST. Les techniques neuro-anatomiques, celles de l'électrophysiologie, de la biochimie et de la biologie moléculaire croissante ont permis aux chercheurs français d'aborder la physiologie fine du muscle, les mécanismes élémentaires de la transmission synaptique, d'établir des schémas détaillés des connexions neuro-neurales dans le cerveau, ou encore de promouvoir les modèles d'invertébrés (ganglions sensorimoteurs d'une richesse insoupçonnée) ou de vertébrés (cortex cérébral). Des champs entièrement nouveaux ont été ouverts avec la première identification du récepteur à un neuromédiateur (nicotinique) et la description de ses propriétés fonctionnelles. Les premières cartes biochimiques du cerveau, qui ont révélé l'importance de médiateurs telles la dopamine du cortex et la sérotonine, ont été établies. Les relations entre la structure et

la fonction des synapses qui assurent la transmission de l'information entre les neurones ont été abordées pour la première fois. Simultanément, d'autres équipes effectuaient les enregistrements électrophysiologiques chez l'animal vigile. Ils en décrivaient les activités de base, spontanées ou évoquées, qui accompagnent l'éveil et le sommeil (en particulier le sommeil dit « paradoxal » qui signe l'apparition du rêve), ainsi que les différents rythmes électriques qui reflètent la mobilisation d'ensembles de neurones définis lors de l'attention, de l'activation des systèmes sensoriels ou de certains comportements moteurs. Ces avancées, qui sont à la base de ce qu'il est convenu d'appeler aujourd'hui « physiologie fonctionnelle et cognitive » (laquelle fait suite à la traditionnelle physiologie « intégrée » de Sherrington), expliquent que la communauté française des neurobiologistes ait figuré alors, et figure encore en ce qui concerne certains de ses pionniers et leurs élèves, dans les premiers rangs de la compétition internationale.

À partir des années 80, la biologie moléculaire, en liaison avec la biophysique, a conduit à une compréhension toujours plus fine des mécanismes cellulaires : dissection des canaux membranaires et synaptiques, analyse des interactions élémentaires ligands-récepteurs, pharmacologie des récepteurs, identification des systèmes de messagers intracellulaires engagés dans la transduction des signaux. Les techniques de transgénèse permettent de plus de mesurer au niveau du neurone les conséquences de modifications génétiques ciblées dont l'expression fonctionnelle peut être induite ou réprimée sélectivement par l'expérimentateur, par exemple à des phases précises du développement (dont l'étude a fait un bond en avant sans égal lorsque fut mis à son service à Nogent l'extraordinaire potentiel de l'embryologie expérimentale), ou encore lors des protocoles sans cesse plus affinés de conditionnement comportemental. Ces avancées majeures, auxquelles ont fortement contribué des chercheurs français de premier plan, ont eu leur importance non seulement pour l'établissement de la carte d'identité moléculaire et du pouvoir intégratif du neurone mais également pour la découverte, inespérée, de la remarquable plasticité des connexions interneuronales.

Malheureusement, ni les pouvoirs publics, ni les grands organismes de recherche, ni la communauté scientifique elle-même n'ont toujours su apprécier à leur juste dimension les implications de la révolution scientifique qui s'amorçait sous leurs yeux, ni accomplir les réformes qu'elle imposait. Et ce, bien que les neurosciences, qui avaient pris leur essor en France dès les années 1950, y soient désormais particulièrement actives et disposent d'un fort potentiel de jeunes chercheurs qu'il suffisait de savoir soutenir et mobiliser. Que ce soit sous l'égide du CNRS (environ 350 laboratoires propres ou en partenariat avec l'université), de l'INSERM, dans le département des Sciences de la Vie, du CEA et enfin à l'INRA. Et bien que la Société française des neurosciences regroupe près de 2000 membres actifs, répartis dans tout le pays.

Or, depuis 1980, des méthodes nouvelles d'investigations du cerveau ont imprimé une direction nouvelle aux neurosciences au Japon, aux États-Unis et en Allemagne. À titre d'exemples, l'imagerie qui permet, chez l'homme et le primate, de combler le fossé entre la neurobiologie classique, l'étude des comportements et la neuropsychologie et qui recouvre chez l'animal un champ très vaste, avant tout moléculaire, mais également en biologie du développement et en physiologie intégrée. De même, les enregistrements simultanés de plusieurs cellules et le traitement des données à l'aide d'algorithmes dérivés de la dynamique non-linéaire qui permettent d'apprécier le couplage entre partenaires d'une même assemblée de neurones ainsi que l'émergence de leurs propriétés collectives, de relier l'activité de groupes neurones identifiés à la perception et à des comportements complexes chez l'animal vigile, en particulier chez les primates. Cette évolution, qui donne enfin accès au niveau macroscopique d'organisation fonctionnelle du cerveau, c'est-à-dire au langage parlé, aux différentes formes de la mémoire, aux émotions et à la conscience, n'a pas reçu en France, malgré les efforts de quelques chercheurs d'avant-garde, le soutien qu'elle mérite ; il en est de même de la modélisation du système nerveux et des neurosciences dites computationnelles. En a résulté un déclin dramatique des neurosciences intégratives et des études consacrées aux grandes fonctions du cerveau, au codage et au traitement des informations sensorielles, à la représentation de l'action, aux états de vigilance... et par voie de conséquence aux recherches cliniques associées, qu'elles soient pharmaceutiques ou industrielles. Ce déclin et les dangers qu'il recèle, aussi bien pour la connaissance que pour la santé publique, a été souligné sans succès dans de nombreux rapports précédents, dont certains étaient commandités pourtant par les ministres successifs de la Recherche ainsi que par Monsieur le Président de la République (janvier 2000). Ce défaut d'attention est d'autant plus surprenant que les talents disponibles sont légions dans notre pays, dans tous les domaines d'expertise qu'il convient de mobiliser et de rapprocher. Or, notre remise à niveau impose de favoriser sans tarder la collaboration de disciplines (mathématiques, physique, sciences de l'ingénieur, psychologie expérimentale et neurosciences cliniques et fondamentales) qui restent encore enseignées sans relations entre elles dans nos écoles et qui sont toujours financées et évaluées séparément par les commissions « spécialisées » de nos grands organismes de recherches.

Le retard ainsi accumulé ne sera pas sans effets sur la nouvelle étape scientifique qui s'annonce, celle de la post-génomique, que la France est pourtant à même d'affronter avec succès étant donné l'importance de ses investissements et de ses acquis en biologie moléculaire et cellulaire. Le séquençage du génome humain a ouvert une ère nouvelle avec le dénombrement de nos 30 000 gènes, et les principales molécules du cerveau sont désormais connues. Les applications

potentielles de ces découvertes (qui à elles seules mériteraient un autre volume) sont immenses : d'abord dans le domaine de la connaissance, étant donné bien sûr l'énigme que pose ce nombre restreint de gènes face à l'extraordinaire complexité du cerveau et de ses fonctions, mais surtout en offrant la possibilité d'aborder la difficile question du lien qui relie les gènes, les canaux ioniques, et les récepteurs avec le développement du système nerveux, ainsi que ses fonctions cognitives et la conscience. D'autre part et plus encore en biotechnologies, avec leurs nombreuses incidences thérapeutiques, que ce soit en pharmacologie ou en thérapie génique.

Les textes qui suivent, ne prétendent en rien être exhaustifs ¹. Certains d'entre eux ont été rédigés par des chercheurs appartenant à des équipes encore en voie de formation. Ils font parfois état de recherches qui sont encore à l'état d'ébauche et qui ne tiendront peut-être pas toutes leurs promesses. Ils sont destinés à illustrer ces notions générales et à souligner, y compris au vu des chapitres manquants (en particulier en neurosciences mathématiques dont l'importance ne cesse de croître, aussi bien au plan théorique que pour l'analyse des données expérimentales et en physiologie fonctionnelle telles que ces disciplines viennent d'être définies), dans quelles directions s'imposent les efforts institutionnels et les investissements les plus urgents, auxquels sont consacrées les recommandations présentées en conclusion de cet ouvrage.

1. Des domaines entiers de recherches ne sont pas traités ici. Tel est le cas des neurosciences cellulaires et moléculaires, ainsi que celui du développement, qui sont examinés en détail dans des rapports distincts de l'Académie des sciences, ainsi que la neuroépidémiologie qui apparaît cependant en filigrane dans diverses contributions. D'autres sont insuffisamment développés. Au premier chef, la recherche clinique, aujourd'hui en pleine évolution et dont les exigences éthiques doivent être au moins soulignées, la biologie structurale, la neuroanatomie et la neurochimie, certaines pathologies psychiatriques, l'effet des hormones autres que les neurostéroïdes... On remarquera également l'absence des neurosciences dites computationnelles. Cette énumération ne peut que souligner l'urgence qu'il y a à prendre conscience de la gravité que constitue pour l'avenir le retard des neurosciences françaises.

