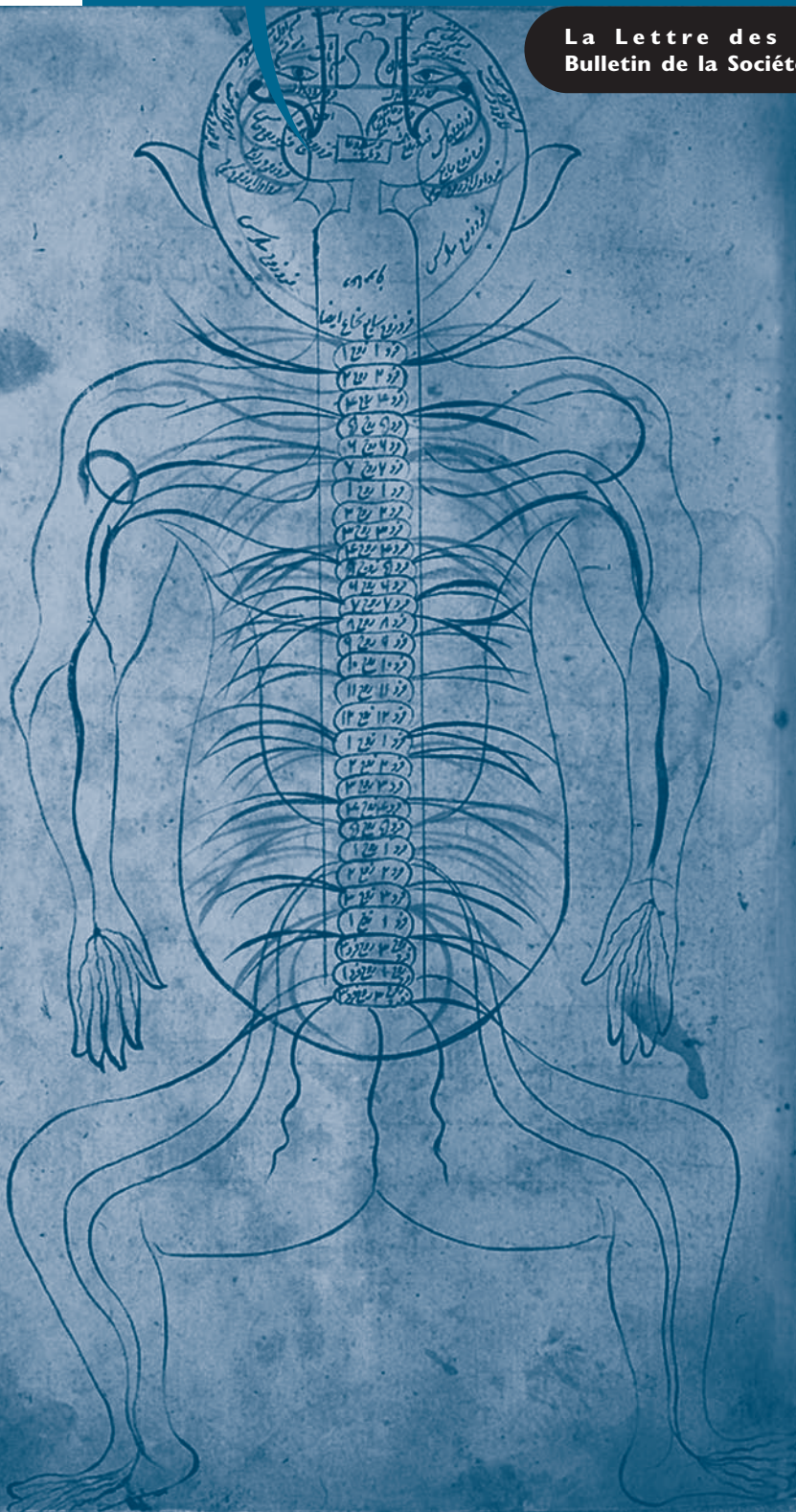


Sommaire

Éditorial	p. 2
Nouveautés en neurosciences	p. 3
• Applications thérapeutiques de la rTMS en psychiatrie	
Histoire des neurosciences	p. 6
• La neurophysiologie française entre Est et Ouest: héritage pavlovien et cybernétique	
Dossier	p.10
• Quoi de neuf sur l'autisme ?	
Tribune libre	
• Financement de la recherche: un "enfer" pavé de bonnes intentions ?	p.23
Colloque biennal	
• 10 ^e Colloque, Marseille 2011	p.25
• 11 ^e Colloque, Lyon, mai 2013	p.40
Lecture Alfred Fessard	
• Joël Bockaert	p.26
Assemblée Générale 2011	p.27
Semaine du Cerveau 2011	p.31
Vie de la Société	p.32
• Club Stress	
• Plasticité morphofonctionnelle du cerveau...	
• Une nouvelle directive européenne relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques	
• Relations internationales	
• Soutiens <i>Jeunes Chercheurs</i>	
• 8 ^e Forum FENS, Barcelone, juillet 2012	



Éditorial

par Yves Tillet

La Lettre évolue et vous y trouverez, à partir de 2012, des annonces publicitaires. Leur insertion permettra une diffusion plus large tout en conservant la qualité de la Lettre que nous nous efforçons de rendre toujours plus attractive.

Les dossiers constituent désormais un des points forts de la Lettre et, dans ce numéro, nous avons choisi d'aborder l'autisme, une maladie du développement encore mal connue et beaucoup moins médiatisée que les neuropathologies du vieillissement. De nombreuses observations récentes réalisées dans des domaines très variés des neurosciences, depuis l'électrophysiologie jusqu'à la neuropsychologie en passant par la neurogénétique, la neurobiologie cellulaire, la neuroendocrinologie, ont apporté des éclairages nouveaux sur la compréhension de cette maladie. Ces observations concernent par exemple le rôle de l'ocytocine, les neurones miroirs, l'effet des diurétiques, et il nous a semblé intéressant de les présenter ici, en regard de l'état des connaissances actuelles, plus spécifiques de cette pathologie. Enfin, sans vouloir prétendre être exhaustif (un numéro entier de la Lettre n'y suffirait pas) nous avons souhaité aller jusqu'aux nouvelles voies thérapeutiques en cours de développement. Bien sûr, ma proximité géographique avec l'équipe "Autisme" de l'unité Inserm 930 (Imagerie et cerveau) et du CHRU de Tours a été fort utile pour la réalisation de ce dossier et c'est l'occasion de remercier chaleureusement ici celles et ceux qui nous ont aidés.

Des applications cliniques, il en est également question dans les "Nouveautés en Neurosciences" avec l'article de Rémy Bation et Emmanuel Poulet sur l'application thérapeutique de la stimulation magnétique transcranienne en psychiatrie. L'efficacité de cette méthode a été montrée pour le traitement de la dépression et elle semble prometteuse pour d'autres troubles psychiatriques. Cependant, les mécanismes d'action de ce traitement restent encore largement incompris et nécessitent de nouvelles investigations. Cet article illustre bien l'importance de la recherche translationnelle et les échanges réciproques nécessaires entre les observations cliniques et la recherche fondamentale.

Avec la traditionnelle rubrique Histoire des Neurosciences vous lirez quelle a été la place singulière des neurosciences françaises dans les échanges parfois compliqués entre l'Occident et le bloc Soviétique au cours du siècle dernier, et comment les relations entre les neurobiologistes ont pu dépasser les divergences idéologiques.

Nous revenons aussi dans ce numéro sur deux réunions qui ont marqué notre discipline au cours de cette année. Je veux bien sûr parler du 10^e Colloque biennal de Neurosciences qui s'est déroulé à Marseille, parfaitement orchestré par l'équipe d'André Nieoullon et Bruno Poucet. Cette réunion, avec une participation de plus de 1 200 personnes, a été un grand succès et la barre est déjà haut placée pour le 11^e Colloque à Lyon en 2013. Mais nous ne doutons pas que nos collègues de Grenoble et de Lyon sauront relever ce défi. La seconde réunion, concerne le second colloque de l'ITMO "Neurosciences" qui s'est tenu à Paris le 30 juin dernier. Nous avons proposé à Joël Bockaert de poursuivre, dans les colonnes de la Tribune Libre, l'argumentaire qu'il a développé au cours de la discussion qui a suivi l'intervention du représentant du ministère à propos du financement de la recherche, sujet épineux s'il en est !

Bien d'autres sujets sont également abordés dans ce numéro, notamment l'évolution de la législation sur l'expérimentation animale et l'éthique, un point qui réclame toute notre vigilance. Vous découvrirez aussi d'autres facettes de la vie de la Société : les relations avec les Pays Méditerranéens et ceux d'Amérique du Sud, les prix de thèses... Je vous laisse les découvrir.

Enfin, je crois que lorsque vous feuillerez ce numéro, la fin de l'année sera proche, je vous adresse donc, avec un peu d'avance, tous mes vœux de réussite pour tous vos projets en cours et à venir. ■

SOCIÉTÉ DES NEUROSCIENCES

Novembre 2011

La Lettre des Neurosciences est éditée par la Société des Neurosciences

Université Segalen Bordeaux 2 • case 67
146, rue Léo-Saignat • 33076 Bordeaux Cedex • France

► Téléphone : +(0)5 57 57 37 40

► Télécopie : +(0)5 57 57 37 50

► Messagerie : info@societe-neurosciences.fr

► Internet : www.neurosciences.asso.fr

Directeur de la publication	Yves Tillet
Rédacteur en Chef	INRA - PRC - CNRS UMR 6175 Univ. de Tours - IFCE Centre de Recherche de Tours 37380 Nouzilly ► Télécopie : 02 47 42 77 43 ► Mèl : yves.tillet@societe-neurosciences.fr
Fabrication	L. Conjat, J.-M. Israel, J.-F. Renaudon
Concept maquette	Mazarine communication
Impression	Arteprint
Comité de rédaction	J.-G. Barbara (Paris), D. Blum (Lille), A. Didier (Lyon), J.-L. Gonzalez De Aguilar (Strasbourg), F. Eustache (Caen), S. Gaillard (Strasbourg), M. Garret (Bordeaux), C. Cleren (Nice), S. Pinto (Aix-en-Provence), A. Réaux-Le Goazigo (Paris).
Ont participé à ce numéro	E. Andari, E. Audinat, I. Balansard, C. Barthélémy, R. Bation, Y. Ben-Ari, J. Bockaert, F. Bonnet-Brihault, T. Bourgeron, André Calas, F. Chaouloff, M. Crest, R. Delorme, F. Eustache, L. Fagni, V. Fénelon, B. Guillery-Girard, N. Hadjikhani, C. Hammond, M. Jaber, L. Kerkerian, G. Lelord, E. Lemonnier, M. Meunier, A. Nieoullon, S. Oliet, B. Poucet, E. Poulet, A. Reboul, A. Represa, D. Shulz, D. Voisin, M. Wassef.
Rappel	Dates limites pour nous adresser vos textes et annonces : le 31 janvier pour le numéro de printemps, et le 1 ^{er} septembre pour le numéro d'hiver.

Photographie de couverture :

Représentation du système nerveux réalisée par Mansûr Ibn Ilyas.
© U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Islamic Medical Manuscripts, History of Medicine Division of the National Library of Medicine. Cf Lettre des Neurosciences n° 40.

Applications thérapeutiques de la rTMS en psychiatrie

par Rémy Bation et Emmanuel Poulet

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) est une technique de neuro-stimulation non invasive qui connaît actuellement un développement important dans le domaine des pathologies neuro-psychiatriques. Elle permet d'envisager la modulation de l'activité cérébrale d'un réseau neuronal spécifique dans un but thérapeutique ou dans le cadre d'études physiopathologiques. Depuis les premiers travaux en 1993, l'application de rTMS chez des patients dépressifs a montré une efficacité clinique et une tolérance correcte. De nombreuses interrogations persistent sur les modalités précises du traitement et la compréhension des mécanismes d'action. Les avancées réalisées dans les indications cliniques viennent sans cesse interroger les données de neurosciences fondamentales dans une dialectique enrichissante, illustrant l'intérêt d'une approche neuroscientifique translationnelle.

Introduction

La TMS (transcranial magnetic stimulation, stimulation magnétique transcrânienne) est fondée sur le principe de l'induction électromagnétique. Un champ électrique se propageant dans une bobine induit un champ magnétique. Cette bobine est appliquée sur le scalp et le champ magnétique produit traverse alors la boîte crânienne sans être modifié. Un courant électrique secondaire est induit au contact des neurones du cortex cérébral superficiel (2 cm), aboutissant à une dépolarisation neuronale et générant ainsi un potentiel d'action inhibiteur ou activateur, on parle alors de "principe d'induction mutuelle". La TMS utilisée en stimulation simple ("single pulse") permet la réalisation de potentiels évoqués moteurs dont on peut mesurer certains paramètres tels que la vitesse de conduction, la période de silence corticale ou l'amplitude. Elle permet également de déterminer un seuil minimal d'excitabilité pour chaque individu soit au niveau du cortex moteur (contraction du long abducteur du pouce), soit du cortex visuel (déclenchement de phosphènes). L'application de stimulation TMS unique permet également, avec une grande précision temporelle, d'étudier des mécanismes neuronaux de diverses fonctions et par exemple de réaliser des "cartographies cérébrales fonctionnelles".

La répétition de stimulations magnétiques permet des modulations de l'activité neuronale variables selon la fréquence des stimulations délivrées. D'après les travaux sur l'excitabilité corticale, on obtiendrait un effet facilitateur lors de stimulations à haute fréquence (>5Hz) et un effet inhibiteur de l'excitabilité corticale lors de l'utilisation de stimulations à basse fréquence (≤ 1 Hz). Certains auteurs pensent que cette activation passerait par une stimulation préférentielle des circuits neuronaux glutamatergiques alors que l'inhibition serait liée à une action préférentielle au niveau des neurones GABAergiques et dopaminergiques.

Plus récemment, d'autres paramètres de stimulation ont été développés comme le theta burst qui consiste en

des trains de trois stimulations à une fréquence de 50 Hz, espacés de 200 ms, et présente, selon son mode de délivrance, des effets sur l'excitabilité corticale comparables aux hautes et basses fréquences: theta burst intermittent (iTBS) activateur, ou continu (cTBS) inhibiteur.

Les principaux modèles physiopathologiques des troubles psychiatriques reposent sur l'identification de dysfonctions de certains circuits neuronaux. Ainsi la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) répétée (ou repetitive transcranial magnetic stimulation : rTMS) est apparue depuis maintenant près d'une quinzaine d'années, comme un outil non-invasif permettant la modulation sélective des circuits neuronaux dysfonctionnels impliqués dans certaines pathologies psychiatriques. En 2011, cette technique semble se positionner comme une alternative thérapeutique fiable pour certaines pathologies psychiatriques⁽¹⁾. Nous nous proposons de développer ici, plus spécifiquement, la place de cette technique dans le traitement de la dépression, qui est la pathologie pour laquelle les données scientifiques accumulées sont les plus importantes. D'autres applications thérapeutiques ont également été développées dans d'autres pathologies: traitement des hallucinations auditives ou des symptômes déficitaires chez les patients schizophrènes⁽²⁾, troubles obsessionnels compulsifs, addictions... Nous développerons dans une seconde partie quelques axes de développement prometteurs dans l'application de la rTMS à visée thérapeutique dans les troubles psychiatriques.

Traitement de la dépression par rTMS

La dépression est une problématique majeure de santé publique du fait de sa prévalence (environ 10 % des personnes développeront au moins un épisode dépressif dans leur vie), d'un retentissement socio-économique majeur et d'une efficacité limitée des traitements actuels puisque seulement 1 patient sur 3 parviendra à la rémission complète après la première ligne de traitement antidépresseur⁽³⁾.

Les théories physiopathologiques actuelles de la dépression font état : d'un déficit de désactivation du

Applications thérapeutiques de la rTMS en psychiatrie (suite)

réseau de repos ("default mode network", le sujet n'effectuant pas de tâche particulière) comprenant le cortex antérieur cingulaire rostral, le cortex préfrontal ventro-médian, des régions limbiques et para-limbiques ; d'un défaut de recrutement du réseau "task positive" qui comprend le cortex dorso-latéral pré-frontal (CDLPF), le cortex cingulaire antérieur dans sa partie rostrale, le sulcus intra-pariétal⁽⁴⁾. Un déséquilibre inter-hémisphérique serait également présent particulièrement dans le CDLPF avec une hyper-activation droite et une hypo-activation gauche⁽⁵⁾. En s'appuyant sur ces modèles, il a été proposé d'appliquer un traitement par rTMS sur le CDLPF soit par haute-fréquence à gauche (effet excitateur) soit par basse fréquence à droite (effet inhibiteur).

Jusqu'à ce jour, le traitement par rTMS de la dépression n'est pas encore validé par les autorités sanitaires en France, bien que les autorités américaines aient validé son utilisation dans la dépression après échec d'un traitement antidépresseur. Cependant, des recommandations sont actuellement en cours de rédaction et devraient être publiées en fin d'année. La liste des centres pratiquant ce traitement en psychiatrie est publiée sur le site de la section stimulation transcrânienne en psychiatrie (STEP) de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN : <http://www.afpb.asso.fr/index.php>). La plupart des traitements réalisés en France le sont donc dans le cadre de protocole de recherche clinique.

Les cures se déroulent généralement sur deux à six semaines à raison d'une ou deux séances par jour selon les protocoles. Les séances durent en moyenne 5 à 15 minutes, installation comprise. Lors de la première séance, une titration est réalisée permettant de définir le seuil moteur qui correspond à l'intensité de stimulation minimale permettant d'induire une contraction du long abducteur du pouce du côté controlatéral à la stimulation corticale et servira de référence pour l'intensité du traitement.

Depuis une dizaine d'années, les paramètres de stimulation ont considérablement évolué, permettant ainsi un bénéfice notable en terme d'efficacité avec une excellente tolérance⁽⁶⁾ : les praticiens adaptent ainsi l'intensité de stimulation (en fonction du seuil moteur), le nombre total de stimulations par séance, la fréquence et le nombre total de séances réalisées qui dépend de l'évolution clinique mesurée au moyen d'outils psychométriques spécifiques tels que l'Hamilton Depression Rating Scale⁽⁷⁾.

La position de la bobine peut être définie soit par une technique de neuronavigation (basée sur un repérage IRM préalable de la zone à cibler), soit par une méthode dite du bonnet, permettant, *via* des repères morphologiques (système international 10/20), de cibler l'aire choisie. Dans le cadre de la dépression, que ce soit avec des rTMS "activatrices" à gauche ou "inhibitrices" à droite, la cible se situe à l'intersection entre les aires 9 et 46 de

Brodman. Depuis peu, l'apport des outils de neuronavigation permet de diminuer la variabilité individuelle et les biais liés aux manipulateurs et d'optimiser potentiellement les effets thérapeutiques⁽⁸⁾.

Les principales contre-indications sont la présence d'un corps étranger métallique intracérébral (clip chirurgical, éclat de soudure...), l'épilepsie non-stabilisée. Les effets indésirables, peu fréquents et bénins, consistent principalement en des céphalées et des douleurs au point de stimulation. Classiquement, un risque d'induction de crise convulsive est décrit mais celui-ci semble en réalité extrêmement faible lorsque les paramètres de stimulation utilisés sont conformes aux recommandations.

À ce jour, plus de 1 500 patients ont été traités par rTMS dans le cadre d'études contrôlées randomisées. L'analyse de ces données permet d'affirmer un effet supérieur de la rTMS par rapport à une stimulation placebo que ce soit seule ou en association avec un traitement médicamenteux⁽⁹⁾. De nombreuses questions persistent sur la taille de l'effet observé, la durée de l'effet, les paramètres de traitement (latéralisation, nombre de stimulations, amplitude, fréquence...). Les données sont plus nombreuses pour les traitements à haute fréquence sur le CDLPF gauche que pour ceux à basse fréquence sur le CDLPF droit. On ne dispose pas encore de données suffisantes pour déterminer quels sont les facteurs cliniques de bonne réponse, mais il semblerait que la résistance à plusieurs traitements médicamenteux pour l'épisode actuel soit un facteur robuste de mauvaise réponse. Les patients présentant des co-morbidités somatiques (personnes âgées, maladie de Parkinson, accident vasculaire cérébral) semblent être de bons candidats au traitement du fait du bon profil de tolérance et l'absence d'interaction médicamenteuse.

Les mécanismes impliqués dans l'efficacité clinique de la rTMS sont encore peu connus. Des travaux d'imagerie fonctionnelle confirment un effet inverse pour les traitements à haute fréquence *versus* basse fréquence mesuré en regard de la bobine de stimulation⁽¹⁰⁾. Il existe des effets importants à distance du CDLPF dans les zones fonctionnellement connectées (insula, cortex cingulaire...)⁽¹¹⁾. De nombreuses modifications neurobiologiques secondaires à la rTMS ont été identifiées : modifications synaptiques⁽¹²⁾, modification de la libération de neurotransmetteurs (libération de dopamine dans plusieurs régions), modulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, effet neuroprotecteur (sécrétions de BDNF...)⁽¹³⁾. Ces résultats sont cependant à interpréter avec prudence car ils proviennent principalement d'études chez le rongeur.

En somme, outre l'optimisation et la reconnaissance de cette technique en pratique clinique dans la dépression, le développement de travaux de recherche physiopathologique apparaît essentiel. Rechercher des marqueurs biologiques

ou électrophysiologiques de réponses et étudier par imagerie les modifications fonctionnelles induites par la rTMS et leurs liens avec les modifications cliniques permettraient ainsi de mieux traiter cette pathologie et de mieux en comprendre les mécanismes. Cette démarche est également valable dans d'autres indications psychiatriques, telles les hallucinations auditives dans la schizophrénie⁽¹⁴⁾.

Quelques perspectives

Certains travaux cliniques récents se sont intéressés aux possibilités de modulation des effets de la rTMS en agissant sur l'activité neuronale de la zone stimulée au moment des stimulations. Il a ainsi été montré que la réalisation d'un mouvement diminue l'excitabilité du cortex moteur correspondant à la partie du corps mobilisée et accélère la transmission de l'influx⁽¹⁵⁾. À partir de l'hypothèse que l'excitabilité d'une zone cérébrale activée serait plus facilement modifiable, certains auteurs ont tenté de réaliser des séances de rTMS en demandant aux patients de réaliser des tâches précises. Ainsi, Osuch et collaborateurs ont tenté de réaliser simultanément des séances de rTMS et une thérapie d'exposition chez des patients souffrant d'un état de stress post-traumatique. En activant les substrats neuronaux support du souvenir traumatique par la lecture d'items en lien avec le traumatisme, les auteurs espéraient optimiser l'effet inhibiteur d'un traitement par rTMS basse fréquence. Les résultats préliminaires de l'étude sont encourageants avec une amélioration significative de certains symptômes avec le traitement par rTMS actif par rapport au placebo⁽¹⁶⁾. Le choix d'un traitement rTMS inhibiteur dans ce modèle peut cependant être discuté car l'extinction de la peur (désensibilisation) nécessite un nouvel apprentissage ce qui requiert plutôt l'activation de récepteurs glutamatergiques NMDA (cf. plus haut).

Une étude portant sur la dépression a tenté de tester les deux hypothèses suivantes sur l'impact de l'activité mentale pendant les séances :

- Le fait de se rappeler des événements négatifs pendant une séance peut-il potentialiser l'effet de rTMS haute fréquence (par exemple en renforçant les mécanismes de contrôle des émotions négatives "top-down") ?

- La ré-activation de souvenirs positifs pendant la séance peut-elle augmenter l'effet de la rTMS haute fréquence (en renforçant les mécanismes d'activation des émotions positives) ?

Le groupe de patients "remémoration d'événements négatifs" a eu une évolution moins favorable que le groupe "événements positifs" ou que le groupe de patients inactifs pendant la séance⁽¹⁷⁾. Ce nouveau champ de recherche semble extrêmement intéressant, tant d'un

point de vue clinique, par la tentative d'associer de façon synergique des techniques de neuro-stimulations à des techniques "psychothérapeutiques", que d'un point de vue plus fondamental, par les interrogations neuroscientifiques qu'il amène.

Si cet article ne peut être exhaustif quant aux énormes possibilités qu'offre la rTMS dans l'appréhension des pathologies psychiatriques, les quelques exemples cités ici soulignent l'intérêt de recherche translationnelle dans le domaine associant praticiens et chercheurs en neurosciences; le développement de cet outil dans des recherches sur des modèles animaux de pathologies psychiatriques constitue également une piste à explorer dans l'avenir. ■

remy.bation@ch-le-vinatier.fr
emmanuel.poulet@ch-le-vinatier.fr

1. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IEC. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(7):873-884.
2. Poulet E, Haesebaert F, Saoud M, Suaud-Chagny MF, Brunelin J. Treatment of schizophrenic patients and rTMS. *Psychiatr Danub*. 2010;22 Suppl 1:S143-146.
3. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28-40.
4. Pizzagalli DA. 2011 Frontocingulate Dysfunction in Depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):183-206.
5. Rotenberg VS. Functional brain asymmetry as a determinative factor in the treatment of depression: theoretical implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(8):1772-1777.
6. Brunelin J, Poulet E, Boeue C, Zeroug-Vial H, d'Amato T, Saoud M. Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) dans le traitement de la dépression: revue de la littérature. *L'Encéphale*. 2007;33(2):126-134.
7. Hamilton, M (1960) A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 23: 56-62
8. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, et al (2009) A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 34(5):1255-62
9. Padberg F, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp Neurol*. 2009;219(1):2-13.
10. Siebner HR, Bergmann TO, Bestmann S, et al. Consensus paper: combining transcranial stimulation with neuroimaging. *Brain Stimul*. 2009;2(2):58-80.
11. Kito S, Fujita K, Koga Y. Regional cerebral blood flow changes after low-frequency transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology*. 2008;58(1):29-36
12. Hoogendam JM, Ramakers GMJ, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul*. 2010;3(2):95-118.
13. Post A, Keck ME. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res*. 2001;35(4):193-215.
14. Poulet E, Haesebaert F, Saoud M, Brunelin J. Treatment of schizophrenic patients and rTMS. *Psychiatria Danubina*. 2010; 22 : S143-S146.
15. Siebner HR, Hartwigsen G, Kassuba T, Rothwell JC. How does transcranial magnetic stimulation modify neuronal activity in the brain? Implications for studies of cognition. *Cortex*. 2009;45(9):1035-1042.
16. Osuch EA, Benson BE, Luckenbaugh DA, et al. Repetitive TMS combined with exposure therapy for PTSD: a preliminary study. *J Anxiety Disord*. 2009;23(1):54-59.
17. Isserles M, Rosenberg O, Dannon P, et al. Cognitive-emotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. *J Affect Disord*. 2011;128(3):235-242.

La Neurophysiologie française entre Est et Ouest: héritage pavlovien et cybernétique

par Jean-Gaël Barbara



Colloque international de Moscou, le "colloque de Marseille à Moscou", 1958

Au XIX^e siècle, les physiologistes français et russes ont établi des relations étroites après la visite d'Ivan Sechenov (1829-1905) au laboratoire de Claude Bernard (1813-1878). La neurologie russe s'est également constituée dans les sphères allemande et française, mais les liens entre scientifiques peu institutionnalisés se sont peu à peu distendus, et plus encore au cours de la période stalinienne. Après la mort de Staline, la France a joué un rôle particulier dans la reprise des relations scientifiques Est-Ouest, dans le contexte de la Guerre froide, au cours de la période qui voit se développer la cybernétique et une certaine vision unitaire des sciences neurales qui préfigure la neuroscience.

Les physiologistes français et russes ont tissé des liens notamment au sein de l'école de Claude Bernard au Collège de France, où Ivan Sechenov fut un visiteur étranger. Les travaux de Pavlov (1849-1936) sur le conditionnement semblent s'enraciner dans cette tradition mixte franco-russe de physiologie expérimentale qui prend pour objet certains indices physiologiques. Le modèle expérimental de la salivation, classique au XIX^e siècle, permet à Claude Bernard d'apporter les contributions originales de son mémoire sur les salives. Bernard décrit une "réaction (de salivation) bien remarquable", classée dans les "réactions automatiques" ou "psychiques". En 1956, Henri Piéron a souligné la filiation entre les travaux de Bernard et de Pavlov au colloque de l'Association de Psychologie Scientifique de Langue Française. Pavlov a en effet travaillé en 1902 avec Tolochninoff sur les sécrétions psychiques des glandes sous-maxillaires. C'était là, en réalité, le programme expérimental des "réflexes psychiques" de Charles Richet établi à la suite des travaux de Bernard. Dans son ouvrage sur les recherches expérimentales et cliniques sur la sensibilité, Richet souligne que de tels travaux permettront que la psychologie forme un jour l'une des branches les plus intéressantes de la physiologie.

Par la suite, la France n'a pas été particulièrement intéressée par les recherches sur les conditionnements pavloviens. Mais il faut préciser le rôle qu'elle a joué dans certains secteurs précis de ce domaine, dès les années 1930 et 1940, grâce notamment à l'apport d'élèves de Pavlov venus travailler à Paris, alors que d'autres émigraient aux États-Unis, au Canada, ou au Japon. L'un des premiers arrivants à Paris fut le psychologue Wladimir Drabovitch. En 1912, il commence des études dans le Laboratoire de Psychologie de la Sorbonne sous la direction de Pierre Janet. Dès 1926, il attire l'attention de Louis Lapique sur la possibilité d'utiliser la notion de "chro-

naxie de subordination" pour expliquer la formation des réflexes conditionnés. Les travaux de Drabovitch, réalisés entre 1934 et 1937, concernent des mesures de chronaxies périphériques et corticales dans le mouvement volontaire du chien conditionné. Ces travaux reprennent un thème de l'école de Lapique, auxquels ont participé Marthe Bonvallet, Rudeanu et Herbert Jasper. Les résultats de Drabovitch sont les seuls cités dans la revue sur les réflexes conditionnés qui paraît en 1939 dans l'Annual Review of Physiology. Lapique relate également ces expériences dans son ouvrage publié en 1943, *La Machine Nerveuse*, et commente le fait que Drabovitch parlait de mouvement "actif", comme un "acte dicté par le désir d'obtenir le résultat", selon une formulation qui lui paraissait bien infidèle à la pensée de Pavlov, mais qu'il ne blâmait pourtant pas! Cette collaboration entre Drabovitch et Lapique aurait pu aboutir à un néo-pavlovisme attrayant, si les conceptions chronaxiques n'avaient pas été disqualifiées par l'école de Cambridge au même moment.

Au cours de cette période, un autre ancien membre du laboratoire de Lapique, Alfred Fessard, découvre au laboratoire de Physiologie des Sensations du Collège de France dirigé par Henri Piéron, que la réaction d'arrêt (la désynchronisation du rythme alpha) peut être conditionnée. C'est là une observation également faite et reproduite la même année aux États-Unis et pendant plus d'une décennie pour l'étude du mécanisme de désynchronisation d'un rythme lent, sans que la France ne participe de nouveau à cette thématique de recherche.

Au cours des années 1930, les milieux physiologiques et psychologiques français ne sont pas défavorables à la science soviétique. Lapique a été impressionné par la physiologie russe lors du Congrès International de Physiologie de 1935, où il découvre à Moscou des laboratoires mieux équipés que le sien en oscillographes

cathodiques. Le psychologue marxiste, Henri Wallon, membre du Comité de vigilance des intellectuels antifascistes, aux côtés de Langevin, édite entre 1935 et 1937 plusieurs textes, comme “La psychologie en URSS après 20 ans de régime soviétique”, ainsi qu’une série de conférences faites à la Commission scientifique du Cercle de la Russie Neuve en 1933-1934, parue en deux volumes intitulés “À la lumière du marxisme” avec, entre autres, la participation de Marcel Prenant.

Au cours des années 1940, c’est un autre élève de Pavlov qui expérimente au laboratoire de Physiologie des Sensations du Collège de France, Nicolas Popov (1888-1954). Il a travaillé en Russie sur la désinhibition, l’extinction, les réflexes d’orientation spatiale, surtout chez le pigeon. Au moins à partir de 1944, il débute des mesures électroencéphalographiques associées à l’établissement de réflexes conditionnés, qu’il dénomme “électrocorticaux”, en suivant initialement les travaux de Livanov qui a développé une technique d’électrodes corticales multiples sur le lapin, à l’Institut des Activités Nerveuses Supérieures et de Neurophysiologie de Moscou. Popov décrit des corrélats électroencéphalographiques de l’extinction, de différentes formes d’inhibition et de la désinhibition décrite par Zavadsky, sous la direction de Pavlov. Les résultats électroencéphalographiques et d’ablations corticales sont dans l’ensemble en accord avec les conceptions pavloviennes. Puis, à la fin des années 1940, Popov s’intéresse au facteur temps dans la théorie des réflexes conditionnels en étudiant des délais variables entre les deux stimulations, qu’il nomme cyclochronie et qui affectent les propriétés du conditionnement en orientant son évolution soit vers un renforcement, soit vers une extinction.

Du début du XX^e siècle jusqu’à la fin des années 1940, la France représente un trait d’union finalement discret entre le monde occidental et les physiologistes et psychologues d’URSS. Dans les années 1950, Henri Piéron demeure ouvert à l’héritage pavlovien, en raison des travaux menés dans son laboratoire, mais aussi parce qu’un renouveau des études de conditionnement se dessine à partir de 1955. Piéron note, dans son allocution de Strasbourg, quatre caractères du conditionnement pavlovien : l’*anticipation*, qu’il avait étudiée chez les invertébrés et dont il précise le caractère adaptatif, l’*association par contiguïté* lors de l’apprentissage – sur ce point Piéron mentionne une réponse de Pavlov à Lashley sur le caractère unifié des phénomènes cérébraux isolés –, le caractère *immédiat* de certains conditionnements, et l’*éveil d’états émotionnels* impliqués dans le conditionnement et qu’il est ainsi possible d’étudier.

Dans ce contexte, disparatée à l’échelle internationale, naît la cybernétique. Paris devient un lieu de vives discussions au sujet de la cybernétique entre les milieux

marxistes et une communauté scientifique ouverte à cette nouvelle science. Les tensions qui apparaissent témoignent d’un positionnement géographique et idéologique particulier de la France entre Est et Ouest, mais aussi d’une cohabitation entre un anti-américanisme et un pro-américanisme. Ce contexte particulier éclaire les discussions qui ont lieu au grand colloque du CNRS, (Paris, 1951) intitulé “Les machines à calculer et la pensée humaine”. Participent entre autres Louis de Broglie, Louis Couffignal, Henri Piéron, Alfred Fessard, Henri Gastaut, Denise Albe-Fessard, Pierre Buser, Jacques Paillard, Jean Scherrer, Louis Lopicque, Paul Chauchard, Alexandre Monnier, Antoine Rémond, Raphael Lorente de Nó, Warren McCulloch, Leonardo Torres Quevedo, William Grey Walter, William Ashby et Norbert Wiener.

Un point essentiel des débats concerne le droit d’utiliser des analogies, dont le matérialisme dialectique s’est beaucoup méfié. Fessard en fait un usage subtil directement adressé à ses collègues américains qui semblent considérer leurs analogies et modèles comme de véritables explications du fonctionnement cérébral. “Il ne faut pas oublier, dit Fessard, qu’un même résultat final peut-être obtenu par des mécanismes distincts”. Si les scientifiques américains semblent minimiser la distance cerveau-machine en un discours finalement très réducteur, critiqué même par Lopicque, Fessard souhaite recentrer les débats sur les analogies structurales aux échelles réduites, entre circuits électroniques et enchaînements de neurones pour dégager des homologies fonctionnelles et structurales. C’est dans cet esprit déjà que Sherrington avait comparé la synapse à une diode, selon une analogie reprise par Couffignal, Wiener, et très critiquée en URSS. Bien que plus prudent sur d’autres types d’analogies, Fessard ne nie pourtant pas les grands progrès réalisés dans ces domaines par les américains et en saisit la portée dans une communication intitulée “Cerveaux et machines” faite à la Société française de psychologie en 1952. Ce positionnement des scientifiques français est rendu nécessaire par l’enthousiasme paraissant excessif de leurs collègues américains qui tendent à considérer le cerveau humain comme analogue à une machine, selon une conception également critiquée aux États-Unis.

À l’écart de ces discussions sur la cybernétique, la neurophysiologie suit son cours à l’échelle internationale avec un isolement réel des scientifiques soviétiques. Les revues de neurophysiologie consacrées aux activités nerveuses supérieures – selon la dénomination pavlovienne – ne mentionnent paradoxalement encore que très peu de travaux de chercheurs russes. C’est à partir de 1955 que la France devient un nouveau lieu de rencontre neurophysiologique entre chercheurs soviétiques et occidentaux. Ces échanges scientifiques internationaux sont permis par un nouveau contexte politique soviétique d’apaisement et de

La Neurophysiologie française entre Est et Ouest... (suite)

rejet de l'hypothèse d'une guerre nucléaire. L'école de Marseille d'Henri Gastaut permet la première rencontre entre neurophysiologistes soviétiques et occidentaux en 1955, au cours d'un colloque international sur "l'activité électrique du cerveau en relation avec les phénomènes psychologiques". Les actes du colloque sont publiés sous le titre "Conditionnement et réactivité en électroencéphalographie". Robert Naquet a rapporté qu' "au cours [de ce colloque], les mondes de l'Ouest et de l'Est avaient pu échanger, pour la première fois depuis longtemps, leurs points de vue sur "conditionnement et réactivité en EEG "".

C'est une découverte du colloque de Marseille que la grande majorité des discussions (les trois quarts selon Gastaut) concerne ce thème qui progressivement revendra sur le devant de la scène, "l'aspect électroencéphalographique des activités conditionnées", c'est-à-dire le nouveau mariage entre les activités nerveuses supérieures de Pavlov et la neurophysiologie moderne. La journée de conclusion du colloque est d'ailleurs entièrement consacrée à ce sujet. Citons encore Gastaut tout émerveillé par son initiative: "De tels résultats étaient imprévisibles dans le monde occidental où les circonstances avaient défavorisé les méthodes Pavloviennes à l'avantage de celles de la Psychologie Technique et où les recherches électroencéphalographiques sur les réflexes conditionnels et l'Activité Nerveuse Supérieure n'existaient pratiquement pas avant la réunion en question". L'année suivante, le Symposium de l'Association de psychologie scientifique de langue française, qui se tient à Strasbourg en 1956, est consacré au conditionnement et à l'apprentissage, avec la participation d'Alexis Léontiev (1903-1979), psychologue russe spécialiste de la psychologie du développement. L'année suivante, en 1957, le Premier Congrès International des Sciences Neurologiques qui se tient à Bruxelles est l'occasion pour Pierre Buser de poursuivre les enquêtes de Fessard et Gastaut présentées à Strasbourg sur la neurophysiologie du conditionnement par corrélats électrophysiologiques et les interprétations en terme de structures neuro-niques. Buser présente avec Annette Roger un article intitulé "Interprétation du conditionnement sur la base des données électroencéphalographiques". Cette fois-ci, l'accent est mis sur les auteurs russes, par une approche historique et contemporaine prenant en compte les recherches soviétiques à l'échelle internationale, même s'il existe encore bien des difficultés à obtenir les articles russes et surtout leurs traductions. Par la suite, de nombreux travaux sont réalisés par des chercheurs américains, français et russes, dialoguant entre eux dans un même cadre interprétatif où le message pavlovien conserve sa place. Pour ce qui est de la France, citons les travaux de l'école de Marseille, ceux de Scherrer, Juvet et Buser débutés chez Hernández-Peón, et ceux sur le

thème des réponses corticales secondaires conditionnables de Pierre Buser, Arlette Rougeul et P. Borenstein.

Tous ces colloques et échanges ont des suites en URSS. En 1956, Gastaut est invité par Vladimir Sergeevich Rusinov et Georgiy D. Smirnov (1914-1973), qui avait été présent au colloque de Marseille. Gastaut propose à A.V. Topchiev, Secrétaire de l'Académie des Sciences d'URSS, de tenir un colloque international à Moscou. C'est selon l'expression de Robert Naquet le "colloque de Marseille à Moscou" qui se tient en octobre 1958 à la Maison des Scientifiques de Moscou, et au cours duquel l'IBRO verra le jour, en grande partie grâce à l'activité des chercheurs français. Le colloque a le succès qu'on lui connaît et Gastaut rassemble des fonds pour réaliser par la suite une enquête sur l'EEG, la personnalité et les fonctions sensori-motrices, dont les résultats sont discutés l'année suivante à Paris, lors d'une réunion jointe de la Société Française de Psychologie et de la Société d'Electroencéphalographie de Langue Française.

La période 1955-1960 est donc une période charnière pour la neurophysiologie mondiale, au cours de laquelle la France est au centre de la reprise des échanges entre l'URSS et le reste du monde. Bien entendu, chercheurs russes et américains reprennent aussi des contacts directs et des discussions théoriques approfondies. Par exemple, Wilder Penfield est invité par l'Académie des Sciences de Moscou à passer deux semaines en URSS dès 1955, où il rencontre Topchiev et Smirnov. De même, Horace Magoun poursuit l'intérêt pour la science soviétique qu'il a manifesté lors d'une première conférence à Macy en février 1958, intitulée "The Central Nervous System and Behavior", en invitant les deux années suivantes des scientifiques russes, E. Grastyan, V.S. Rusinov, E.N. Sokolov et A.R. Luria. Mais le colloque de Moscou à l'initiative de Gastaut est l'événement le plus marquant qui crée un réel engouement pour les études de conditionnement (notamment instrumental, par Rougeul et Buser). Le conditionnement est désormais utilisé en France dans de très nombreux domaines comme en pharmacologie et en psychiatrie. C'est en particulier à la Salpêtrière que Georges Heuyer (1884-1977), premier détenteur d'une chaire de neuropsychiatrie infantile, crée le "laboratoire du conditionnement, chirurgie, psychiatrie infantile", où Catherine Popov réalise des travaux importants, en relation avec Jean Scherrer et Léon Michaux.

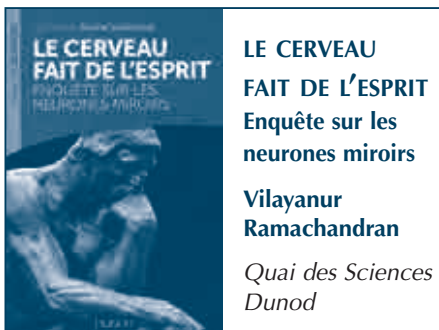
Enfin, cette période prépare de nouvelles collaborations où les neurophysiologistes français redécouvrent les travaux de Bernstein et de Konorski, notamment à l'Institut de Neurophysiologie et Psychophysologie de Marseille, et par un séjour de Gilbert LeLord et Jean Massion à l'Institut Nencki de Konorski à Varsovie. Ce séjour est un remerciement pour l'accueil dans le Centre

CNRS de Fessard – l'Institut Marey – de deux élèves de Konorski, Jankowska et Jan Bruner. Les travaux de Bruner développent une nouvelle thématique, déjà évoquée par Fessard au colloque de Moscou, le conditionnement à l'échelle du neurone. Ce nouveau domaine de recherche mêle les concepts d'intégration, de facilitation, de convergences hétérogènes de voies sur un seul neurone, mais aussi bientôt les concepts de désensibilisation et de dépression hétérosynaptique ou encore d'habituation. Ces pistes de recherche sont d'abord ouvertes par Jan Bruner et Ladislav Tauc, puis avec la collaboration d'Eric Kandel sur les neurones géants de l'Aplysie.

Au cours de cette seconde période, du milieu des années 1950 aux années 1960, la France assiste donc à la réunion de neurophysiologies tenues longtemps séparées. Les chercheurs prennent pleinement conscience de la richesse de la science soviétique qu'ils prennent progressivement en compte davantage en tant que technique, que comme cadre théorique. Puis, au cours des décennies suivantes ces rapprochements permettront de nouvelles relations scientifiques par exemple de P. Buser et d'A. Berthoz avec leurs collègues soviétiques respectifs, dans le cadre de la collaboration spatiale franco-russe. ■

Jean-Gael.Barbara@snv.jussieu.fr

Cet article a été rédigé dans le cadre du GDRI, Groupe de Recherche International du CNRS, consacré aux Relations Franco-Russes en Neurosciences, dirigé par Jean-Gaël Barbara et Alexander Frolov. Ce GDRI a organisé plusieurs réunions scientifiques internationales : le colloque "Les physiologistes russes et les relations franco-russes en neurosciences" (Paris, 17-18 avril 2008); le colloque "Histoire des sciences biologiques entre France et Russie : relations et histoires croisées"; colloque officiel de l'Année France-Russie 2010 (Paris, 15-16 septembre 2010); colloque "Russian-French Links in Biology and Medicine", (Saint-Pétersbourg, 13-14 septembre 2010). Pour plus d'informations, voir le site du Club d'histoire des neurosciences : <http://www.biusante.parisdescartes.fr/chn>. Publications du CHN prévues en 2012 : *History of the neurosciences in France and Russia: from Charcot and Sechenov to IBRO*, J.G. Barbara, J.C. Dupont, I. Sirotkina, eds., Paris, Hermann; *Les élèves de Claude Bernard : les nouvelles disciplines bernardiennes au tournant du XX^e siècle*, J.G. Barbara, P. Corvol, eds., Paris, Hermann.



**Comme vous,
nous pensons que
tout est échange
d'informations.**

**Affichez-vous dans
la Lettre des
Neurosciences
pour communiquer
avec l'ensemble des
membres.**

**pour toute information
contactez-nous au :
01-55-12-31-20**

**SCE partenaire de la
de la SDN depuis 2001**

Quoi de neuf sur l'autisme ?

coordonné par Yves Tillet et le Comité de rédaction

On parle beaucoup des maladies du vieillissement, mais on parle moins de celles qui surviennent à l'autre bout de la vie, au cours du développement, comme l'autisme. Plusieurs résultats récents apportent des éclairages nouveaux sur cette pathologie et il nous a semblé nécessaire de faire le point sur ce sujet.

INTRODUCTION

L'autisme de l'enfant

L'autisme de l'enfant a désormais réintégré la médecine qu'il n'aurait jamais dû quitter. Léo Kanner qui, en 1943, en a individualisé les principaux signes⁽¹⁾, pensait qu'il s'agissait d'une "incapacité innée à établir des contacts avec les personnes, biologiquement prévue..."

Hélas à partir des années 1960, une formidable vague d'obscurantisme a déferlé sur ce trouble pour l'arracher à la médecine, encore perceptible aujourd'hui. L'épilepsie, *mal sacré*, a failli connaître le même sort. Mais, il y a près de 2500 ans, Hippocrate a redressé la barre: "La maladie dite sacrée ne paraît rien avoir de plus divin et de plus sacrée que les autres..."

De la même façon, on a assisté à la sacralisation de l'enfant autiste, tandis que la mère était diabolisée. Marcel Proust, dans "La Recherche", a bien prévu de telles situations en écrivant: "les faits ne pénètrent pas dans le monde où vivent nos croyances".

Ce dossier vient à point pour dresser un état des lieux de la recherche sur l'autisme. On ne peut que remercier le Comité de Rédaction de la *Lettre des Neurosciences* de contribuer à privilégier ces faits. Il a fait de bons choix en donnant la parole aux meilleurs spécialistes du domaine. Catherine Barthélémy, physiologiste, psychiatre et pédiatre est le numéro 1 de l'autisme, car elle associe recherche clinique, biologique et thérapeutique⁽²⁾. Frédérique Bonnet-Brilhaut, également polyvalente, prend le même chemin. Thomas Bourgeron et Richard Delorme sont des spécialistes de la génétique, ils présentent ici la contribution des facteurs génétiques aux troubles du spectre autistique. Deux nouvelles voies de recherches sont également abordées par Nouchine Hadjikhani sur le rôle des neurones miroirs et par Elissar Andari à propos de l'ocytocine. Enfin, Bérengère Guillery-Girard et Francis Eustache présentent l'étonnant fonctionnement mnésique dans l'autisme, sans oublier les travaux de mon ami Y. Ben-Ari réalisés avec E. Lemonnier sur le rôle du GABA.

Bien sûr, ce sont encore de petits pas, mais plusieurs petits pas peuvent aboutir à un grand pas⁽³⁾. C'est ce qu'espèrent "professionnels", enfants et parents. ■

Références page 21.

Gilbert Lelord
(Faculté de médecine de Tours)

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AUTISME : DU SYNDROME COMPORTEMENTAL À LA SYNAPSE

Catherine Barthélémy (INSERM U.930, Tours)

D'abord décrit comme une forme précoce de psychose schizophrénique, l'autisme est maintenant inscrit au chapitre des troubles globaux du neurodéveloppement affectant, dès le début de la vie, la communication sociale et l'adaptation à l'environnement humain. Les hypothèses orientant vers un désordre de nature biologique altérant les réseaux et fonctionnements synaptiques du cerveau dit "social" sont maintenant avancées.

L'autisme qui, par définition, apparaît avant l'âge de trois ans, se caractérise par des troubles dans trois secteurs du comportement:

- la *socialisation*: l'enfant avec autisme semble solitaire dans son monde. Il joue seul, on pourrait penser qu'il est sourd. Il réagit avec les personnes comme si elles étaient des objets. Son contact oculaire est particulier. Sa mimique est pauvre. Le partage émotionnel lui est difficile.
- la *communication*: il ne parle pas ou, si son langage existe, il s'inscrit rarement dans un échange d'informations, un dialogue avec autrui.
- l'*adaptation*: l'enfant avec autisme est attaché à "l'immuabilité dans son environnement". Le moindre changement, les événements imprévisibles peuvent provoquer chez lui angoisse et agressivité. Le répertoire de ses activités est réduit, répétitif. Lorsqu'il est seul ou avec les autres, l'enfant est animé de mouvements stéréotypés, battements, rotations ou balancements d'une partie ou de l'ensemble du corps.

Ces traits sont partagés par des personnes très différentes et ils persistent à l'âge adulte. La variabilité de l'expression clinique résulte non seulement du degré d'autisme mais aussi de son association à d'autres troubles (retard mental, troubles moteurs, sensoriels et perceptifs, épilepsie...).

Origines de l'autisme, évolution des conceptions

L'autisme occupe encore une position cruciale dans les interrogations et débats sur l'origine de la vie intellectuelle, affective et de la relation interpersonnelle. Il est banal d'évoquer "l'énigme de l'autisme". Toutefois, les efforts conjugués des cliniciens et neurobiologistes suscitent des hypothèses explicatives neurofonctionnelles de plus en plus consistantes et ouvrent des pistes pour l'identification de déterminants génétiques majeurs.

Les premières descriptions de l'autisme chez l'enfant ont été publiées par Kanner⁽¹⁾ et Asperger⁽²⁾ en empruntant

le terme autisme aux neuropsychiatres d'adulte qui l'utilisaient pour décrire chez les schizophrènes l'évasion de la réalité, le repli sur soi. Ainsi, l'autisme infantile s'est-il retrouvé, en référence à la schizophrénie, inscrit au chapitre des "psychoses de l'enfant" avec un modèle explicatif psychogénétique suggérant le rôle implicite de la pathogénicité maternelle dans la distorsion relationnelle précoce. Dans les années 1970, les hypothèses neurobiologiques ont commencé à contrebalancer fortement les conceptions psychodynamiques.

Des modèles neurologiques innovants ont été proposés, notamment par *Damasio et Maurer*⁽³⁾ avec des incidences physiopathologiques et thérapeutiques. Les premiers résultats de neuropathologie, de neurochimie et d'imagerie cérébrale, statique et dynamique, ont été diffusés, notamment ceux de *Bauman et Kemper*⁽⁴⁾ et *Courchesne et al.*⁽⁵⁾. L'hypothèse d'une "insuffisance modulatrice cérébrale" dans l'autisme a été posée par *Lelord*⁽⁶⁾, les caractéristiques de l'autisme étant, à partir de ces travaux, considérées comme liées à des anomalies du filtrage et de la modulation sensorielle, émotionnelle et posturo-motrice. Une méthode originale de thérapie psychophysologique a été simultanément développée par *Barthélémy et al.*⁽⁷⁾.

De larges études épidémiologiques internationales ont été mises en œuvre. Des cohortes et des banques de données se sont constituées aux États-Unis et en Europe. Les progrès technologiques en vidéo du comportement, en biologie moléculaire et en imagerie cérébrale fonctionnelle ont permis des avancées considérables.

Les publications les plus récentes mettent en évidence des altérations du fonctionnement de systèmes cérébraux impliqués dans le décodage de l'information sensorielle motrice et émotionnelle. Ainsi, dans la continuité d'études bien antérieures sur des fonctions neurophysiologiques à la base des interactions sociales, certains résultats très récents confirment les liens possibles entre :

- défaut de réciprocité sociale et activation atypique des "systèmes miroirs"^(8,9).
- trouble de la communication et anomalie du traitement cortical de l'information auditive^(10,11).
- intolérance au changement et réactivité anormale du cortex cingulaire aux événements inhabituels⁽¹²⁾.

Ces anomalies du fonctionnement de réseaux neuro-naux ont une importance majeure dans le trouble de la perception des autres, de leurs intentions, de leurs émotions et de leurs réactions. Les hypothèses "neuronales" de l'autisme rejoignent les modèles proposés par les psychologues décrivant les particularités du fonctionnement intellectuel et relationnel dans ce syndrome. Ainsi, nombre de travaux concernent-ils actuellement la mise en évidence des corrélats cérébraux des déficits de l'empathie⁽¹³⁾, de la théorie de l'esprit (Theory of Mind ou ToM) de la fonction exécutive, de la cohérence centrale.

La combinaison des approches cliniques, de neuroimagerie et de génétique moléculaire va permettre d'identifier des périodes critiques du développement cérébral et des fonctionnements neuronaux cibles.

Hypothèses synaptiques

Les hypothèses neuro-développementales de l'autisme se sont progressivement élaborées à partir d'observations cliniques, notamment sur la croissance cérébrale et à partir d'études anatomiques, cellulaires et génétiques. Toutes les étapes du développement cérébral sont considérées comme candidates dans la physiopathologie de ce syndrome. Mais un intérêt croissant (renforcé par les résultats des études génétiques) est porté sur le développement et le maintien des connexions synaptiques de même que sur la croissance axonale et la mise en place des tractus reliant les différentes aires cérébrales entre elles.

L'un des résultats les plus robustes dans le domaine de la neuro-anatomie de l'autisme est l'augmentation du volume cérébral. Un pattern particulier de croissance cérébrale pendant les deux premières années de la vie a été mis en évidence. Les techniques de neuro-imagerie comme le DTI (Diffusion Tensor Imaging) vont permettre une analyse fine de la structure cérébrale et vont apporter des précisions sur les anomalies suspectées dans l'autisme.

Les études anatomo-pathologiques fournissent des descriptions de l'organisation cyto-architecturale du tissu cérébral: des modifications de la structure en micro-colonnes du cortex cérébral ont été signalées impliquant notamment les systèmes GABAergiques. L'hypothèse d'une hyper-connectivité locale, aux dépens de la connectivité à longue distance reliant les différentes aires cérébrales entre elles, est proposée dans l'autisme.

Certains processus inflammatoires, pouvant affecter le développement synaptique et l'apoptose, ont été récemment évoqués.

La neuro-transmission synaptique, en particulier sérotoninergique et GABAergique, a fait l'objet de nombreuses études. L'intérêt ne se porte pas seulement sur la transmission synaptique mais sur l'implication de ces systèmes dans le neuro-développement.

Enfin, depuis les années 2000, plusieurs études ont mis en évidence des mutations génétiques qui seraient à l'origine d'anomalies du fonctionnement des synapses glutamatergiques dans l'autisme.

En conclusion, l'hypothèse d'un défaut de développement et du fonctionnement synaptique est actuellement au premier plan dans la recherche sur les mécanismes impliqués dans l'autisme. Les résultats prometteurs ouvrent des voies nouvelles pour la mise au point de thérapies futures. ■

Références page 21.

VULNÉRABILITÉ GÉNÉTIQUE AUX TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

Thomas Bourgeron (Université Paris Diderot, Lab. de génétique humaine et fonctions cognitives, Institut Pasteur, Paris) et Richard Delorme (Centre expert autisme de haut niveau, Hôpital Robert Debré, Paris)

Les troubles du spectre autistique (TSA) se caractérisent par des troubles majeurs de la communication sociale, du développement du langage, accompagnés par des intérêts restreints et des comportements stéréotypés. La présentation canonique est définie par un déficit dans les trois domaines émergeant avant l'âge de 36 mois⁽¹⁾. Les preuves de la contribution des facteurs génétiques dans les TSA sont nombreuses, basées sur les études familiales et de jumeaux⁽²⁾, le chevauchement entre les TSA avec de nombreux syndromes génétiques connus⁽³⁾, et les résultats des études de biologie moléculaire. Les efforts réalisés ces dernières années pour identifier les gènes de vulnérabilité aux TSA ont permis la caractérisation de nombreux gènes ou de loci conférant soit un risque élevé, soit faible, d'avoir un TSA. La liste de candidats potentiels prolifère de manière exponentielle (219 gènes à ce jour répertoriés à <http://www.mindspec.org/auTSb.html>), mais seuls quelques-uns ont été répliqués par des études indépendantes. L'absence de marqueurs biologiques sensibles et spécifiques de TSA nécessite de baser son diagnostic sur des évaluations subjectives, ce qui est vrai pour l'ensemble des troubles psychiatriques. De plus, le rôle de certains gènes associés au déficit intellectuel (DI) dans l'autisme pose un problème phénoménologique majeur sur l'interprétation des résultats génétiques. En effet, un déficit intellectuel est diagnostiqué chez 70 % environ des patients avec autisme⁽³⁾, et chez 45 à 50 % des patients si l'on considère l'ensemble du spectre.

Résultats princeps : implications des variants rares dans les TSA

De nombreux syndromes génétiques (plus d'une centaine) sont fréquemment identifiés chez des patients ayant un TSA et à l'inverse, les patients ayant ces syndromes ont fréquemment des symptômes autistiques⁽⁴⁾. Parmi ces syndromes, le plus fréquent est le syndrome de l'X fragile pour lequel il est fréquent de trouver une mutation du gène FMR1 chez les patients TSA ayant un trouble d'apparence idiopathique. De la même manière, le chevauchement entre les caractéristiques cliniques des patients ayant un syndrome d'Angelman ou un syndrome de Rett par exemple, avec ceux ayant un TSA, permet aussi de comprendre certains mécanismes biologiques augmentant le risque de l'autisme. Les premières mutations identifiées chez les patients ayant un TSA idiopathique ont été montrées dans le gène Neurologin 4X (NLGN4X), impliqué dans la synthèse de molécule

d'adhérence synaptique⁽⁵⁾. Basé sur l'identification de délétions récurrentes dans le chromosome X chez des patients atteints, notre laboratoire a en particulier identifié une mutation délétère dans le gène NGLN4X qui tronquait la protéine. Cette mutation, *de novo* chez la mère non atteinte, a été transmise à ses deux enfants atteints, l'un avec un syndrome d'Asperger, l'autre avec un autisme typique associé à une déficience intellectuelle. Peu après, une équipe indépendante a identifié une mutation similaire dans une famille multiplexe, la mutation ségrégeant chez les garçons ayant un DI ou/et un TSA⁽⁶⁾. L'implication des gènes synaptiques dans le déterminisme des TSA a ensuite été confirmée par l'identification de plusieurs patients ayant des mutations *de novo* du gène SHANK3, une protéine d'échafaudage postsynaptique. Ce gène localisé au sein de la microdélétion 22q13.3, synthétise une protéine qui forme un complexe avec les neurologines⁽⁷⁾. Plus récemment encore, des mutations récurrentes *de novo* ont été identifiées dans d'autres protéines interagissant avec ce complexe protéique, incluant les gènes NRXN1⁽⁸⁾ et SHANK2^(9,10). Fonctionnellement, les neurologines ont un rôle majeur dans l'établissement des synapses glutamatergiques excitatrices et inhibitrices⁽¹¹⁾.

Variation du nombre de copies (CNV)

Depuis l'avènement des puces de génotypage à haut débit et leur capacité à identifier des variations chromosomiques inframicroscopiques, de multiples anomalies chromosomiques récurrentes ont été identifiées chez les patients TSA. Les CNVs les plus fréquentes et dont la pénétrance est élevée, sont les duplications 15q11-q13, d'origine maternelle⁽¹²⁾. D'autres délétions récurrentes rares et localisées en 2q37, 1q21, 22q11, et 22q13, ont été identifiées (parmi d'autres) chez les patients TSA⁽¹³⁾. L'importance des CNVs submicroscopiques a été rapportée pour la première fois par le laboratoire de Michael Wigler qui a identifié un excès de CNV *de novo* chez des sujets atteints issus de familles simples (un seul cas affecté) (10 %) en comparaison avec des sujets atteints issus de familles multiplexes (3 %) ou des sujets contrôles (1 %)⁽¹⁴⁾. Une analyse génome-entier à la recherche de CNVs⁽¹⁵⁾ a confirmé une augmentation de ces événements et suggère une fréquence cumulative de CNVs chez 5 à 10 % dans les familles multiplexes. Cependant, une étude plus récente, de grande taille, a identifié des variations *de novo* chez 5,5 % des patients TSA issus de familles multiplexes mais également à une prévalence équivalente chez les proposants de famille simplexe (5,6 %)⁽¹⁰⁾. Les raisons de la variabilité des résultats obtenus dans cette troisième étude n'ont pas encore été clairement identifiées, mais il semble que l'augmentation de la résolution des puces de génotypages, pourrait être l'une d'entre elles. De grandes délétions⁽¹⁴⁾ seraient plus fréquentes chez les proposants issus de familles simples versus multiplexes, ce qui ne

serait pas le cas pour des délétions de tailles plus réduites. Les études de CNVs ont également confirmé les résultats des études de séquençage ou de cytogénétique et confirmé l'implication d'un certain nombre de loci ou de gènes déjà identifiés. Par exemple, Glessner *et al.*⁽¹⁶⁾ ont confirmé l'implication des régions 15q11-13 et 22q11.21 dans les TSA, ainsi que des gènes NRXN1 et CNTN4. L'étude de l'ontologie des gènes a montré en particulier un enrichissement de CNVs dans les gènes synaptiques. Pinto *et al.*⁽¹⁰⁾ ont ainsi souligné l'implication des gènes impliqués dans la prolifération, la migration et la mobilité neuronale ainsi que ceux participant à la signalisation GTPase/Ras. Outre l'implication du gène SHANK2, Pinto *et al.* ont également montré l'implication de délétions héritées liées à l'X, de DDX53-PTCHDI.

Variants fréquents

Comme dans les autres maladies psychiatriques de l'enfant, les premières études essayant d'identifier des variants fréquents associés aux TSA se sont avérées vaines. L'hypothèse de "variants fréquents pour les maladies fréquentes" a été privilégiée initialement jusqu'au début des années 2000 où l'identification des premières mutations rares dans l'autisme idiopathique a conduit à privilégier l'hypothèse "rares variants – maladies rares". La plupart des études de liaison ou d'association ont conduit à des résultats pour la plupart négatifs ou non répliqués. Cependant, on peut retenir les études ayant montré l'implication du gène EN2, l'oncogène MET et de CNTNAP2. Les résultats d'association ont été répliqués pour ces trois gènes, mais leur implication dans les TSA reste sujette à débat. En particulier les études les plus récentes et de grandes tailles n'ont pas trouvé d'association avec ces gènes, jetant une large incertitude sur la validité de ces résultats et de l'implication de ces gènes dans les TSA. À l'heure actuelle, trois études ont été réalisées sur de larges cohortes de patients et de contrôles (>1000). La première a inclus 780 familles et un groupe additionnel de 1204 probants, et a identifié une association significative entre le TSA et la région chromosomique intergénétique 5p14.1 entre les gènes *Cadherin 9* et *Cadherin 10*, impliqués dans l'adhésion cellulaire (Wang *et al.*, 2009). La seconde, qui a inclus une cohorte de 1031 familles, a montré une association avec des polymorphismes proches du gène *Semaphorin5A* (Weiss *et al.*, 2009); et une troisième, incluant 1558 patients a retrouvé une association avec le locus incluant le gène *MACROD2* (Anney *et al.*, 2010). Comme une probable réflexion de l'hétérogénéité phénotypique des patients ayant un TSA et les difficultés à identifier des allèles de vulnérabilité à effet modestes, aucune de ces études n'a répliqué les résultats des deux autres.

Conclusion et perspectives

Les résultats de la génétique ont permis d'identifier deux voies biologiques associées à l'autisme. La première concerne la synapse et la deuxième la synthèse /dégradation des protéines (y compris les protéines synaptiques). L'hypothèse que nous avons suggérée est qu'une voie commune est l'altération de l'homéostasie synaptique dans l'autisme⁽¹⁷⁾. L'amélioration des technologies génomiques comme le séquençage du génome entier, va permettre de découvrir de nouveaux gènes ou voies biologiques associées aux TSA. De plus, l'accès aux cellules souches des patients va permettre d'aborder deux questions complexes qui concernent les anomalies épigénétiques et les conséquences neuronales des mutations identifiées chez les patients. Au-delà de la technologie, seule une étroite collaboration entre les cliniciens, les neurobiologistes et les généticiens moléculaires va nous permettre de comprendre la complexité des relations génotype-phénotype dans les TSA. ■

Références page 21.

thomasb@pasteur.fr
richard.delorme@rdb.aphp.fr

DES DIURÉTIQUES POUR TRAITER L'AUTISME: L'HISTOIRE RICHE D'ENSEIGNEMENT D'UNE DÉCOUVERTE

Eric Lemonnier (CRA, Brest) & Yehezkel Ben-Ari (INMED, INSERM U. 901, Marseille)

S'il arrive que des traitements soient découverts un peu par hasard, l'approche reine reste celle qui consiste à se poser une question intéressante, de développer à partir des résultats obtenus un concept nouveau et quand tout cela marche, il arrive que l'on se trouve dans la situation enviable d'avoir à la fois le concept et un traitement! À ce stade, la recherche nous rend bien les efforts que nous y mettons.

Le point de départ est la question centrale de la neurobiologie: comment interagit le programme génétique avec l'environnement lors de la construction du cerveau? Quels sont les rôles respectifs de ces deux facteurs essentiels? Au cours d'un travail de description des activités cérébrales des neurones immatures, nous avons découvert que le GABA – acteur principal de l'inhibition cérébrale et cible des benzodiazépines ou des barbituriques – excite les neurones en développement et ce, dans un grand nombre de structures cérébrales et d'espèces animales, suggérant que cette propriété a été préservée au cours de l'évolution^(1,2). Cette action est due à des taux intracellulaires plus élevés de chlore dans les neurones immatures que les matures, différences résultant elle-même d'une maturation séquentielle de co-transporteurs de chlore, l'importateur étant opératif plus tôt que l'exportateur. Cette différence majeure entre les neurones au cours du développement est un des signes de cette règle générale car, quasiment tous les courants

ioniques immatures diffèrent de ceux matures : le cerveau immature n'est pas un petit cerveau adulte. De plus, avec nos collègues de l'INMED, nous avons pu décrire une séquence de maturation des patrons d'activités corticales avec des courants calciques au départ, puis des plateaux calciques et enfin seulement des activités synaptiques de réseau – les Potentiels Dépolarisants Géants – PDGs. Cette séquence, également observée dans de nombreuses autres structures cérébrales, semble être une propriété générale des réseaux immatures^(3,4,5). Depuis, on sait que la plus forte concentration de chlore intracellulaire est due à une maturation précoce de l'importateur de chlore – le NKCC1 – et une maturation plus tardive de l'exportateur de chlore : le KCC2⁽⁶⁾.

Evidemment, si le GABA excite les neurones, cela aura de nombreuses conséquences sur l'activité cérébrale, et donc sur les pathologies du cerveau en développement. Tel est le cas avec notamment une plus grande incidence d'épilepsies et d'autres maladies neurologiques.

En effet, il s'est avéré que la polarité des actions du GABA était labile et que des activités accrues, même de façon transitoire, pouvaient réinstaller des taux de chlore élevés et une action excitatrice du GABA. Ceci est le cas dans certaines épilepsies^(7,8) mais aussi dans de nombreuses lésions et maladies neurologiques. Tout se passe comme si, dans ces situations, le cerveau retournait à la situation *ante* et ceci avec les mêmes mécanismes car l'exportateur du chlore (le KCC2) qui apparaît tard pendant le développement, disparaît après des crises. Le mécanisme commence à être déchiffré : une déphosphorylation suivie d'une internalisation du KCC2⁽⁹⁾.

Cette découverte nous a amenés à suggérer l'idée que l'épileptogenèse récapitule l'ontogenèse. L'importance de cette observation et de ses applications cliniques et thérapeutiques est que, dans un tissu épileptique, le GABA va exciter les neurones et surtout, des agents dont les actions sont médiées par une potentialisation des inhibitions GABAergiques et ainsi produire des effets paradoxaux de type excitateur. Et en effet, nous avons pu confirmer cela en montrant que dans un tissu épileptique produit dans les chambres à trois compartiments que nous avons développées, le GABA excite bien les neurones épileptiques et le valium comme le phénobarbital font de même⁽¹⁰⁾. Un diurétique qui réduit les taux de chlore peut réduire aussi ces effets surtout quand il est administré de façon précoce avant que le KCC2 ne soit internalisé. Ces travaux se sont traduits par des essais cliniques en cours sur l'utilisation de diurétiques dans le traitement de crises chez des bébés de 2 jours souffrant d'encéphalopathies épileptiques (<http://www.nemo-europe.com/>).

Et l'autisme dans tout cela ? L'idée de tester des diurétiques pour soigner l'autisme résulte d'une rencontre entre un chercheur (YBA) et un clinicien spécialisé dans le traitement des enfants autistes (EL). Car le valium a

aussi des effets paradoxaux chez les enfants autistes suggérant des taux élevés de chlore. D'où, bien entendu, l'idée de tester un diurétique pour les soigner. Nous avons donc entrepris de tester cette hypothèse d'abord avec un test pilote sur 5 enfants autistes⁽¹¹⁾ puis une fois l'essai réussi, sur 60 enfants en double aveugle avec un essai randomisé se basant sur une dose de 1mg par jour pendant 3 mois. Les résultats sont fort encourageants sachant que le test classique de la Childhood Autism Rating Scale (CARS) montre un bénéfice avec une différence significative de 0,004 et la Clinical Global Impressions (CGI), autre test d'efficacité, une différence de 0,017. Nous n'avons observé aucun effet secondaire significatif, une augmentation de la diurèse était fréquemment rapportée sans déshydratation ni perte de poids, et dans un quart des cas, nous avons dû donner du sirop de potassium. Certains enfants sont sous traitement quotidien depuis plus d'un an. Souvent, après deux mois de traitement, les parents repèrent une "plus grande présence" de l'enfant, les échanges de regards sont facilités et surtout il parvient à mieux saisir les propositions qui lui sont faites, facilitant ainsi les échanges sociaux. Pour autant, d'autres aspects de la symptomatologie autistique ne semblent pas modifiés (l'incapacité anticipatrice notamment).

Ces observations ouvrent d'importantes possibilités de compréhension et de traitement de la maladie, sachant qu'il n'y a pas de traitement disponible autre que des neuroleptiques qui agissent sur l'agitation mais pas sur les aspects fondamentaux de l'autisme et notamment la communication.

Sur le plan fondamental, nous avançons avec des études détaillées des mécanismes sous jacents et sur le plan clinique, nous allons entreprendre d'utiliser des tests d'imagerie cérébrale afin de voir les effets de la molécule sur le cerveau. Enfin, tâche particulièrement importante, nous devons développer de nouvelles formes galéniques permettant une plus grande disponibilité de la molécule dans le cerveau sachant qu'elle a une durée de vie avant dégradation assez courte et donc il faut améliorer d'urgence le traitement sur ce plan, afin d'en assurer une plus grande efficacité. Des contacts sont pris afin de financer cette dernière sachant que son coût est élevé.

Sur le plan conceptuel enfin, ces travaux ouvrent de nombreuses perspectives de révision de la relation qu'il y a entre maturation cérébrale et maladies neurologiques. Un concept général serait que l'activité cérébrale immature sert de "checkpoint" permettant de confirmer la bonne réalisation du programme génétique⁽¹²⁾. Sur le plan pathologique, une des notions qui semble la plus prometteuse est que de nombreuses maladies neurologiques et psychiatriques "naissent" *in utero* et que l'absence de shift de la polarité du GABA serait un des signes de cette séquence maturative inadéquate. Dans une revue

détaillée de ces données⁽¹³⁾, nous avons suggéré que pendant la maturation, les neurones qui ne réalisent pas correctement leur développement et sont, par exemple, stoppés dans leur migration à cause d'une mutation génétique ou à des drogues demeurent figés dans leur situation immature et ne gravissent pas les étapes suivantes. Le concept de "neuro-archéologie" développé à partir de ces observations a d'importantes implications cliniques basées sur l'utilisation de bloquants sélectifs des courants immatures dans un cerveau adulte. L'absence de shift de la polarité du GABA est une des signatures de cet échec ; il y en a bien d'autres sachant que tous les courants ioniques, qu'ils soient voltage dépendants ou activés par des transmetteurs, subissent la même séquence maturative. Ces données devraient permettre de revoir la datation des maladies neurologiques et d'insister sur l'importance des travaux centrés sur la maturation cérébrale, sachant que la neurobiologie du développement va jouer un rôle central dans la compréhension du fonctionnement du cerveau et le développement de nouveaux traitements.

En résumé, on part d'une question générale avec en principe peu ou pas d'applications prévisibles et on se retrouve avec des concepts riches de perspectives et en sus, un traitement qui doit permettre de réduire la souffrance des patients autistes et de leurs familles. Domage que les politiques n'arrivent pas à comprendre que le pilotage thématique de la recherche ne sert pas à grand-chose et la traduction – termes particulièrement à la mode – des découvertes en brevets potentiellement riches en développement n'est pas sans rappeler que pour traduire une langue, il faut commencer par la comprendre ! ■

Références page 21.

eric.lemonnier@chu-brest.fr
ben-ari@inmed.univ-mrs.fr

FONCTIONNEMENT MNÉSIQUE DANS L'AUTISME : UN PARADOXE

Béregère Guillery-Girard, Francis Eustache

(Inserm-EPHE-Université de Caen/Basse-Normandie, Unité U923, GIP Cycleron, Caen).

Le fonctionnement cognitif dans l'autisme est extrêmement hétérogène, caractérisé à la fois par un retard dans certains domaines, un fonctionnement normal dans d'autres, voire même un surfonctionnement dans des domaines très spécifiques tels que le calcul, la musique ou le graphisme. La mémoire n'échappe pas à cette hétérogénéité. Après environ 40 ans de travaux sur le fonctionnement mnésique dans l'autisme, il apparaît que les systèmes de mémoire complexes, intégratifs et tournés vers soi, telle la mémoire épisodique, sont très sensibles à cette pathologie contrairement à l'apprentissage implicite qui pourrait rendre compte de capacités de calcul calendaire extraordinaires. Ce paradoxe est tout à fait compatible avec certaines anomalies cérébrales d'apparences contradictoires, notamment au niveau

fonctionnel. En effet, le défaut de connectivité de longue distance, ou sous connectivité antéro-postérieure, participerait à ces difficultés de mémoire épisodique entravant l'élaboration d'un souvenir multimodal. En revanche, une augmentation de la connectivité locale dans des régions postérieures participerait au surfonctionnement d'une compétence perceptive donnée ("un îlot d'habileté").

Perturbation de la mémoire épisodique

La mémoire épisodique est la mémoire propre à chaque individu : elle comprend l'ensemble des souvenirs des épisodes autobiographiques situés dans un contexte donné, intimement liés à la représentation de soi et assurant un sentiment d'identité et de continuité. Ce système renvoie à la conscience auto-néotique qui traduit cette capacité introspective, de prendre conscience de nous-mêmes au travers d'un temps subjectif s'étendant du passé au futur. Ainsi, la mémoire épisodique implique des processus discutés dans les trois théories cognitives majeures de l'autisme : la théorie de défaut de théorie de l'esprit, l'hypothèse de dysfonctionnement exécutif et les théories perceptives.

La mémoire épisodique, dans ses composantes rétrospective et prospective, est affectée dans l'autisme. Les premières études de Boucher et Warrington en 1970⁽¹⁾, rapportant un déficit de rappel chez les personnes autistes, ont même conduit à faire un parallèle entre l'autisme et le syndrome amnésique. Au-delà du rappel, il semble que, dans l'autisme, ce soient les stratégies de mémorisation qui fassent défaut. Cette hypothèse fut évoquée dès 1970 par Hermelin et O'Connor⁽²⁾ à partir de l'incapacité des personnes autistes à bénéficier d'un encodage profond, et largement documentée depuis, donnant lieu à différentes théories telles que l'hypothèse du support de la tâche de Dermot Bowler ou le modèle de traitement des informations complexes de Nancy Minshew (voir Marcaggi et al., 2010⁽³⁾ pour revue). La première postule qu'en l'absence de support, les personnes autistes seront en difficulté alors que si un support est fourni, les performances se normalisent. Ce support peut être proposé lors de la restitution mais aussi dès l'encodage, lorsque des consignes explicites sont proposées (regroupement sémantique par exemple). Ainsi, c'est la capacité à utiliser spontanément des stratégies adéquates qui fait défaut dans l'autisme. Le second modèle renvoie également aux stratégies de traitement en fonction de la complexité du matériel. Ce modèle postule que les performances à différentes tâches sont altérées dès lors que les stimuli, y compris des stimuli sociaux tels que des visages, gagnent en complexité. Ce modèle dépasse largement le cadre des troubles de la mémoire épisodique et permet de rendre compte des difficultés, notamment en mémoire de travail.

Plus récemment, des études se sont intéressées aux différentes composantes de la mémoire épisodique: la mémoire de la source, l'implication de soi ou du self dans

la construction des souvenirs et les capacités de recollection. La mémoire de la source renvoie à l'origine de l'information : externe ("est-ce X ou Y qui l'a dit ?"), interne ("l'ai-je dit ou l'ai-je pensé ?") ou interne/externe ("l'ai-je dit ou quelqu'un d'autre l'a-t-il dit ?"). Les données obtenues sont hétérogènes et soulignent l'importance du critère "social". Des difficultés peuvent être observées lorsque les personnes autistes ont à reconnaître la source à partir d'un visage par rapport à un détail vestimentaire. Le souvenir épisodique implique à la fois une composante objective, comme la source, mais aussi subjective, c'est-à-dire la conscience de soi au travers du temps. Bowler et Lind⁽⁵⁾ évoquent les liens possibles entre cette altération de la mémoire épisodique et une éventuelle construction incomplète du self et plus précisément, du self psychologique, indispensable à la création de l'identité et du sentiment de continuité du sujet⁽⁴⁾. Ainsi, les personnes autistes présentent un effet de référence à soi réduit, c'est-à-dire que les adjectifs pour lesquels la personne a effectué un jugement en référence à soi ("cet adjectif vous caractérise-t-il ?") versus un personnage inconnu (cet adjectif caractérise-t-il Harry Potter ?) ne sont pas significativement mieux mémorisés. Cette absence d'effet semble être notée principalement chez les enfants ce qui suggère que le développement du self est affecté. La préservation de l'effet de l'action sur la mémorisation est également discutée. En effet, les informations, mots ou images, mémorisées en tant qu'acteur, sont souvent mieux restituées que les informations mémorisées en tant qu'observateur, les résultats concernant des événements autobiographiques sont moins clairs. De plus, les personnes autistes se décentrent de leurs souvenirs en employant plus facilement une perspective d'observateur dans leur narration qu'une perspective d'acteur. Ces différences entre effet de référence à soi et effet de l'action renvoient à deux dimensions du self, le self psychologique (trait de personnalité) et le self physique (caractéristiques objectivables basées sur l'action). Selon Lind, la première dimension reposant sur des facteurs sociaux serait déficitaire contrairement à la seconde. Ces difficultés de mémoire de la source associées au self ont des répercussions sur les capacités de recollection ou de reviviscence évaluées par des tâches de laboratoire, telle que la mémorisation d'une liste de mots, ou des tâches plus écologiques centrées sur la mémoire autobiographique. En effet, une dissociation est fréquemment observée au sein de la mémoire autobiographique, entre les connaissances et les souvenirs ou entre la composante sémantique et épisodique. Cette dernière est largement affectée dans l'autisme, se traduisant par des souvenirs à la fois moins détaillés et exempts de sentiment de reviviscence. Tout récemment, Lind et Bowler (2010)⁽⁵⁾ se sont intéressés à la mémoire ou pensée future, démontrant que les personnes autistes avaient également des difficultés à se projeter dans le futur. L'origine de ces difficultés est de

nouveau multifactorielle, impliquant des troubles au niveau des ressources exécutives, tant la flexibilité que l'association multimodale, des capacités d'imagination et du sentiment de continuité du soi. En revanche, certaines de ces anomalies, tel que l'attrait pour le détail au détriment de l'appréhension globale de l'information, peuvent également avoir un effet bénéfique sur le fonctionnement mnésique.

Importance de la mémoire implicite

Les capacités extraordinaires de certaines personnes autistes sont interprétées principalement au regard des théories perceptives, de faiblesse de cohérence centrale⁽⁶⁾ et de surfonctionnement perceptif⁽⁷⁾. Cette dernière théorie insiste sur l'existence de capacités de discrimination perceptive, visuelle et auditive, plus développées chez la personne autiste avec une relative indépendance par rapport au contrôle top-down. Ces compétences extraordinaires concernent principalement un matériel structuré, que ce soit la musique, le calcul ou le dessin. Ces séquences structurées sont formées d'unités définies, regroupées en patterns qui se répètent. Les personnes autistes détectent ces régularités pour se former un lexique spécifique. Par la suite, ces connaissances ou représentations pourront être activées à la présentation d'un indice. Même si ces personnes ont une mémoire prodigieuse, c'est l'appréhension de l'information et la structuration même de leurs connaissances qui est particulière. Ces capacités, associées à une exposition massive aux informations liées à leur domaine d'intérêt restreint, font émerger ces compétences extraordinaires. L'apprentissage implicite ou "mémoire des habitudes", et notamment des régularités, joue donc un rôle crucial, ce qui explique que, dans la majorité des cas, ces compétences demeurent limitées au domaine d'intérêt. En effet plusieurs études ont tenté de généraliser à la mémorisation d'autres matériels mais sans succès (Neumann et al., 2010⁽⁸⁾ pour exemple). La mémoire implicite intervient donc lors de l'encodage, c'est-à-dire lors de la formation de ces compétences et lors de la restitution par un mécanisme d'amorçage à partir d'un indice. En effet, les rares études sur les effets d'amorçage testés par des tâches de laboratoire consistant à compléter des mots ou des dessins, rapportent des performances normales. De même, l'apprentissage procédural, par exemple des habiletés perceptivo-motrices, est possible dans l'autisme mais n'est pas sous-tendu par les mêmes mécanismes que chez des contrôles neurotypiques. La répétition de la tâche, notamment, semble insuffisante pour aboutir à une automatisation de la procédure. Toutefois, les travaux sur le sujet de la mémoire restent encore trop peu nombreux pour rendre compte pleinement de ces capacités extraordinaires. ■

Références page 22.

neuropsych@chu-caen.fr
guillery@cyceron.fr

MÉCANISMES MIROIR ET AUTISME: L'ŒUF, LA POULE, OU LES EFFETS COLLATÉRAUX ?

Nouchine Hadjikhani (Brain Mind Institute (EPFL), Lausanne, Suisse)

La découverte des mécanismes miroir par l'équipe de Giacomo Rizzolatti à Parme dans les années 90⁽¹⁾ pourrait être qualifiée de fruit du hasard: c'est alors qu'un expérimentateur pensait enregistrer des neurones purement moteurs qui déchargeaient lorsqu'un singe attrapait des cacahuètes posées devant lui, qu'il se rendit compte tandis que son collègue venait pour ramasser les cacahuètes restantes à la fin de l'expérience, que ces neurones déchargeaient également alors que le singe était immobile et ne faisait que regarder l'action de l'expérimentateur: ces neurones étaient donc activés, "en miroir", lors de la réalisation d'une action et lors de l'observation de la même action par quelqu'un d'autre.

Depuis cette découverte chez le singe, un grand nombre d'études menées en imagerie cérébrale ont pu démontrer l'activation chez l'humain de zones homologues à celles du singe lors d'activités telles que l'imitation, l'observation d'action et l'observation d'émotions. Comme ce sont généralement des évidences tirées non pas d'enregistrements cellulaires, mais de mesures indirectes du métabolisme cérébral, on parle chez l'homme de mécanismes miroirs. Ceux-ci ont été mis en évidence dans les zones homologues de celles où l'on a mesuré des neurones miroirs chez le singe, c'est-à-dire dans le cortex frontal inférieur, dans le cortex pariétal supérieur, dans le *sulcus temporal* supérieur et dans l'*insula*. Cependant, récemment, une équipe travaillant avec des patients opérés en neurochirurgie pour des épilepsies intractables a pu démontrer directement par enregistrement électrophysiologique la présence de neurones miroirs chez l'humain, ainsi que le fait que ces neurones étaient distribués dans des régions du cerveau jusqu'alors peu considérées telles que le cortex cingulaire, l'aire motrice supplémentaire, ou le lobe temporal médian⁽²⁾.

Ces mécanismes miroirs sont importants dans l'apprentissage par imitation, dans la compréhension de l'action d'autrui, ainsi que dans l'empathie, définie comme la capacité à percevoir et reconnaître les émotions d'autrui.

Le groupe de Rita Hari a été le premier à avancer l'hypothèse qu'une partie des symptômes présentés par les personnes atteintes d'autisme pourrait être due à un dysfonctionnement des mécanismes miroirs⁽³⁾. Depuis, plusieurs études tendant à valider ces hypothèses, ont été effectuées.

Parmi les symptômes présentés par les personnes atteintes d'autisme, les difficultés d'imitation, l'absence de contagion émotionnelle, les difficultés à comprendre les émotions exprimées par autrui, peuvent tous être reliées directement aux fonctions des mécanismes miroirs.

Plusieurs études ont mis en évidence des anomalies des mécanismes miroirs ou de leur substrat chez les personnes atteintes d'autisme. Tout d'abord, des expériences comportementales ont démontré une absence de contagion au bâillement⁽⁴⁾, ainsi qu'une absence de mimique automatique en présence de visages exprimant des émotions. Des enregistrements en magnétoencéphalographie et en électroencéphalographie ont mis en évidence des différences de modulation de signaux neurophysiologiques entre sujets témoins (ou neurotypiques) et autistes dans des tâches d'observation de mouvement et d'émotion.

Des différences anatomiques ont également été constatées entre des personnes atteintes d'autisme et des sujets témoins de même âge et intelligence: un amoindrissement de l'épaisseur corticale dans les aires liées aux mécanismes miroirs a été rapporté par plusieurs groupes^(5,6,7).

Finalement, des études en IRM fonctionnelle ont démontré l'absence d'un engagement spontané des mécanismes miroirs lors de la perception de visages chez des personnes atteintes d'autisme, alors que des *stimuli* similaires activent ces zones chez des neurotypiques, aussi bien enfants qu'adultes^(8,9).

Que peut-on tirer de ces constatations ?

Premièrement, il faut se garder de vouloir tisser un lien de causalité entre les observations effectuées et les symptômes: la plupart, sinon toutes ces études sont des observations uniques, et non le suivi d'une évolution au cours du temps. Il est donc pour le moment impossible de dire si, par exemple, les différences anatomiques observées sont la cause des symptômes, ou la conséquence d'une sous-utilisation de ces fonctions. On sait que le système des mécanismes miroirs est déjà normalement présent à la naissance, comme le démontre l'imitation automatique d'actions faciales telles que tirer la langue par le nouveau né. On peut imaginer dans le futur que des études prospectives, par exemple dans des familles à risque, pourraient nous éclairer sur la présence d'un déficit précoce de ces fonctions chez le jeune enfant.

Deuxièmement, le mécanisme de couplage perception-action, même s'il est déjà présent à la naissance, doit être développé et maintenu, et l'on sait qu'il est sujet à une grande plasticité, comme le démontre par exemple la différence d'engagement du système miroir dans une étude chez des danseurs spécialisés observant leur propre style de danse ou celui d'une autre qu'ils ne pratiquent pas⁽¹⁰⁾. Il est possible que chez l'enfant autiste, un autre mécanisme tel qu'une anomalie du système de récompense, ou une anomalie de la voie visuelle sous-corticale menant à une anomalie de la perception des visages entraîne un manque d'intérêt pour les *stimuli* sociaux voire une aversion, et qu'en conséquence la mise en place des mécanismes miroirs sociaux ne se fasse pas normalement.

Des études récentes⁽¹⁾ ont pu démontrer une amélioration de la fonction de certaines zones miroirs avec l'âge chez les personnes autistes, liée à une amélioration du comportement social, démontrant par là qu'on est probablement non seulement en présence d'un délai de maturation plutôt que d'un système irrévocablement perdu, mais encore qu'une certaine plasticité cérébrale continue au cours du développement chez les adolescents et les adultes. On peut donc imaginer qu'une prise en charge précoce associée à un entraînement des fonctions d'imitation, y compris des expressions émotionnelles, puisse permettre d'améliorer plus tôt ces fonctions chez le jeune enfant et lui permettre d'acquérir de meilleures compétences sociales.

Finalement, il faut garder en mémoire que si un modèle postulant le dysfonctionnement des mécanismes miroirs peut, dans une certaine mesure, nous aider à comprendre les aspects sociaux et de communication dans l'autisme, il ne nous aide pas vraiment à expliquer le troisième pilier de la triade autistique qu'est la présence d'intérêts restreints et de comportements répétitifs. ■

Références page 22.

nouchine.hadjikhani@epfl.ch

IMPLICATION DE L'OCYTOCINE, HORMONE DE L'ATTACHEMENT, DANS L'AUTISME

Elissar Andari (Emory University, Yerkes National Primate Center, Center for Translational Social Neuroscience, Atlanta Georgia, USA)

Notre vie, un volcan continu d'émotions, est submergée par des interactions sociales, de mutuelles coopérations et l'amour. Sans amour et sans passion, la vie peut passer inaperçue, sans joie et sans traces. L'amour est toujours décrit dans les romans les plus beaux, les chansons les plus belles et les poèmes les plus célèbres. "*Deux amants sont devenus des arbres... La pluie ni le vent ni le gel ne pourront pas les séparer... Ils ne forment qu'un seul tronc... et leurs bouches réunies. Le Chèvrefeuille a fait son nid*"⁽¹⁾. Ainsi, l'attachement, la passion, la confiance, la reproduction, l'amour maternel, forment l'essence de la continuité de l'espèce. Cependant, cette capacité à élaborer des relations sociales réciproques varie d'un sujet à l'autre. Certaines personnes sourient et interagissent avec affection, et d'autres détournent leurs regards et préfèrent être seules. L'étude des fondements neurobiologiques de cette variabilité interindividuelle est cruciale afin de mieux comprendre les désordres neuro-développementaux associés à des déficits sociaux, tels que l'autisme.

Les individus présentant des symptômes autistiques révèlent très précocement (avant l'âge de trois ans) une réduction de la réciprocité sociale (aversion du regard, difficultés à exprimer les sentiments et à les comprendre chez autrui), un retard de langage et la présence de comportements répétitifs restreints. Les patients présentant le

syndrome d'Asperger et celui d'Autisme de Haut-niveau de Fonctionnement (HFA), deux formes d'autisme, présentent surtout des difficultés pour élaborer des jugements intuitifs sur leurs propres expériences, leurs propres émotions et sur les signaux implicites non verbaux exprimés par les autres. Ces sujets évitent le regard et ont des difficultés à agir d'une façon intuitive et spontanée. À ce jour, les causes d'autisme ne sont pas identifiées et aucun traitement de ce désordre n'est connu. Parmi les nombreuses avancées dans ce domaine de recherche, le rôle d'un neuropeptide, l'ocytocine, dans l'autisme, a beaucoup attiré l'attention dans le secteur des neurosciences cognitives.

L'ocytocine est un neuropeptide bien connu pour son rôle physiologique dans la reproduction et la lactation⁽²⁾. Elle est synthétisée dans les noyaux paraventriculaires et supraoptiques de l'hypothalamus et elle joue un double rôle en tant que neurotransmetteur et hormone. L'ocytocine est libérée dans le sang où elle agit comme une hormone sur les organes de la reproduction. Cependant, l'ocytocine joue également un rôle important dans la régulation des émotions et des comportements en tant que neurotransmetteur. En effet, l'ocytocine est libérée dans le cerveau au niveau des terminaisons axonales et dendritiques, en particulier dans les régions du système limbique et des systèmes de récompense⁽³⁾. L'ocytocine initialise le comportement maternel chez le rat et l'attachement sélectif mère-jeune chez la brebis. Ainsi, il semble donc qu'après son rôle dans la reproduction, elle joue également un rôle primordial dans la formation du lien affectif entre l'enfant et sa mère^(4,5). De même, il a été montré que cette hormone est à la base de l'attachement social entre les individus (liens entre les partenaires sexuels et liens mère-jeune). En effet, des recherches élégantes sur l'ocytocine ont été effectuées chez les campagnols de prairie (des animaux sociaux qui établissent des liens exclusifs avec le partenaire sexuel après la copulation) et les campagnols de montagne (espèce solitaire qui ne forme aucun lien d'attachement). L'administration d'ocytocine chez les campagnols sociaux a renforcé la sélection et la préférence du partenaire par rapport à l'étranger. Récemment, des études sur l'Homme ont montré que l'ocytocine augmente la confiance en autrui lors d'un jeu interactif, augmente le temps de fixation visuel sur la région des yeux du visage d'autrui et augmente l'empathie et la générosité^(6,7,8).

Ainsi, étant donné le rôle de l'ocytocine dans la reconnaissance et l'attachement social et le fait que le déficit majeur des patients autistes concerne la réciprocité sociale, la question clé était de savoir si ces patients présentaient un déficit de cette hormone et si l'administration de cette dernière pouvait améliorer la qualité des interactions sociales chez ces patients.

En administrant de l'ocytocine par voie intranasale, j'ai étudié, au sein du laboratoire CNRS/ CNC (Centre de Neurosciences Cognitive)/ UMR 5229, l'effet de cette hormone sur les capacités des patients HFA et Asperger adultes, à comprendre de façon intuitive les intentions des joueurs, et d'agir en conséquence au cours d'un jeu de balle (expérience 1). L'étude était contrôlée par l'administration d'un placebo dans un schéma expérimental où chaque sujet était son propre témoin. La première expérience consistait en un jeu d'interaction sociale durant lequel le participant jouait en face d'un écran tactile avec trois partenaires fictifs. Le participant gagnait deux euros après chaque réception de balle. La probabilité de réception de la balle par le participant, de la part de chacun des trois partenaires, était prédéterminée, de façon à avoir trois profils différents de partenaires (bon, méchant, neutre). Je voulais créer un contexte intuitif indéterminé qui s'approche de la vie courante de tous les jours. Avec le placebo, les patients Asperger envoyaient la balle de façon randomisée à chacun des trois partenaires sans tenir compte des différents profils sociaux attribués à chacun d'eux. Cependant, avec l'ocytocine, les patients, comme les sujets normaux, ont envoyé la balle significativement plus souvent au bon partenaire, par rapport au méchant et au neutre. Ainsi, les patients sous ocytocine ont pu comprendre des indices sociaux clés et ont pu agir en fonction du comportement de chacun des partenaires de manière adéquate⁽⁹⁾.

De plus, la trajectoire des yeux des patients a été étudiée pendant qu'ils observaient les visages affichés sur l'ordinateur (expérience 2). Alors que sous placebo, les patients regardaient beaucoup moins longtemps les visages par rapport aux sujets sains, ces mêmes patients ont augmenté leur temps de fixation visuelle sur les visages et en particulier, sur la région des yeux, après inhalation d'ocytocine.

Les effets comportementaux étaient également contrôlés en mesurant les concentrations d'ocytocine plasmatique dans le sang avant et après administration du spray nasal. La concentration d'ocytocine dans le plasma des patients à l'état basal était significativement inférieure aux valeurs des sujets normaux (patients: $1.08 \text{ pg/ml} \pm 1.04$; sujets sains: $7.28 \text{ pg/ml} \pm 4.49$). Le taux d'ocytocine est significativement augmenté ($2.66 \text{ pg/ml} \pm 2.20$) après inhalation d'ocytocine.

Ainsi, l'ocytocine semble être bien déficiente chez ces patients et son administration intranasale module le comportement de reconnaissance sociale et d'intuition. Ceci, confirme les études précédentes chez l'Homme et l'animal sur le rôle de l'ocytocine dans l'attachement, la préférence du partenaire et la reconnaissance sociale. Ces résultats sont certes prometteurs, mais nécessitent des études supplémentaires sur l'ocytocine en impliquant un plus grand nombre de patients Asperger ainsi que d'autres formes d'autisme.

La question subséquente qui se pose est : comment l'ocytocine améliore-t-elle les capacités sociales de ces patients atteints d'autisme ? À travers de quels mécanismes ? Étant donné le rôle de l'ocytocine dans la réduction du stress et l'anxiété, et dans l'inhibition de l'activité des neurones de l'amygdale, il est très probable que l'ocytocine renforce les liens sociaux en diminuant la peur. Des études en imagerie cérébrale confirment le lien entre cette hormone et les régions cérébrales impliquées dans la peur et l'anxiété chez l'homme telles que l'amygdale et l'hippocampe. Il est probable qu'en diminuant la peur d'être déçu ou d'exclusion sociale, l'ocytocine renforce la confiance en soi et augmente par conséquent l'attention du sujet aux *stimuli* sociaux importants pour la saisie des informations implicites et non-verbales. Il se peut que l'ocytocine stimule l'engagement social qui est, en soi, récompensant. Il est bien connu que le système ocytocinergique est en lien avec le système dopaminergique qui est lui-même relié à la motivation sociale et à la récompense. Ainsi, par le biais d'interactions entre ces deux systèmes, la motivation sociale pourrait être renforcée, menant les sujets à augmenter leur attention vis-à-vis des *stimuli* sociaux et de reconnaissance sociale. La réduction du stress, l'augmentation de la saillance des *stimuli* sociaux et le renforcement de la motivation à établir des liens sociaux peuvent donc être les mécanismes potentiels à travers lesquels l'ocytocine agit sur le comportement de l'Homme.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux cerner les mécanismes d'actions de cette hormone. Il est également crucial d'étudier les interactions entre différentes hormones impliquées dans la régulation des émotions telles que l'ocytocine, la dopamine, la sérotonine et d'autres encore...

En étudiant le domaine du syndrome d'Asperger, j'ai eu la chance d'apprendre et de découvrir combien ces gens peuvent être talentueux dans différents domaines, comme le calcul, la comptabilité, le dessin, la musique, etc. Ces talents ne sont pas souvent abordés. J'ai également observé les difficultés de ces sujets à communiquer avec les autres, à s'intégrer en société, à trouver du travail et à être autonome. J'ai remarqué le degré de fatigue psychique et physique des parents qui tentent tout leur possible pour aider leur enfant. Certains sont forts et déterminés mais épuisés, et d'autres souffrent de dépression et de mélancolie.

Ainsi, la question de l'autisme doit être abordée avec priorité et il est crucial d'effectuer des recherches dans le but d'établir un diagnostic précoce, de déterminer les causes de ce désordre et de proposer des traitements et de l'aide aux familles. ■

Références page 22.

eandari@gmail.com

AUTISME: THÉRAPEUTIQUES INNOVANTES

Frédérique Bonnet-Brilhault (Unité INSERM 930, Tours)

Il n'existe pas à l'heure actuelle de thérapies curatives de l'autisme. Cependant, une prise en charge adaptée aux types de troubles présentés par l'enfant et débutée précocement pourra lui permettre de développer au mieux ses capacités de communication et de socialisation. La précocité d'une prise en charge adaptée est, en effet, un des facteurs pronostics de l'évolution d'un enfant avec autisme, parallèlement à l'absence de retard mental et au développement d'un langage oral fonctionnel^(1,2,3). Les bases physiopathologiques de type neurodéveloppemental des troubles du spectre autistique expliquent l'importance de la précocité de la mise en place des soins et rééducations. Les phases précoces du développement sont caractérisées par une forte plasticité cérébrale qui va faciliter l'efficacité des rééducations et soins mis en place.

Compte tenu de l'hétérogénéité clinique des troubles (qui renvoie à une probable hétérogénéité physiopathologique) le programme thérapeutique doit être défini pour chaque sujet et au plus proche des avancées scientifiques dans le domaine. Il existe différents types d'interventions, de thérapies et de rééducations qui peuvent être proposées et le choix de celles-ci va se faire notamment en fonction du degré de sévérité d'autisme, du degré de retard éventuellement associé, du niveau de langage oral, de la nature de la sémiologie au premier plan à un temps donné de l'évolution.

Parmi les différentes interventions et rééducations proposées, on distingue d'une part les programmes (ou interventions) comportementaux ou développementaux, ayant pour but le développement et l'acquisition de compétences sociales et de communication mais aussi, pour certaines, des apprentissages précis⁽⁴⁾ et d'autre part, les thérapies et rééducations ayant une approche spécifique de type orthophonie, psychomotricité, psychothérapie. Les interventions dites comportementales et développementales ont eu pour mérite de mettre en avant la possibilité d'une rééducation du trouble de la communication et des interactions sociales présent chez ces enfants. Elles ont en commun l'idée que, en conditions aménagées (à domicile ou en structure), avec des séances répétées (individuelle ou en groupe), il est possible d'aider l'enfant à développer ses capacités de communication et d'interaction. Elles sont basées sur des approches de type comportemental (ABA pour "Applied Behavior Analysis" et utilisent le principe d'apprentissage opérant avec renforcement positif dans le but d'analyser et de modifier les comportements) ou de type développemental. La Thérapie d'Échange et de Développement, a ainsi pour but, lors de séances de jeu ou le plaisir partagé est recherché, de développer au cours du temps les fonctions (imitation, attention, perception) à la base du développement d'une communication.

Il existe actuellement une liste croissante de programmes ou approches psycho-éducatives. Au quotidien et dans la plupart des centres, ces programmes sont adaptés en fonction des pratiques et en fonction des enfants. Ils sont des outils de la prise en charge psycho-éducative et de la rééducation de la communication mais ne sont pas une finalité en soi. Il n'y a d'ailleurs pas d'étude apportant la preuve d'une efficacité supérieure d'un programme spécifique par rapport à un autre. Aux États-Unis, le rapport du Comité sur les interventions éducatives, organisé au sein du National Research Council et publié en 2001, a ainsi souligné l'importance du choix individuel d'un type d'intervention adapté à la personne avec autisme.

Parallèlement, les recherches se poursuivent dans le domaine pharmacologique. Là encore, aucune thérapie n'est actuellement validée comme thérapeutique de routine des symptômes du noyau de l'autisme. Différentes classes de psychotropes sont utilisées dans l'autisme notamment les antipsychotiques sur la sémiologie comportementale non spécifique. Un accord récent de la Food and Drug Administration a été accordé à l'un d'entre eux (aripiprazole) aux USA pour les troubles de la régulation émotionnelle chez les enfants de plus de 6 ans avec Trouble Envahissant du Développement. Deux études concernant des molécules spécifiques ont par ailleurs été récemment publiées. Ces études portent sur de très petites séries mais elles mettent en évidence des effets qui semblent plus spécifiques sur les troubles autistiques. Un effet a ainsi été rapporté avec le bumétanide, diurétique inhibiteur spécifique des transporteurs NKCC1 ayant pour effet de réduire la concentration de chlore intracellulaire et par conséquent modifiant l'activité GABAergique qui devient ainsi inhibitrice⁽⁵⁾. Une étude portant sur des patients présentant un autisme de type Asperger a par ailleurs mis en évidence un effet bénéfique sur les capacités de socialisation, en situation expérimentale, de l'ocytocine hormone impliquée dans les interrelations mère/bébé⁽⁶⁾. Ces études nécessitent d'être répliquées dans de larges populations et contre placebo pour être validées comme de nouvelles thérapies de l'autisme. Enfin, après des premières études chez l'animal, un essai clinique a débuté chez des patients porteurs du syndrome de l'X fragile, syndrome dans lequel des troubles autistiques sont fréquemment retrouvés. La molécule utilisée est un antagoniste spécifique des récepteurs au glutamate de type mGluR5 qui permet d'atténuer l'hyperexcitabilité de la voie du glutamate, démontrée dans le modèle souris du syndrome de l'X fragile. Les premières données chez l'homme mettent en évidence une réduction des troubles du comportement, notamment des comportements répétitifs⁽⁷⁾. ■

Références page 22.

f.bonnet-brilhault@chu-tours.fr

L'AUTISME DE L'ENFANT (G. Lelord)

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943. Vol 2, 217-250
2. Barthélémy C., Hameury, L et Lelord G. La thérapie d'échange et de développement dans l'autisme de l'enfant. *Expansion Scientifique Française* éd. Paris 1998, 302 p
3. Lelord G. L'exploration de l'autisme: le médecin, l'enfant et sa maman. *Bernard Grasset* éd. Paris 1998, 302 p.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AUTISME: DU SYNDROME COMPORTEMENTAL À LA SYNAPSE (C. Barthélémy)

1. Kanner L. - Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 1943, 2, 217-250.
2. Asperger H. - Die autistischen Psychopathen im Kindesalter. *Archiv. für psychiatrie und nervenkrankheiten*, 1944, 117,76-136.
3. Damasio A.R., Maurer R.G. - A neurological model for childhood autism. *Arch. Neurol.*, 1978, 35, 777-786.
4. Bauman M., Kemper T.L. - Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*, 1985, 35, 866-874.
5. Courchesne E., Yeung-Courchesne R., Press G.A. et al. - Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 318, 1349-1354.
6. Lelord G. - Physiopathologie de l'autisme: les insuffisances modulatrices cérébrales. *Neuropsychiatr. Enfance Adolesc.*, 1990, 38, 43-49.
7. Barthélémy C., Hameury L., Lelord G. - L'autisme de l'enfant : la thérapie d'échange et de développement, *Expansion Scientifique Française (ED.)*, Paris, 1995, 396 p.
8. Dapretto M., Davies M.S., Pfeifer J.H. et al. - Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat. Neurosci.*, 2006, 9(1), 28-30.
9. Martineau J., Cochin S., Magne R., Barthélémy C. Impaired cortical activation in autistic children: Is the mirror neuron system involved? *Int. J. Psychophysiol.*, 2008, 68(1), 35-40.
10. Bruneau N., Bonnet-Brilhault F., Gomot M. et al. Cortical auditory processing and communication in children with autism: electrophysiological/behavioral relations. *Int. J. Psychophysiol.*, 2003, 51(1) 17-25.
11. Gervais H., Belin P., Boddaert N. et al. - Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat. Neurosci.*, 2004, 7(8), 801-802.
12. Gomot M., Bernard F.P., Davis M.H. et al. - Change detection in children with autism: an auditory event-related fMRI study. *Neuroimage*, 2006, 29(2), 475-484.
13. Baron-Cohen S. - Autism: the empathizing-systemizing (E-S) theory. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2009, 1156, 68-80.

Autres articles et ouvrages

Barthélémy C. - L'autisme: actualité, évolution des concepts et perspectives. *Bull. Acad. Natle Med.*, 2009, 193, 2, 271-285.

Berthoz A., Andres C., Barthélémy C. et al. - L'autisme. De la recherche à la pratique. *Odile Jacob* (ed.), Paris, 2005, 482 p.

Coleman M. (ed) - *The Neurology of Autism*. Oxford University Press, Oxford, 2005.

Goines P., Van Der Water J. - The Immune System's Role in the Biology of Autism. *Curr. Opin. Neurol.*, 2010, 23, 111-117.

Hochmann J. - Histoire de l'autisme. *Odile Jacob* (ed.), Paris, 2009, 527 p.

Rapin I., Tuchman R.F. - What is new in autism? *Curr. Opin. Neurol.*, 2008, 21, 143-149.

VULNÉRABILITÉ GÉNÉTIQUE AUX TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE (T. Bourgeron et R. Delorme)

1. Volkmar FR, State M, Klin A. Autism and autism spectrum disorders: diagnostic issues for the coming decade. *J Child Psychol Psychiatry* 2009 Jan;50(1-2):108-115.
2. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995 Jan;25(1):63-77.
3. Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H. Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 Nov;36(11):1561-1569.
4. State MW. Another piece of the autism puzzle. *Nat Genet* 2010 Jun;42(6):478-479.
5. Jamain S, Quach H, Betancur C, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 2003 May;34(1):27-29.
6. Laumonnier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, et al. X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. *Am J Hum Genet* 2004 Mar;74(3):552-557.
7. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet* 2007 Jan;39(1):25-27.
8. Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, et al. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 2007 Mar;39(3):319-328.
9. Berkel S, Marshall CR, Weiss B, et al. Mutations in the SHANK2 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder and mental retardation. *Nat Genet* 2010 Jun;42(6):489-491.
10. Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature* 2010 Jul 15;466(7304):368-372.
11. Chubykin AA, Liu X, Comolletti D, Tsigelny I, Taylor P, Sudhof TC. Dissection of synapse induction by neuroligins: effect of a neuroligin mutation associated with autism. *J Biol Chem* 2005 Jun 10;280(23):22365-22374.
12. Hogart A, Wu D, LaSalle JM, Schanen NC. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. *Neurobiol Dis* 2010 May;38(2):181-191.

13. Bucan M, Abrahams BS, Wang K, et al. Genome-wide analyses of exonic copy number variants in a family-based study point to novel autism susceptibility genes. *PLoS Genet* 2009 Jun;5(6):e1000536.

14. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 2007 Apr 20;316(5823):445-449.

15. Marshall CR, Noor A, Vincent JB, et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet* 2008 Feb;82(2):477-488.

16. Glessner JT, Wang K, Cai G, et al. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. *Nature* 2009 May 28;459(7246):569-573.

17. Toro R, Konyukh M, Delorme R, et al. Key role for gene dosage and synaptic homeostasis in autism spectrum disorders. *Trends Genet* 2010 Aug;26(8):363-372.

DES DIURÉTIQUES POUR TRAITER L'AUTISME: L'HISTOIRE RICHE D'ENSEIGNEMENT D'UNE DÉCOUVERTE

(E. Lemonnier, Y. Ben-Ari)

1. Ben-Ari Y, Cherubini E, Corradetti R, Gaiarsa J. L. Giant synaptic potentials in immature rat CA3 hippocampal neurones. *The Journal of physiology*, 1989, 416, 303-325.
2. Ben-Ari Y, Gaiarsa J, Tyzio R, & Khazipov R. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiological reviews*, 2007787(4), 1215-1284.
3. Ben-Ari Y. Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. *Nature reviews Neuroscience*, 2002, 3(9), 728-739.
4. Bonifazi P., Goldin M., Picardo, M. A., Jorquera I., Cattani A., Bianconi G., Represa A., Ben-Ari Y, Cossart R. (2009). GABAergic hub neurons orchestrate synchrony in developing hippocampal networks. *Science* 326 (5958), 1419-1424.
5. Crépel V, Aronov D., Jorquera I., Represa A., Ben-Ari Y. & Cossart, R. A partition-associated non-synaptic coherent activity pattern in the developing hippocampus. *Neuron*, 2007 54(1), 105-120.
6. Rivera C, Voipio J, Payne JA, Ruusuvuori E, Lahtinen H, Lamsa K, Pirvola U, Saarma M, Kaila K. The K⁺/Cl⁻ co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature*. 1999; 397(6716):251-5.
7. Khalilov I, Holmes GL, Ben-Ari Y. In vitro formation of a secondary epileptogenic mirror focus by interhippocampal propagation of seizures. *Nat Neurosci*. 2003, 6(10):1079-85.
8. Khalilov I, Le Van Quyen M, Gozlan H, Ben-Ari Y. Epileptogenic actions of GABA and fast oscillations in the developing hippocampus. *Neuron*. 2005, 48(5):787-96.
9. Lee HH, Deeb TZ, Walker JA, Davies PA, Moss SJ. NMDA receptor activity downregulates KCC2 resulting in depolarizing GABA receptor-mediated currents. *Nat Neurosci*. 2011, 14(6):736-43. Epub 2011 May 1.

10. Nardou R, Yamamoto S, Chazal G, Bhar A, Ferrand N, Dulac O, Ben-Ari Y, Khalilov I. Neuronal chloride accumulation and excitatory GABA underlie aggravation of neonatal epileptiform activities by Phenobarbital. *Brain*. 2011 Apr;134(Pt 4):987-1002

11. Lemonnier E., Ben-Ari Y. The diuretic bumetanide decreases autistic behaviour in five infants treated during 3 months with no side effects. *Acta paediatrica* 2010 99(12), 1885-1888

12. Ben-Ari Y, Spitzer N. C. Phenotypic checkpoints regulate neuronal development. *Trends in Neurosciences*, 2010, 33(11), 485-492.

13. Ben-Ari Y. Neuro-archaeology: pre-symptomatic architecture and signature of neurological disorders. *Trends in Neurosciences*, 2008, 31(12), 626-636.

FONCTIONNEMENT MNÉSIQUE DANS L'AUTISME: UN PARADOXE

(B. Guillery-Girard, F. Eustache)

1. Boucher J, Warrington EK. Memory deficits in early infantile autism: some similarities to the amnesic syndrome. *Br J Psychiatry* 1970; 67: 73-87.

2. Hermelin B, O'Connor N. Psychological experiments with autistic children. Oxford: Pergamon Press, 1970.

3. Marcaggi G, Bon L, Eustache F, Guillery-Girard B. La mémoire dans l'autisme: 40 ans après. *Revue de Neuropsychologie* 2010; 2: 310-319.

4. Lind S. Memory and the self in autism: A review and theoretical framework. *Autism* 2010, 14:430-56.

5. Lind SE, Bowler DM. Episodic memory and episodic future thinking in adults with autism. *J Abnorm Psychol*. 2010, 119: 896-905.

6. Happé F, Frith U. The Weak Coherence Account: Detail-focused Cognitive Style in Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord* 2006; 36: 5-25.

7. Mottron L, Dawson M, Soulières I. Enhanced perception in savant syndrome: patterns, structure and creativity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364:1385-91.

8. Neumann N, Dubischar-Krivic AM, Braun C, Löw A, Poustka F, Bölte S, Birbaumer N. The mind of the mnemonists: an MEG and neuropsychological study of autistic memory savants. *Behav Brain Res*. 2010, 215:114-21.

MÉCANISMES MIROIR ET AUTISME: L'ŒUF, LA POULE, OU LES EFFETS COLLATÉRAUX ?

(N. Hadjikhani)

1. Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., & Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119(Pt 2), 593-609.

2. Mukamel, R., Ekstrom, A. D., Kaplan, J., Iacoboni, M., & Fried, I. (2010). Single-Neuron Responses in Humans during Execution and Observation of Actions. *Current Biology*. 2010, 20(8): 750-756.

3. Avikainen, S., Kulomaki, T., & Hari, R. (1999). Normal movement reading in Asperger subjects. *Neuroreport*, 10(17), 3467-3470.

4. Senju, A., Maeda, M., Kikuchi, Y., Hasegawa, T., Tojo, Y., & Osanai, H. (2007). Absence of contagious yawning in children with autism spectrum disorder. *Biological Letters*, 3(6), 706-708.

5. Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H. (2006). Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cerebral Cortex*, 16(9), 1276-1282.

6. Wallace, G. L., Dankner, N., Kenworthy, L., Giedd, J. N., & Martin, A. (2010). Age-related temporal and parietal cortical thinning in autism spectrum disorders. [Research Support, N.I.H., Intramural]. *Brain*, 133(Pt 12), 3745-3754.

7. Yamasaki, S., Yamasue, H., Abe, O., Suga, M., Yamada, H., Inoue, H., et al. (2010). Reduced gray matter volume of pars opercularis is associated with impaired social communication in high-functioning autism spectrum disorders. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biological psychiatry*, 68(12), 1141-1147.

8. Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., et al. (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neurosciences*, 9(1), 28-30.

9. Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H. (2007). Abnormal activation of the social brain during face perception in autism. *Human Brain Mapping*, 28(5), 441-449.

10. Calvo-Merino, B., Glaser, D. E., Grezes, J., Passingham, R. E., & Haggard, P. (2005). Action observation and acquired motor skills: an FMRI study with expert dancers. [Comparative Study. Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Cerebral Cortex*, 15(8), 1243-1249.

11. Bastiaansen, J. A., Thioux, M., Nanetti, L., van der Gaag, C., Ketelaars, C., Minderaa, R., et al. (2011). Age-related increase in inferior frontal gyrus activity and social functioning in autism spectrum disorder. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biological psychiatry*, 69(9), 832-838.

IMPLICATION DE L'OCYTOCINE, HORMONE DE L'ATTACHEMENT, DANS L'AUTISME

(E. Andari)

1. Béalu M, 'Amour me cèle celle que j'aime', Editeur Seghers, 1996, 76 pages.

2. Guiner H, Wray W. Cellular and molecular biology of oxytocin and vasopressin. In: Knobil E, Neill JD The Physiology of Reproduction. 1994. Raven Press, New York, USA, p. 1099-1129.

3. Ross HE, Young LJ. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front Neuroendocrinol*. 2009, 30, 4, p. 534-47

4. Kendrick KM., Keverne EB, Baldwin BA. Intracerebroventricular oxytocin stimulates maternal behaviour in the sheep. *Neuroendocrinology*, 1987, 46, 1, p. 56-61.

5. Pedersen CA. Prange, Jr. Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1979, 76, 12, p. 6661-5.

6. Guastella A, Mitchell P, Dadds M. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol. Psychiatry*, 2008, 63, p.3.

7. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005, 435, p.673-676.

8. Zak PJ, Stanton AA, Ahmadi S. Oxytocin increases generosity in humans. *Plos one*, 2007, 2, e1128.

9. Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107, p.4389.

AUTISME: THÉRAPEUTIQUES INNOVANTES

(F. Bonnet-Brilhault)

1. American Academy of Pediatrics- Committee on children with disabilities. (2001a). The pediatrician's role in the diagnosis and management of autistic spectrum disorder in children -. *Pediatrics* Retrieved 5, 107, from <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/107/15/1221>

2. American Academy of Pediatrics- Committee on children with disabilities. (2001b). Technical report: The pediatrician's role in the diagnosis and management of autistic spectrum disorders in children -. *Pediatrics* Retrieved 5, 107, from <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/107/15/e85>

3. Baghdadi A., Noyer M., Aussilloux C., Centre de Ressources Autisme Languedoc Roussillon (CRA-LR), Centre Régional pour l'Enfance et l'Adolescence Inadaptées Languedoc Roussillon (CREAI-LR), Ministère de la Santé et des Solidarités- Direction Générale de l'Action Sociale (DGAS). (2007) Interventions éducatives, pédagogiques et thérapeutiques proposées dans l'autisme: une revue de la littérature. Ministère de la Santé et des Solidarités- Direction Générale de l'Action Sociale (DGAS). Paris, Juin 2007. Disponible : <http://www.autisme-ressources-lr.fr/IMG/pdf/Recensement-interventions-autisme-DGAS.pdf>

4. Ospina MB, Krebs Seida J, Clark B, Karkhanavaz M, Hartling L, Tjosvold L, Vandermeer B, Smith V. (2008). Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: A clinical systematic review. *PLoS One*, 3(11), e3755.

5. Lemonnier E, Ben-Ari Y The diuretic bumetanide decreases autistic behaviour in five infants treated during 3 months with no side effects. *Acta Paediatr*. 2010, 99(12):1885-8.

6. Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010, 107(9):4389-94.

7. Jacquemont S, Curie A, des Portes V, Torrioli MG, Berry-Kravis E, Hagerman RJ, Ramos FJ, Cornish K, He Y, Paulding C, Neri G, Chen F, Hadjikhani N, Martinet D, Meyer J, Beckmann JS, Delange K, Brun A, Bussy G, Gasparini F, Hulse T, Floesser A, Branson J, Bilbe G, Johns D, Gomez-Mancilla B. Epigenetic Modification of the FMR1 Gene in Fragile X Syndrome Is Associated with Differential Response to the mGluR5 Antagonist AFQ056. *Sci Transl Med* 5, 2011:Vol. 3, Issue 64, p. 64ra1.

Financement de la recherche : un “enfer” pavé de bonnes intentions ?

par Joël Bockaert

Beaucoup de chercheurs sont inquiets sur l'avenir du financement de la recherche en général et de la recherche en Neurosciences en particulier. Je suis bien conscient des difficultés budgétaires actuelles et je ne veux pas ici me faire le porte parole des “demandeurs” de toujours plus... alors que beaucoup de secteurs ont, eux aussi, d'énormes besoins de financement (santé, éducation...). Rappelons cependant deux chiffres :

- l'objectif de Lisbonne : 3 % du PIB pour les dépenses de recherche et développement à l'horizon 2012 stagne actuellement à 2,08 %.

- l'OCDE montre que les moyens de la recherche publique française ont stagné, sinon baissé, depuis 2002 et notamment entre 2007 et 2008.

Si l'on admet donc que les moyens sont “constants”, le vrai problème qu'il nous faut discuter ici est “comment être plus efficace dans les dépenses” tout en gardant la qualité des résultats. Beaucoup de nos collègues qui vivent quotidiennement dans les laboratoires donneraient, si on les interrogeait, des solutions simples et feraient un rapport similaire à celui-ci, même en sachant pertinemment que les décideurs n'en tiendront pas compte....

Une bonne recherche ne peut se faire sans évaluation. Or, le paysage de l'évaluation et du financement de la recherche a profondément évolué depuis 2005 avec la création de l'AERES (agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur) et de l'ANR (agence nationale de la recherche).

La cour des comptes a remis en 2011 un rapport sur l'ANR que je vous invite à lire <http://www.ccomptes.fr> ANR. Il rappelle qu'à l'origine (2005), l'ANR devait être une structure “légère” afin de se substituer à l'activité de différents fonds ministériels (FRT : fonds de la recherche technologique, FNS : fonds national de la science et FCE : fonds pour la compétitivité des entreprises). Ce regroupement était une bonne idée. Cependant, de “légère”, la structure est devenue un véritable organisme (250 personnes). La cour des comptes écrit : “l'ANR met en œuvre un processus de recrutement d'une ampleur exceptionnelle en réponse à un transfert d'activité au sein de la sphère publique, ce qui est contestable”. En effet, l'ANR a décidé de rapatrier en interne le travail administratif des unités, supports des organismes qui travaillaient pour elle. On aurait pu ici faire des économies.

L'ANR devait se “substituer au FRT, FNS, FCE”, mais dans les faits, l'ANR s'est progressivement substituée aux organismes de recherche (CNRS, INSERM, INRA etc.), à la fois pour la politique de recherche qui leur échappe progressivement et en “siphonnant” leurs crédits. Ceci est très préoccupant. La cour des comptes écrit : “la recherche d'une bonne articulation entre financement sur projets et programmation des crédits récurrents des établissements est déterminante pour la cohérence du système de recherche”.

Cette perte rapide des crédits alloués aux laboratoires par les organismes (-15 % en 2011!! Et probablement davantage en 2012...) associée à un budget en régression de l'ANR (825 M€ en 2010; 771 en 2011 ; combien en 2012 ?? et à un taux de succès de 23 % en 2005 tombé à 15-18 % en 2011 ; combien en 2012 ??), nous précipite dans le mur...

Il a 500 équipes en Neurosciences évaluées A et A+ par l'AERES. Et il y aura 23 (probablement 25 à la fin de la campagne) projets “blancs” retenus en Neurosciences par l'ANR cette année!!! Oui, mais voilà : d'excellentes équipes (A+) n'ont pas obtenu leur financement ANR. Dans ce contexte, qui faut-il croire ? On s'y perd, trop d'évaluation finit par tuer l'évaluation.

Le processus d'évaluation est lourd et coûteux. Pourrait-on faire des économies ?

La mobilisation de 25 personnalités scientifiques pendant au moins une semaine (chez eux et durant la session) additionnée au 400-500 experts étrangers que l'on rétribue (peu), mais qui eux aussi consacrent beaucoup de temps, coûte très cher. Si l'on y ajoute le temps passé par les 160 demandeurs (dont 25 seulement seront financés), le coût caché avoisine les 2 millions d'euros (pour un budget distribué de 12 millions d'euros). Et je ne tiens pas compte de la mobilisation des administratifs universitaires, organismes de recherche et laboratoires, chargés de suivre les dossiers !!!!

Les chercheurs des laboratoires passent une majeure partie de leur temps à écrire des projets, car même s'ils obtiennent leur ANR, la subvention ne suffit pas pour mener à bien le projet lui-même et encore moins à subvenir aux besoins de fonctionnement de leur équipe.



Le coût (en temps, donc en argent) de ces multiples demandes est énorme. D'autant que cette année nous avons dû répondre aux appels d'offres Labex, Equipex, Idex, IHU... Ne connaît-on pas les meilleurs laboratoires français dans chaque discipline ?? Ne peut-on pas simplement les financer sur leurs performances passées ??? Faut-il encore qu'ils dispersent leurs forces à construire toujours de nouveaux projets, en tentant de réunir artificiellement des équipes ????? Projets qui seront réévalués sans cesse. Ces multiples projets et réévaluations, souvent de circonstance, se terminent en catastrophe.

L'essence même de la recherche n'est pas une épreuve académique de rédaction de projets, mais avant tout des expériences desquelles découlent des concepts et des applications concrètes... Il faut alléger les dossiers, modifier les procédures d'évaluation et les procédures administratives, dans le but de faire des économies et les "injecter" dans le financement d'un plus grand nombre de projets. Au-dessous de 20 % de succès, l'évaluation n'est plus fiable. D'autant qu'il faudrait financer les très bonnes équipes qui ont fait leurs preuves et dont on peut espérer qu'elles feront encore du bon travail, encourager les jeunes chercheurs, soutenir les projets à long terme (un prix Nobel est souvent l'œuvre de toute une vie sur un même sujet), et en même temps financer les projets "innovants" et "risqués", et cela, je parle pour les Neurosciences, en soutenant des projets à la fois en neurosciences cognitive, modélisation, neurobiologie cellulaire et moléculaire, biologie des réseaux, imagerie, génétique, protéomique, signalisation, neuropharmacologie... ; un magicien n'y arriverait pas... Je rappelle que 40 projets avaient été classés AA (donc excellents) par le jury international mais seuls 23 à 25 seront financés.

Incohérence et coût des multiples évaluations

Je ne suis pas opposé, bien au contraire, au financement sur projet, donc à l'ANR, avec laquelle j'ai travaillé avec des gens sérieux et honnêtes. Je ne suis pas opposé à l'AERES qui fait aussi correctement son travail (mais avec des différences d'évaluation parfois curieuses selon la nature et la qualité des jurys...), mais il y a une agence de trop, vu le faible taux de succès aux ANR des équipes A, voire A+ . Ces équipes jugées très bonnes à excellentes par l'AERES devront interrompre leur projet jugé non compétitif par un autre jury international !!!! Il y a de quoi déprimer...

L'AERES arrive à la conclusion qu'environ 80 % des équipes sont A et 10 % A+. Ceci n'est pas nécessairement un mauvais jugement si l'on tient compte de la sélection des chercheurs recrutés (4-8/100 de réussite aux concours) depuis 15 ans, des équipes ATIP /Avenir etc. Mais faut-il une agence, dont le budget est de 15 millions d'euros, pour arriver à cette conclusion ? ...

Je n'ai pas évoqué les commissions d'évaluation des organismes de recherche qui font très bien leur travail, même si pour des raisons locales et politiques certains laboratoires sont maintenus en dépit de leurs pauvres performances. Mais faut-il encore que ces commissions passent du temps (donc encore une fois de l'argent) à évaluer les équipes et les chercheurs après l'AERES, avec parfois des avis divergents ? C'est Kafka au pays de l'évaluation.

La cour des comptes pose finalement la bonne question: "il n'y a pas d'indicateurs permettant de mesurer de façon précise la valeur ajoutée de l'ANR en tant qu'instrument de financement au service de la politique de recherche".

Fait-on mieux qu'avant ?? Une bonne question !!!

On ne reviendra pas en arrière et je ne le souhaite pas. Mais alors, un peu de courage ! Éliminons les multiples évaluations, diminuons la taille des dossiers, le temps passé à ne pas faire de la recherche proprement dite... regagnons du temps pour faire des expériences. Réfléchissons à une évaluation plus sérieuse et efficace des projets et augmentons le taux de succès (jusqu'à 25 %) grâce aux marges bénéficiaires proposées ici (et on doit bien en trouver d'autres...).

Je rappelle aussi le gâchis financier et humain engendré par le paiement de chercheurs statutaires n'ayant plus de financement ou par l'interruption d'excellents projets jugés "de routine" par certains experts, ou qui simplement sont moins "excellents" que d'autres !!! Ce mot magique qui flatte certains avant que l'on n'en trouve de plus "excellents" qu'eux, ou de plus "innovants", ou "prenant plus de risques"... Que de prix Nobel travaillaient sur des sujets considérés comme de peu d'intérêt... pendant des années. Je citerai Barry J. Marshall et Robin J. Warren pour "leur découverte de la bactérie *Helicobacter pylori* et de son rôle dans les gastrites et les ulcères de l'estomac", ou encore Erwin Neher et Bert Sackmann pour la technique du patch-clamp aujourd'hui couramment utilisée dans tous nos laboratoires (E. Neher a eu des problèmes au Max-Planck pour publications insuffisantes... alors qu'il mettait au point sa technique).

En conclusion, faisons des économies drastiques sur les multiples évaluations, les multiples agences, le temps passé à écrire et à évaluer des projets et finançons davantage de projets pour redonner de l'enthousiasme à nos chercheurs, qu'ils soient jeunes ou moins jeunes, et qui n'ont qu'une seule envie: explorer des domaines nouveaux et non écrits d'avance...

Je souhaite que beaucoup partagent ma vision... Et, éventuellement, le fassent savoir. ■

joel.bockaert@igf.cnrs.fr

10^e Colloque de la Société des Neurosciences

par Bruno Poucet, Lydia Kerkerian, Marcel Crest et Alfonso Represa

Le 10^e Colloque de la Société des Neurosciences s'est déroulé au Palais des Congrès du Parc Chanot à Marseille, du 24 au 27 mai 2011.

Ce colloque constitue une occasion unique d'échanges entre tous les chercheurs physiologistes, biologistes moléculaires, comportementalistes et cliniciens, préoccupés par le fonctionnement normal et pathologique du cerveau. Le colloque a permis de présenter les derniers développements en neurosciences, du fondamental à la clinique, tant dans la recherche académique que privée. Cet objectif a été atteint au travers des 10 conférences plénières données par des scientifiques de premier plan aux niveaux national et international, 20 symposiums (dont 2 spécialisés), 2 tables rondes et 701 communications affichées, sans oublier les réunions de 8 clubs thématiques affiliés à la Société qui se sont tenues les 23 et 24 mai à la veille de l'ouverture officielle du colloque. Les thèmes abordés allaient de la biologie cellulaire et moléculaire à la physiologie des systèmes, aux neurosciences cognitives et à la physio-pathologie.

Un but majeur de ce colloque a été de promouvoir et de renforcer les collaborations entre chercheurs et de contribuer à l'établissement d'un réseau de recherche en neurosciences. À cet égard, le colloque a été organisé en partenariat avec la Société Suisse des Neurosciences, ce qui s'est traduit par la participation de 24 orateurs de la confédération helvétique. Leur présence a donné une couleur internationale au colloque et a permis de resserrer les liens unissant nos deux sociétés. Le caractère international a été renforcé par la présence de participants venant de près de vingt pays différents. Au total, le colloque a été suivi par 1 202 participants dont 335 étudiants.

Un des objectifs de la Société des Neurosciences est de faire connaître la recherche sur le cerveau et le système nerveux et partager les dernières avancées dans ce domaine avec le plus grand nombre. Dans ce but, une conférence grand public donnée par Thomas Bourgeron, portant sur l'autisme, organisée le mardi 24 mai à l'Alcazar, a attiré un public nombreux parmi lequel des représentants d'associations de malades.

L'organisation autour du colloque de diverses manifestations scientifiques (réunions des clubs sur différents sites universitaires, conférence grand public à la bibliothèque de l'Alcazar) et des activités du programme social a permis aux participants de mieux connaître les diverses

facettes, le charme et l'histoire de notre ville. Par exemple, le repas de la soirée de gala, organisé dans le Palais de la Bourse, a été l'occasion de découvrir la plus vieille chambre de Commerce et d'Industrie du monde et l'une des plus belles pièces de la parure architecturale de Marseille, et une visite des calanques au cours du week-end suivant la fin du colloque a contribué à inciter les visiteurs extérieurs à prolonger leur séjour à Marseille.

À long terme, l'organisation de ce colloque trouve sa justification dans la conviction que le développement de la recherche scientifique est indispensable pour faire face à un nombre croissant de problèmes de santé publique, notamment dans les domaines de la psychiatrie (schizophrénie, addiction, dépression, anxiété) et de la neurologie, comprenant les désordres neurodégénératifs (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique), avec l'accroissement de l'espérance de vie.

Le 10^e Colloque de la Société des Neurosciences a atteint les objectifs fixés, c'est-à-dire réunir un grand nombre de chercheurs accomplis et de plus jeunes chercheurs. Ce colloque a permis aux chercheurs en neurosciences de se rencontrer, d'acquérir rapidement un très

grand nombre d'informations et d'établir des collaborations fructueuses. Il a sans aucun doute stimulé les échanges entre recherche fondamentale et recherche appliquée. Il a aussi fourni à de nombreuses sociétés privées l'opportunité de montrer leur savoir-faire en exposant leurs produits les plus récents.

Le colloque a bénéficié du soutien du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, des grands organismes de recherche dont l'INRA, des universités marseillaises et des grands instituts de neurosciences de Marseille, ainsi que des collectivités locales. Au nom des membres du Comité d'accueil, nous les remercions de leur soutien. Nous vous remercions également d'être venus aussi nombreux à ce colloque. Nous espérons que vous avez apprécié la science mais également la ville et sa région et nous vous donnons rendez-vous en mai 2013 à Lyon! ■



Soirée Côté Sud au Palais de la Bourse

bruno.poucet@univ-provence.fr
lydia.kerkerian@ibdm1.univmed.fr
marcel.crest@univmed.fr
represa@inmed.univ-mrs.fr

Joël Bockaert

Un passionné de neurosciences

par Laurent Fagni

La Lecture Alfred Fessard 2011 s'est tenue le 26 mai 2011 lors du 10^e Colloque de la Société à Marseille, en l'honneur de Joël Bockaert. Les travaux de notre éminent collègue sur les récepteurs métabotropiques synaptiques et leur implication dans la communication neuronale ont largement contribué à élargir nos connaissances dans le domaine, ainsi qu'à la promotion des neurosciences françaises au plan international.



Joël Bockaert

Joël Bockaert est un passionné et défenseur acharné des neurosciences. Reçu à l'École Normale d'Instituteurs de Mérignac, puis à l'École Normale Supérieure de Paris (rue d'Ulm) et enfin à l'agrégation de Sciences Naturelles, il reste aujourd'hui encore très attaché aux valeurs républicaines du système éducatif français. Au début des années 70, aux côtés de François Morel et Serge Jard, il prépare un Doctorat es Sciences au Collège de France qui porte sur les récepteurs de la vasopressine. Il effectue ensuite un stage postdoctoral dans le laboratoire de L. Birnbaumer (Chicago) et à son retour, fin 1974, il est nommé sous-directeur de la chaire de Physiologie cellulaire du Collège de France, jusqu'en 1982. Au cours de cette période, en collaboration avec Joël Prémont, Jacques Glowinski et son équipe, il poursuit des travaux originaux sur les récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques et purinergiques. Plus tard, avec H. Gershenfeld, il met en évidence le rôle de la sérotonine dans l'inhibition de courants potassiques *via* la production d'AMP cyclique, chez l'Aplysie. Tous ces travaux feront date et une longue amitié s'installera entre Joël Bockaert et ces chercheurs. Joël Bockaert poursuit sa brillante carrière: Directeur de Recherche de Classe Exceptionnelle au CNRS en 1997, puis Professeur d'Université à Montpellier en 2001, il entre à l'Académie des Sciences en 2003. Faisant autorité dans le domaine des neurosciences, il n'a jamais hésité à mettre ses compétences au service de la communauté. Ainsi, il a été Président d'un comité national du CNRS, Président d'une commission spécialisée de l'INSERM, et surtout Président de la Société des Neurosciences. Nous devons tous aussi le remercier pour ses initiatives et ses prises de parole souvent sans détours, pour défendre les neurosciences françaises.

Parmi les nombreuses qualités de Joël Bockaert figure celle d'entrepreneur. C'est au début des années 80 que Joël Bockaert et Serge Jard, accompagnés d'une partie de leur équipe du Collège de France, créent le Centre CNRS-INSERM de Pharmacologie et d'Endocrinologie, à Montpellier. Après le départ de Serge Jard, il entreprend la création de l'Institut de Génomique Fonctionnelle de Montpellier. Cette nouvelle aventure a permis à son groupe d'évoluer aujourd'hui dans un environnement on ne peut plus propice à la recherche, malgré les adversités

qu'endurent les neurosciences françaises. De ses premiers travaux à Montpellier est issue la découverte du premier récepteur du glutamate couplé aux protéines G. Joël Bockaert et son équipe caractérisent ensuite un autre récepteur couplé aux protéines G, le sous type 4 des récepteurs de la sérotonine (récepteur 5HT4) et plus tard les récepteurs du neuropeptide PACAP. Il fait une infidélité féconde aux récepteurs métabotropiques, et s'intéresse à un récepteur-canal du glutamate de type NMDA. Avec son équipe, il montre le rôle de ce récepteur dans la production de monoxyde d'azote (NO) et de radicaux libres oxygénés (898 citations). Il retournera ensuite à sa passion initiale, les récepteurs couplés aux protéines G, sur lesquels il concentre aujourd'hui l'essentiel de son activité à travers l'étude de leur signalisation, la recherche des protéines qui leur sont associées, leur pharmacologie et leurs rôles physiopathologiques dans le système nerveux central.

Joël Bockaert est incontestablement un maître charismatique qui a su former de nombreux chercheurs, soutenir sans faille ses étudiants et collaborateurs, et créer ainsi une école de scientifiques aujourd'hui reconnus dans le monde entier. Il serait trop long ici de décrire l'enthousiasme avec lequel Joël Bockaert a su entraîner ses collaborateurs dans toutes ses aventures, mais à mieux que quiconque, le dicton "on récolte ce que l'on sème", s'applique à notre homme. Ses travaux et ceux de ses collaborateurs sont régulièrement publiés et très fréquemment cités dans les meilleurs journaux de la spécialité (plus de 500 publications et plus de 1000 citations par an au cours de ces dix dernières années).

Joël Bockaert sait partager sa passion pour les neurosciences, non seulement avec son équipe de recherche, mais également avec ses étudiants. Heureux sont ceux qui ont pu bénéficier de ses enseignements. Il possède des qualités humaines que nul ne conteste. Reconnu et respecté de ses pairs, il fait preuve de modestie, de générosité et d'attention envers ses collaborateurs. Que ces valeurs soient toujours présentes à votre esprit, car Joël Bockaert ne cessera pas de sitôt de nous surprendre par de nouvelles découvertes et initiatives de recherche en neurosciences. ■

laurent.fagni@igf.cnrs.fr

Assemblée générale 2011

L'Assemblée Générale de la Société des Neurosciences s'est tenue lors du 10^e Colloque de la Société au Palais des congrès à Marseille le 26 mai 2011 sous la présidence d'André Nieoullon. L'Assemblée Générale a réuni environ 200 personnes, la séance comprenant trois parties: le rapport moral du Président, le rapport financier de la Trésorière et la modification des groupes de disciplines.



de gauche à droite, E. Audinat, P. Vernier, M. Wassef, A. Nieoullon, L. Fagni.

I. RAPPORT MORAL par André Nieoullon

I.1 - Préambule

I.2 - 10^e Colloque, Marseille

I.3 - Activités de la Société

I.3.1 - Journée Alfred Fessard, Paris, 2010

I.3.2 - Semaine du Cerveau

I.3.3 - Soutiens aux Jeunes chercheurs

I.3.4 - Attribution de subventions

et de parrainages de colloques

I.3.5 - Clubs affiliés à la Société des Neurosciences

*I.3.6 - Manifestation de communication externe
envers les pouvoirs publics: le Colloque Priorité Cerveau*

I.4 - Actions internationales

I.4.1 - Society for Neuroscience Social Event

I.4.2- Relations avec la FENS

*I.4.3 - La SN membre fondateur de la branche
française de l'European Brain Council (EBC)*

I.4.4 - Autres activités internationales de la Société

II. RAPPORT FINANCIER par Marion Wassef

II.1 - Fonds propres

II.2 - Compte de résultat

III. AUGMENTATION DES COTISATIONS

I. Rapport moral par André Nieoullon

I.1 - Préambule

Au 31 décembre 2010, la Société des Neurosciences (SN) comptait 1841 membres titulaires et 396 membres étudiants (doctorants). La SN est ainsi l'une des plus importantes sociétés scientifiques de France. Elle occupe à cet égard le premier rang européen parmi les 32 sociétés formant la Fédération Européenne des Sociétés de Neurosciences (FENS).

Durant l'année 2010, la SN a développé ses missions, en conformité avec ses statuts, dont les principales sont tournées d'une part, vers ses membres, pour l'animation de la communauté des chercheurs en neurosciences, d'autre part, vers l'extérieur au travers d'actions conduites: 1) vers les citoyens et les pouvoirs publics pour rendre compte des avancées des connaissances et des enjeux des recherches sur le cerveau; 2) vers la communauté internationale des chercheurs en neurosciences.

Elle a par ailleurs procédé à des modifications de son règlement intérieur afin d'adapter son fonctionnement à l'évolution de la discipline.

I.2 - 10^e Colloque de la SN, Marseille, mai 2011

Le Conseil scientifique de la SN, émanation du Conseil d'administration, a procédé à la mise en place du programme scientifique du congrès 2011. Un appel à propositions de symposiums a été diffusé via le site web de la SN. Puis, dans un second temps, les propositions ont été sélectionnées. Comme à l'accoutumée, cette procédure s'est trouvée très sélective et seule une demande sur deux environ a pu être retenue.

En accord avec ce qui a été fait lors des deux dernières éditions, le colloque biennal de Marseille est organisé en partenariat avec une société sœur. Après l'Espagne et l'Italie, c'est la Société Suisse des Neurosciences qui a été invitée à co-organiser cette manifestation. Dans ce cadre, plusieurs conférences plénières ont été données par des scientifiques suisses, et plusieurs orateurs suisses participaient aux symposiums. Le nombre de participants inscrits était de l'ordre de 1200, dont plus de 10 % de collègues étrangers, ce qui atteste de la qualité de notre programme scientifique. Au-delà des conférences, 18 symposiums formaient le cœur du programme scientifique, comportant aussi près de 800 communications affichées.

Assemblée Générale 2011 (suite)

1.3 - Activités

1.3.1 - Journée Alfred Fessard, Paris

Cette "Journée Alfred Fessard" a pour objectif de réunir la communauté scientifique membre de l'association autour d'un programme scientifique de haut niveau centré sur l'un des membres que la SN souhaite honorer en lui donnant l'opportunité d'organiser sur un thème un colloque scientifique.

En 2010, la journée a été dédiée au Professeur Bernard Bioulac autour d'un programme scientifique axé sur la neurophysiologie et le contrôle du mouvement, de l'intention à l'action. Cette journée a réuni environ 300 participants. Elle a été l'occasion de la tenue de l'Assemblée Générale annuelle et de la remise des prix de thèse 2009 ainsi que des bourses de voyage attribuées à 8 scientifiques sud-américains.

1.3.2 - Semaine du Cerveau

La onzième édition de la Semaine du cerveau a eu lieu dans près de 20 villes en France, du 14 au 20 mars 2010. Cette campagne d'information internationale, coordonnée en France par la SN, rend compte au grand public des dernières avancées de la recherche sur le cerveau. Plus de 150 bénévoles (chercheurs, praticiens, ingénieurs et étudiants) se sont mobilisés pour organiser 60 conférences, 3 débats, 14 café-sciences, 12 ciné-débats, 3 rencontres littéraires, 28 ateliers, 15 expositions et 6 spectacles portant sur divers sujets ayant trait au fonctionnement du cerveau et à ses dysfonctionnements. Cette manifestation implique notamment un partenariat actif avec les associations de patients neurologiques et psychiatriques, représentées principalement par la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC), qui attribuent chaque année, sur la base d'appel d'offres, plusieurs centaines de milliers d'euros aux équipes de recherche en neurosciences.

1.3.3 - Soutiens aux Jeunes chercheurs

Prix de thèse 2009 décernés en 2010: 35 candidatures ont été examinées par le Conseil d'administration. Quatre prix (1000 € chacun) de thèses soutenues en 2009 ont été remis lors de la Journée Alfred Fessard en mai. Les lauréats sont: C. Bidoret, C. Boutin, M. Gielen et A.N. Peyrache. Prix d'aide au retour: 11 prix (1500 € chacun) ont été décernés en 2010 pour de jeunes chercheurs désirant préparer leur retour professionnel en France, afin de leur permettre de prendre des contacts en vue d'une candidature pour une insertion future dans une équipe de recherche.

1.3.4 - Attribution de subventions et de parrainages de colloques

La SN a lancé un appel d'offres pour soutenir l'organisation de colloques thématiques. Une somme totale de

17 000 € a été allouée pour différentes manifestations, avec l'attribution de parrainages pour celles ne bénéficiant pas d'aide financière de la SN.

1.3.5 - Clubs affiliés à la SN

En 2010, la SN a décidé d'apporter une aide financière à ses clubs, en vue de la tenue de leur rencontre annuelle. Douze mille euros au total ont été attribués. Deux nouveaux clubs ont par ailleurs été reconnus par la SN: Club Stress et Club somato-sensoriel. Au total, 17 clubs sont maintenant affiliés à la SN.

1.3.6 - Manifestation de communication externe envers les pouvoirs publics: le Colloque Priorité Cerveau

Placé sous le haut patronage du Président de la République, le Colloque "Priorité Cerveau" a été organisé sous l'égide de la SN, de la Société Française de Neurologie et de la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC), le 16 septembre 2010 au Collège de France à Paris. Cette manifestation, qui a réuni 330 participants, en présence des représentants au plus haut niveau de l'ensemble des organismes de recherche et des universités, a eu pour objectif premier de sensibiliser les tutelles et les responsables politiques au fait que les pathologies cérébrales représentent 35 % des dépenses de santé. Ce poids sociétal s'accroît chaque jour car l'incidence des pathologies, neurologiques notamment, augmente avec l'âge et accentue la chronicité naturelle de ces maladies. Un ouvrage collectif, publié à l'occasion de la tenue du colloque national, a été remis à Madame la Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, exprimant l'attente de la communauté d'un acte fondateur fort, par exemple un "Plan Cerveau".

1.4 - Actions internationales

La SN est membre de la Fédération Européenne des Sociétés de Neurosciences (FENS) où elle occupe une position dominante par le poids de ses membres. Elle est également membre de l'International Brain Research Organization (IBRO), fédération mondiale des sociétés de neurosciences, avec laquelle elle entretient des relations privilégiées.

1.4.1 - Society for Neuroscience Social event

À l'occasion du congrès de la Society for Neuroscience qui s'est tenu à San Diego du 13 au 17 novembre 2010, une rencontre entre chercheurs et post-doctorants, notamment français, a été organisée en partenariat entre la SN et l'Ambassade de France aux États-Unis. Le but de cette rencontre était de présenter aux post-doctorants et chercheurs français actuellement à l'étranger, ainsi qu'à d'éventuels post-doctorants de nationalité étrangère intéressés par un séjour dans nos laboratoires, les différents

instituts et programmes de recherche français dans le domaine des neurosciences. À l'occasion de cette rencontre, un choix de laboratoires a été présenté au travers d'un fascicule d'une centaine de pages, regroupant des fiches de présentation des divers instituts et organismes français.

1.4.2 - Relations avec la FENS

Comme à chaque tenue du forum biennal de la FENS, la SN a fourni une aide aux jeunes chercheurs pour participer au colloque: 55 prix de 500 euros ont été attribués à cette occasion pour que des jeunes chercheurs en cours de thèse participent au Forum FENS d'Amsterdam (juillet 2010). Ce Forum s'est déroulé sous les meilleurs auspices et a atteint ses objectifs, avec 6 214 participants dont 581 chercheurs français, soit près de 10 % des participants.

1.4.3 - La SN membre fondateur de la branche française de l'European Brain Council (EBC)

À la demande de l'EBC (association européenne), nous avons été à l'initiative en 2010 d'un rapprochement avec la Société Française de Neurologie, l'Association pour la Recherche en Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie et la FRC, pour créer la "branche française" de l'EBC. Cette initiative a pour but d'accroître la pression sociale sur la Commission Européenne et le Parlement Européen afin que davantage de moyens de l'UE soient consacrés à la recherche sur le cerveau. Une action a été entreprise communément pour que 2014 soit reconnue comme "année européenne du cerveau".

1.4.4 - Autres activités internationales de la SN

La SN a engagé des efforts significatifs pour promouvoir la discipline au plan international en 2010 et 2011, efforts qui prolongent ses actions déjà fortes de 2009. Comme membre de l'IBRO, la SN participe à la mise en place de deux événements majeurs. Le premier est la promotion d'une action de l'IBRO et de la Société Italienne des Neurosciences en faveur de jeunes scientifiques de pays défavorisés (*Young Investigator Visiting Program*). Cette action consiste à offrir l'opportunité à des étudiants en thèse et jeunes post-doctorants travaillant dans le domaine des neurosciences dans divers pays défavorisés d'Amérique du Sud, d'Afrique, d'Asie et d'Europe, de réaliser un stage de recherche dans des laboratoires européens, puis de participer au 8^e congrès de l'IBRO qui se tiendra au mois de juillet 2011 à Florence. Quinze laboratoires français associés à la SN et à l'École des Neurosciences de Paris Ile-de-France accueilleront 16 jeunes scientifiques et couvriront leurs frais de séjour avec l'aide de la SN; les frais de voyage étant assurés par l'IBRO. Deuxièmement, à l'occasion de ce congrès

mondial, la SN organisera avec la Société Italienne des Neurosciences, un symposium commun sur les maladies neurodégénératives, avec des intervenants de renom de chacun de ces deux pays.

D'autres actions en association avec l'IBRO ont été développées par la SN, plus spécifiquement envers les pays d'Amérique du Sud (Argentine, Brésil, Chili et Uruguay). La SN et le bureau WERC (Western Europe Regional Committee) de l'IBRO ont offert 8 bourses de voyage en 2010, à de jeunes doctorants latino-américains afin qu'ils visitent des laboratoires français de neuroscience et participent au colloque de la SN (Journée Alfred Fessard de mai 2010). Une bourse supplémentaire a été accordée par la *Brazilian Society for Neuroscience and Behavior*. Ces deux initiatives sont poursuivies en 2011 avec l'accueil de 3 jeunes scientifiques sud américains lors du Colloque de Marseille.

La *Sociedad Argentina de Investigacion en Neurociencias* et notre Société ont organisé le premier Symposium franco-argentin de neurosciences en novembre 2010, à Buenos Aires. Six scientifiques français ont été invités à y donner des conférences. Une tribune spéciale a été dédiée au Professeur Hersch Gershenfeld.

En partenariat avec la *Brazilian Society for Neurosciences and Behavior* (SBNeC), notre Société organisera désormais lors du congrès annuel de la Société brésilienne une "Lecture Albe-Fessard" donnée par un scientifique français de renom. En 2010, deux scientifiques français ont été invités à un symposium commun sur la vision.

De plus, en 2010 la SN a couvert une partie des frais d'organisation d'un satellite sur les principes de l'électrophysiologie et de l'imagerie, en marge du congrès annuel argentin des neurosciences, qui se tiendra en octobre 2011. Cinq orateurs français participeront à ce satellite.

Enfin, comme cela a été mentionné, depuis 2007 le colloque biennal de la SN est organisé en partenariat avec une autre société européenne des Neurosciences (2007 : société espagnole, 2009 : société italienne, 2011 : société suisse).

En conclusion, la SN est plus que jamais une structure reconnue aux plans national et international, qui fédère la communauté scientifique dans le domaine de la recherche sur le cerveau. Elle est devenue en 2010 un interlocuteur officiellement reconnu comme partenaire de l'Institut thématique de neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie (ITMO) inter-organismes de recherche et poursuit sa collaboration avec la FRC et la Société Française de Neurologie, notamment, afin de promouvoir la recherche en neurosciences.

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

Assemblée Générale 2011 (suite)

II. Rapport financier par Marion Wassef

II.1 - Fonds propres

Les fonds propres de la SN s'élevaient à 763 633 € au 31/12/2010, à comparer avec 794 572 € en décembre 2009. Cette différence s'explique par les retombées financières liées au 9^e Colloque de la Société organisé à Bordeaux en 2009 et par les frais occasionnés par l'anticipation des changements d'organisation importants liés à la fin du partenariat avec la FENS et la sélection pour les colloques de la SN d'un organisateur professionnel permanent ou "core PCO". La bonne santé des finances de notre Société a cependant été maintenue en 2010 et a permis dans un contexte financier global difficile de reconduire et d'amplifier en 2010 les actions en faveur de nos membres, mises en place par le Conseil d'administration les années précédentes, comme la subvention de colloques thématiques sous l'égide de la SN ainsi que de nombreux prix à l'intention des jeunes membres de la SN. Les actions avec des Sociétés de Neurosciences partenaires pour promouvoir les échanges internationaux de jeunes chercheurs ont été maintenues.

II.2 - Compte de résultat au 31/12/2010

Le compte de résultat au 31/12/2010 montre que les recettes de la SN se sont élevées à 274 448 €, contre 328 519 € en 2009. Les recettes se ventilent comme suit : 112 000 € de cotisations, 149 444 € de subventions et 12 075 € de résultats financiers de nos placements. Les charges liées aux activités de la SN ont augmenté par rapport à 2009. Parmi celles-ci, les charges de fonctionnement représentent un montant récurrent incompressible. Elles s'élèvent à 76 236 € et sont restées à peu près stables. Par contre, les charges liées aux activités propres de la SN ont augmenté, atteignant 229 151 €. Les personnels employés par la SN consacrent 65 % de leur temps de travail à l'organisation des activités de l'association (colloques, journées scientifiques, ...) et 35 % à son fonctionnement (gestion des cotisations, comptabilité, ...). Les actions menées par la SN ont presque doublé en 2010. Le soutien à la semaine du cerveau, les subventions pour l'organisation de colloques thématiques par nos membres ont été reconduits. Les actions lancées les années précédentes pour encourager la mobilité et l'excellence des jeunes chercheurs en neurosciences ont été amplifiées. Au total, en 2010, notre compte affiche un résultat négatif de 30 939 €, contre un résultat positif de 123 132 € en 2009. Il sera donc indispensable, à partir de cette année, de trouver des sources de financement nouvelles si nous voulons maintenir les activités de la Société.

RECETTES 274 448

• Cotisations	112 929
• Subventions	149 444
• Résultat financier	12 075

CHARGES 305 387

Charges de fonctionnement 76 236

• Personnel (charges comprises)	51 704
• Appels à cotisations et prélèvements	4 670
• Papeterie - timbrage - téléphone	4 009
• Maintenance informatique	2 829
• Assurance	441
• Cabinet comptable	2 971
• Frais de déplacement	6 830
• Frais de banque	651
• Dotations aux amortissements et créances	2 131

Activités de la Société 229 151

Frais de personnel (98 273)	
• Colloque biennal	15 773
• Colloque FENS	57 164
• Journée Alfred Fessard	5 925
• Semaine du Cerveau	1 850
• Publications (Annuaire & Lettre des Neurosciences)	7 386
• Prix et autres activités	7 925
Adhésion FENS	2 250
Publications	
• Annuaire	4 100
• Lettre des Neurosciences (2 numéros)	3 860
Semaine du Cerveau	34 199
Journée Alfred Fessard	4 746
Subventions colloques	28 473
Prix accordés	55 500

RÉSULTAT - 30 939

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

III. Augmentation des cotisations

Afin de compenser le coût de la vie et ne pas accumuler de retard entre le montant des cotisations et le coût de fonctionnement de la Société, le Président propose une augmentation des cotisations. L'assemblée approuve à l'unanimité cette proposition. Les cotisations seront augmentées au 1^{er} janvier 2012 de 25 euros à 28 euros pour les étudiants et de 70 euros à 77 euros pour les titulaires.

L'Assemblée Générale est levée à 17 h 15.

Semaine du Cerveau 2011

par Constance Hammond

Une semaine par an, les acteurs de la recherche en neurosciences font connaître au grand public, aux scolaires ou aux associations de malades, les avancées de la recherche sur le cerveau.



www.semaineducerveau.fr

Pourquoi les chercheurs communiquent-ils ? Par générosité, par devoir moral, par devoir éducatif, par plaisir, par passion, par fierté de son métier, par sentiment d'obligation, chacun selon son *modus operandi*. En miroir, on peut aussi s'interroger sur l'engouement du public pour le cerveau : se comprendre soi-même lorsque tout va bien, défier ou déjouer son cerveau lorsqu'il déraile, prévenir la vieillesse... Toujours est-il que la demande est forte et que les chercheurs ont un rôle primordial dans ce transfert direct des connaissances, avec les doutes et les réflexions qui les accompagnent.

N'oublions pas qu'en faisant mieux connaître la recherche fondamentale, ses contraintes de temps, ses errances et ses périodes fastes, en insistant sur sa place en amont par rapport à tout autre type de recherche, nous donnons aux citoyens des arguments pour défendre l'existence même d'une recherche fondamentale dans notre pays. En soulignant la dimension humaine de la recherche, la démotivation des jeunes chercheurs à bout de CDD ou des techniciens face au manque de possibilités d'avancement, nous donnons des arguments pour comprendre pourquoi la recherche ne peut se faire que dans un contexte serein.

En 2011, la semaine du cerveau a eu lieu dans 23 villes de France avec 4 nouvelles villes par rapport à 2010 (Saint-Brieuc, Ajaccio, Tulle et Romilly) et une ville au Maroc. Trois cents bénévoles, chercheurs, praticiens, ingénieurs et étudiants, ont organisé environ 60 conférences, 3 débats, 13 café-sciences, 11 ciné-sciences, 4 rencontres littéraires, 18 ateliers, 20 expositions et 7 spectacles de théâtre. Au total, la manifestation aura rassemblé plus de 16 000 personnes et permis à 140 classes d'écoles primaires, de collèges et de lycées de rencontrer des chercheurs et des étudiants en neurosciences ou de participer à des ateliers scientifiques.

Les chercheurs organisateurs, en plus du temps qu'ils donnent, font continuellement preuve d'inventivité pour proposer de nouvelles formes de communication notamment en collaboration avec des artistes. Récemment, une autre idée est apparue, celle de retourner dans le village de son

enfance, de ses vacances, pour raconter ses recherches en Neurosciences. J'espère que cette idée fera recette et que beaucoup de chercheurs l'adopteront car ces publics ont été jusqu'à présent écartés de la manifestation, celle-ci ayant surtout lieu dans les villes universitaires.

Le site web <http://www.semaineducerveau.fr/2011/> informe sur les villes participantes et les programmes dans chaque ville. Un espace membre a été créé pour faciliter la tâche des chercheurs et une réunion par an leur permet d'échanger leurs expériences. Enfin, une chargée de communication s'occupe de faire connaître la manifestation auprès des médias nationaux et aide chaque ville dans sa communication locale. Toute cette nouvelle structuration de la manifestation a été rendue possible par le travail sur deux ans d'Amina Mokrane, chargée de mission, de Jean Francis Renaudon, webmaster et d'Alexia Belleville, chargée de communication, financés par la Société des Neurosciences. Grâce à eux, la Semaine du Cerveau est devenue une manifestation autogérée par le collectif des villes.

La Semaine du Cerveau a besoin de tous. Participez, ne serait-ce qu'une seule fois! ■

hammond@inmed.univ-mrs.fr

Coordination nationale de la Semaine du Cerveau 2010 et 2011
pour la Société des Neurosciences



Semaine du Cerveau 2012 : 12 au 18 mars
www.semaineducerveau.fr/2012

Club Stress

par Francis Chaouloff

La première réunion du Club Stress s'est tenue durant le 10^e Colloque de la Société à Marseille le 24 mai 2011.

Il y a un an, j'ai proposé sur le site de la Société des Neurosciences la création d'un Club Stress. Cette proposition résultait de la prise de conscience qu'il n'existait pas de cadre structurel au sein duquel les chercheurs travaillant sur ce thème pourraient interagir tant d'un point de vue scientifique que technique. Ce besoin me semblait d'autant plus nécessaire que l'hétérogénéité des approches rend difficile tout dialogue dans ce domaine. Suite à la vingtaine de réponses positives à cette annonce, la Société des Neurosciences a accepté en septembre que le Club Stress soit affilié. La tenue du 10^e Colloque de la Société des Neurosciences à Marseille nous a donné l'occasion de nous réunir pour la première fois. Cette réunion a eu lieu dans une salle très agréable au centre de la ville et qui avait été trouvée par notre agent de liaison local de la Société des Neurosciences, M. Amalric (que nous remercions tous pour son aide précieuse). Cette réunion a rassemblé une vingtaine de participants venus d'horizons géographiques et scientifiques divers. Le programme, basé sur un appel initial à communications orales, a donné lieu à 13 exposés de 15 min couvrant plusieurs aspects relatifs au stress. Un programme riche, nécessitant une mise en œuvre un peu... stressante!

Le premier thème a concerné les effets du stress sur la plasticité synaptique de réseaux neuronaux impliqués dans l'expression et l'extinction de peurs conditionnées. P. Gastrein (Friedrich Miescher Institute, Bâle) et R. Garcia (EA4321, Nice) se sont respectivement focalisés sur les conséquences du stress sur la plasticité synaptique dans l'amygdale et le cortex préfrontal alors que F. Georges (CNRS UMR5297, Bordeaux) a exposé le rôle du système endocannabinoïde dans les effets métaplastiques du stress aigu dans le noyau du lit de la strie terminale. Enfin, A-M Mouly (CNRS UMR5292, Lyon) a fait le point sur les rôles de l'amygdale et du cortex olfactif dans le conditionnement de peur à l'odeur.

Le second thème, très large, s'est intéressé aux bases neurobiologiques des conséquences émotionnelles du stress. R. Mongeau (INSERM U894, Paris) a illustré les interactions entre stress et systèmes sérotoninergiques en exposant le rôle des récepteurs 5-HT_{2C} dans l'anxiété. S. Granon (CNRS UMR8195, Orsay) a souligné le rôle de la sous-unité beta2 des récepteurs nicotiques dans les répercussions du stress sur les interactions

sociales alors que S. Dubreucq (INSERM U862, Bordeaux) a illustré le rôle des récepteurs CB1 des endocannabinoïdes dans les effets émotionnels de l'activité physique volontaire. M. Solinas (CNRS UMR6187, Poitiers) s'est attaché à définir la durée pendant laquelle l'hébergement en environnement enrichi prévient la préférence de place pour la cocaïne alors que C. Belzung (INSERM U930, Tours) a exposé les mécanismes par lesquels les antidépresseurs, en agissant sur la neurogenèse, préviennent les effets inhibiteurs du stress répété sur le rétrocontrôle de l'axe corticotrope.

Le troisième thème abordait l'étude des conséquences du stress sur le système nerveux autonome et l'activité de l'axe corticotrope. M-H. Metz-Boutigue (INSERM U977, Strasbourg) s'est focalisée sur la régulation de la sécrétion des chromogranines, des protéines des systèmes neuroendocriniens et immunitaires ayant des pouvoirs antibactériens et antifongiques alors que S. Pellissier (INSERM U836, Grenoble) a exposé le rôle de l'activité du système nerveux végétatif en relation avec l'état émotionnel dans les conséquences du stress sur l'appareil digestif. M.-P. Moisan (INRA/CNRS UMR1286, Bordeaux) a mis en avant le rôle important de la transcortine, une protéine de liaison des glucocorticoïdes, dans les conséquences neuroendocriniennes et émotionnelles du stress. Malheureusement, la dernière communication, celle de N. Guérineau (CNRS UMR6214, Angers) portant sur les effets du stress sur la communication cellulaire dans la médullosurrénale en relation avec la sécrétion des catécholamines a été annulée pour des raisons familiales. Enfin, l'un des buts de la constitution du Club Stress est, comme indiqué ci-dessus, de promouvoir des échanges entre les chercheurs du "fondamental" et les cliniciens. L'ébauche d'un tel lien a été apportée par la communication de M. Salmona, psychiatre (Bourg La Reine), qui a effectué une revue des états émotionnels conduisant au stress post-traumatique.

Forts de son succès, nous espérons tous que cette réunion soit les prémices d'un club réellement structuré autour du thème du stress. ■

francis.chaouloff@inserm.fr

Plasticité morphofonctionnelle du cerveau : un hommage scientifique à Dionysia Theodosia et Dominique Poulain

par Stéphane Oliet, Valérie Fénelon et Daniel Voisin

Le 7 septembre 2011, s'est tenue au NeuroCentre Magendie de Bordeaux, une journée consacrée à la plasticité morphofonctionnelle du cerveau. Ce symposium satellite du 10^e Colloque de la Société des Neurosciences a été l'occasion de rendre hommage à la carrière scientifique de deux éminents membres de notre Société, Dionysia Theodosia et Dominique Poulain.

Après les discours inauguraux de Pier Vincenzo Piazza, Directeur du NeuroCentre Magendie, André Nieoullon, Président de la Société des Neurosciences et Stéphane Oliet (NeuroCentre Magendie), retraçant les parcours des deux chercheurs, le programme scientifique a débuté par une première partie portant sur le système hypothalamo-neurohypophysaire. L'après-midi, la seconde partie était consacrée aux molécules d'adhérence et aux cellules gliales. Pour l'occasion, une dizaine des meilleurs spécialistes internationaux de ces différents domaines de recherche, ont résumé leurs travaux les plus récents. Parmi eux étaient venus Geneviève Rougon (CNRS Marseille), Hervé Chneiweiss (Inserm Paris), Hal Gainer (NIH), Jeff Tasker (Université Tulane), Charles Bourque (Université McGill), Emilia Madarasz (Institut de médecine expérimentale de Hongrie), Jean-Marc Israel et Aude Panatier (NeuroCentre Magendie), Adalberto Merighi et Luca Bonfanti (Université de Turin). Dans la soirée, Jon Wakerley (Université de Bristol), Daniel Voisin et Valérie Fénelon (NeuroCentre Magendie) ont retracé de leur côté les carrières respectives de Dionysia Theodosia et Dominique Poulain et évoqué l'impact de leur travaux dans le domaine de la plasticité cérébrale.

Cette journée a donc concilié l'excellence scientifique à un hommage émouvant rendu à nos collègues et amis qui ont tant fait pour structurer la communauté neuroscientifique bordelaise ainsi que la société des Neurosciences. Elle s'est achevée par une réception qui réunissait la soixantaine de participants au symposium. ■

stephane.olieta@inserm.fr



Dionysia Theodosia

C'est à Mc Gill et à l'université de Toronto que Dionysia Theodosia acquiert ses grades universitaires et qu'elle occupe ses premières fonctions dans la recherche (1967-1974) avant un stage post-doctoral à Genève dans le laboratoire de L. Orci, prolongé grâce à une affectation universitaire (1974-1978).

Un poste d'accueil de l'INSERM puis une intégration définitive dans l'organisme, dont elle parcourra tous les grades jusqu'au sommet, la fixent dès lors à Bordeaux, dans le laboratoire de J.-D. Vincent puis dans la nouvelle unité à la création de laquelle elle participe et qui sera dirigée par D. Poulain puis S. Oliet. Elle y anime une équipe de recherche dont le dynamisme est attesté par plus de 140 publications dans les meilleures revues de Neurosciences mais aussi dans des journaux généralistes aussi prestigieux que Nature, Science, Cell ou PNAS.

Grâce essentiellement aux outils de la microscopie photonique et électronique associée à l'identification cytochimique des molécules observées et plus encore à de rigoureuses approches quantitatives, Dionysia Theodosia a contribué de façon décisive à l'évolution des concepts sur le fonctionnement cérébral. Dès l'origine, son modèle principal d'intérêt a été le système hypothalamo-posthypophysaire où des neurones, situés notamment à la base du cerveau dans le noyau supra-optique, se comportent également comme des cellules endocrines en synthétisant en permanence deux neuropeptides principaux, l'ocytocine et la vasopressine, qu'ils libèrent ensuite au niveau de leurs extrémités axonales dans la posthypophyse. D. Theodosia s'est particulièrement intéressée aux neurones à ocytocine. Cette neurohormone, libérée dans la circulation générale, provoque la contraction de fibres musculaires dans la glande mammaire et donc l'éjection de lait.

En mettant à profit, chez la rate, la stimulation des neurones à ocytocine lors de l'allaitement, D. Theodosia a montré que leur activité électrique très particulière, mise en évidence par D. Poulain, s'accompagnait de remaniements morphologiques spectaculaires qui affectent notamment leurs relations avec les cellules gliales environnantes et leur innervation. Bien plus, D. Theodosia a mis en évidence que cette plasticité remarquable à l'âge adulte était liée à la réexpression de molécules d'adhésion



Dionysia Theodosia et Dominique Poulain

Plasticité morphofonctionnelle du cerveau... (suite)

interneuronale particulières que l'on avait essentiellement décrites au cours du développement et de la synaptogenèse. À ces molécules permissives s'ajoutent des signaux d'induction également analysés par D. Theodosis et son équipe et tout particulièrement l'ocytocine elle-même.

Ces découvertes ont amené Dionysia Theodosis à élargir son champ d'intérêt aux interrelations neuro-gliales et à leur étonnante plasticité. Elle a ainsi contribué à la naissance du Club des Cellules Gliales de la Société des Neurosciences et à plusieurs ateliers et symposiums sur ce thème. La reconnaissance de son œuvre scientifique est attestée par la présidence de l'International Neuroendocrine Federation qu'elle a assumée pendant plusieurs années, sa participation à de nombreuses instances d'évaluation notamment pour l'Union Européenne (Erasmus Mundus Doctoral Programmes) et sa récente élection à l'Academia Europea.

Mais le rayonnement scientifique de Dionysia Theodosis est aussi celui de la vingtaine d'étudiants doctoraux et post-doctoraux qu'elle a formés et qui sont à présent, à leur tour, responsables d'équipes de recherche dans le monde entier. Sous sa direction aussi maternelle qu'exigeante, ils ont appris la valeur irremplaçable de la rigueur et du travail. Ils en ont témoigné lors du colloque en illustrant aussi les aspects "solaires" d'une personnalité exceptionnelle qui n'a jamais oublié Zante, son île grecque d'origine... ■

André Calas

andre.calas@snv.jussieu.fr



Dominique Poulain

Dominique Poulain commence sa carrière par des études de médecine à l'Université Bordeaux 2. Il y fait ses premières armes de chercheur avant de rejoindre Barry Cross à l'Institute of Animal Physiology de Babraham, à Cambridge (1975-1976). C'est là qu'il tombe amoureux du système hypothalamo-neurohypophysaire et des deux hormones qui le caractérisent : l'ocytocine et la vasopressine.

Avec Jon Wakerley, ils publient dans *Proceedings of the Royal Society* et dans *Nature* la première caractérisation électrophysiologique de l'activité *in vivo* des neurones à ocytocine et à vasopressine. Elle est toujours d'actualité.

De retour à Bordeaux (1977), Dominique importe le modèle du réflexe d'éjection de lait chez la rate allaitante comme modèle heuristique d'étude de la pulsativité de la libération hormonale dans le jeune laboratoire Inserm UI76 fondé par Jean-Didier Vincent. C'est là qu'il explore les voies afférentes du système hypothalamo-neurohypophysaire avec ses étudiants en thèse :

Christine Lebrun, Jeff Tasker, Chérif Boudaba. Associé à Dionysia Theodosis, il contribue à établir les concepts clés de couplage stimulus-sécrétion, de relation entre activité électrique et libération hormonale, de pulsativité de la libération hormonale ou encore celui de plasticité morphologique liée à des états physiologiques. Sa revue *princeps*, co-écrite avec Jon Wakerley, devient rapidement la "bible" de tout étudiant qui s'intéresse au système hypothalamo-neurohypophysaire.

Maintenant directeur de recherche, Dominique, accompagné de Dionysia, d'une technicienne de premier ordre (Mme Bonhomme) et d'une poignée d'étudiants en thèse, fonde son propre laboratoire (1990), dans les locaux de l'Université Bordeaux 2. Dominique et Dionysia savent attirer autour d'eux de jeunes et talentueux post-docs (Heleni Michaloudi, Adalberto Merighi, Luca Bonfanti, Allan Herbison...), comme des chercheurs confirmés (Tony Plant, Emilia Madarasz, Frédéric Nagy...). Ses étudiants en thèse (Valérie Fénelon, Daniel Voisin) poursuivent l'exploration des mécanismes régulateurs du système hypothalamo-neurohypophysaire. Avec Jean-Marc Israel, Bernard Dupouy et Pascal Jourdain, Dominique développe un modèle de tranches organotypiques d'hypothalamus en culture qui permettra, entre autres, de démontrer la présence d'un générateur de rythme au sein du réseau neuronal intrahypophysaire. En 1994, Dominique devient directeur de l'Unité Inserm 378, il le restera jusqu'en 2006.

Les responsabilités pleuvent de toutes parts sur Dominique : au niveau local (DEA de Neurosciences, École Doctorale, Conseil Scientifique de l'Université, Institut Fédératif des Neurosciences), comme national (commissions et conseils scientifiques de l'Inserm, Ministère de la Recherche). En parallèle, il est successivement cofondateur, Secrétaire Général puis Président de la Société des Neurosciences. Au niveau international, il devient membre du Neuroscience Task Force de l'ESF, membre de l'Executive Council de la FENS, avant d'en assurer les fonctions de Directeur Exécutif. Tout cela sans compter l'organisation de multiples congrès nationaux et internationaux. Dans son laboratoire, Dominique fait venir Philippe Ciofi, pour renforcer l'axe morphologique ; il recrute *via* le CNRS un jeune chargé de recherche plein de promesses, Stéphane Olié, qui, en 2007, prendra le relais à la direction du laboratoire.

Discret, mais incisif au besoin, exigeant avec ses collaborateurs, mais franc et direct, lui-même très dur à la tâche, politique au plus haut point, mais d'un ego réduit au minimum, d'une intelligence organisationnelle exceptionnelle, Dominique Poulain a su marquer sa trajectoire scientifique du sceau de l'excellence, mais d'une excellence tournée, à chaque étape, vers l'intérêt collectif. Nous lui en sommes tous reconnaissants. ■

daniel.voisin@inserm.fr

Une nouvelle directive européenne relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques

par Ivan Balansard et Martine Meunier

Malgré le développement de méthodes alternatives, l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques demeure à l'heure actuelle, incontournable. La Directive européenne 86/609 qui réglementait cette utilisation jusqu'à présent, a été révisée. La nouvelle Directive 2010/63/UE publiée le 22 septembre 2010 renforce la protection des animaux de laboratoire. Le principe des 3Rs (Réduction, Raffinement, Remplacement) est la clé de voûte de ce nouveau texte dont l'objectif final est "le remplacement total des procédures appliquées à des animaux vivants dès que ce sera possible sur un plan scientifique".

Tout d'abord, le champ d'application de la directive est élargi. La précédente directive ne s'appliquait qu'aux animaux vertébrés, la nouvelle concerne en plus les céphalopodes et les formes fœtales des mammifères au dernier tiers de leur développement.

Dans les grandes nouveautés qui ont suscité beaucoup de discussions, on retrouve l'autorisation éthique des projets (et non plus des protocoles). Jusqu'à présent, solliciter l'avis d'un comité d'éthique relevait du volontariat, l'avis des comités n'étant que consultatif. Désormais, cette démarche devient obligatoire et aucun projet ne pourra démarrer sans autorisation éthique préalable.

La saisine éthique devra justifier l'utilisation des animaux, ainsi que leurs origines, nombre, espèce et stade de développement. Elle devra être très précise quant aux démarches entreprises pour appliquer le principe des 3Rs. Les méthodes statistiques et expérimentales utilisées afin de réduire au minimum le nombre d'animaux, ainsi que la douleur, la souffrance et l'angoisse infligées, devront être explicitées.

On devra, pour chaque projet déposé, appréhender la gravité de la douleur et la ranger dans une des 4 classes suivantes :

1. *Douleur légère*. Par exemple, l'administration d'une substance par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intra-péritonéale, par gavage et par voie intraveineuse.
2. *Douleur modérée*. Par exemple, une chirurgie sous anesthésie générale et analgésie appropriée, associée à une souffrance postopératoire ou à un trouble de l'état général. Thoracotomie, craniotomie et laparotomie rentrent dans cette classe.
3. *Douleur sévère*. Par exemple, le test de la nage forcée ou de l'exercice forcé dont le point limite est l'épuisement.
4. *Sans réanimation*.

Les projets impliquant des procédures de classe "sévère" ainsi que tous les projets utilisant des primates non humains, feront l'objet, en fin d'expérimentation, d'une appréciation éthique rétrospective.

Les inspections vétérinaires deviennent plus fréquentes (1 fois par an pour les établissements hébergeant des primates non humains, 1 fois tous les 3 ans pour tous les autres).

Les normes d'hébergement des animaux sont, elles aussi, modifiées de manière conséquente par rapport à la directive de 1986. La surface minimale d'un compartiment passe, pour les souris, de 180 à 330 cm², pour les chiens,

de 1.75 à 4 m², pour les macaques de 1.10 à 2 m². La hauteur des compartiments passe pour les macaques, de 70 cm à 1.80 m ! Pour les rats, de 14 à 18 cm. Ces recommandations devront être effectives au 1^{er} janvier 2017, même si la plupart des fournisseurs ont déjà anticipé ces modifications dans leurs offres de matériel.

La nouvelle directive aura également un impact important sur les formations réglementaires à l'expérimentation animale. Dans l'objectif d'harmoniser les différentes formations au niveau européen, la labellisation FELASA (Federation of Laboratory Animal Science Associations) devient incontournable pour l'actuel niveau 1 (level C européen), et niveau 2 (level B européen). En outre, il est clairement stipulé (article 24) "que le personnel doit disposer d'une éducation et d'une formation adéquate", ce qui implique la création de modules pratiques de formation continue.

Autre nouveauté remarquable dans cette nouvelle directive, la création d'un comité de bien-être animal au sein de chaque établissement d'expérimentation animale. Ce comité (à ne pas confondre avec le comité d'éthique) devra s'acquitter de nombreuses tâches :

- conseiller le personnel pour optimiser le bien-être des animaux tout au long de leur parcours dans le laboratoire, de l'acquisition aux expériences, en passant par l'hébergement et les soins.
- conseiller le personnel sur les programmes de placement des animaux, y compris sur la nécessité de socialiser les animaux à placer.
- conseiller le personnel sur l'application des exigences de remplacement, de réduction et de raffinement et le tenir informé des développements techniques et scientifiques relatifs à l'application de ces exigences,
- établir et réviser les processus opérationnels internes de contrôle, de rapport et de suivi en ce qui concerne le bien-être des animaux hébergés ou utilisés dans l'établissement ;
- suivre l'évolution et les résultats des projets en tenant compte des effets sur les animaux utilisés, en recensant les éléments qui contribuent au remplacement, à la réduction et au raffinement, et en fournissant des conseils en la matière.

Par ce dernier point, le comité de bien-être animal aura donc un droit de regard sur les expérimentations afin, entre autres, de vérifier que ce qui a été écrit dans les saisines éthiques est effectivement mis en pratique.

Une nouvelle directive européenne... (suite)

En France, c'est le ministère de l'agriculture qui pilote la transcription de ce texte en droit national. Celle-ci sera effective avant la fin de l'année 2012. Pour cela, des experts de différents organismes publics et privés sont régulièrement consultés, en particulier sur les points les plus sensibles du texte.

Les autorisations nominatives à expérimenter qui existent en France ne sont pas requises par la nouvelle Directive. Pour les autorisations de projet exigées par la Directive, le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche a proposé que ce soit lui qui les délivre à partir du 1^{er} janvier 2013, après évaluation des projets par les comités d'éthique enregistrés auprès du CNREEA (Comité National de

Réflexion Éthique sur l'Expérimentation Animale). Les comités d'éthique enregistrés auprès du CNREEA seront donc considérés comme des autorités compétentes pour la mise en œuvre de la directive (article 59). ■

martine.meunier@inserm.fr
Ivan.Balansard@incm.cnrs-mrs.fr

Liens : la directive 2010 : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:FR:PDF>
La Charte Nationale sur l'Éthique de l'Expérimentation Animale : <http://www.enseignements-recherche.gouv.fr/cid28541/la-charte-nationale-portant-sur-l-ethique-de-l-exp-erimentation-animale.html>



Marc Jeannerod

Hommage par Anne Reboul

C'est avec une grande tristesse que nous avons appris le décès de Marc Jeannerod, survenu le 1^{er} juillet 2011 à Lyon. Médecin, Professeur de Physiologie à l'Université Claude Bernard-Lyon I, il a consacré sa vie à la recherche en neurosciences, se consacrant notamment au domaine de la préhension. On lui doit l'introduction de concepts centraux, comme la notion de maximum grip aperture, devenue une mesure internationale de référence. Il a fondé l'Institut des Sciences Cognitives à Lyon, dont il a été le directeur de 1997 à 2003. Membre de l'Académie des Sciences, son intérêt pour une large transdisciplinarité, incluant aussi bien les humanités que les sciences de la vie, l'a aussi conduit à assumer la présidence de la Société Européenne de Philosophie et de Psychologie en 2009. Sa mort prive la communauté scientifique d'un grand savant, d'un esprit ouvert et curieux et ses amis et collègues regretteront son humour discret, son intelligence aiguë et sa générosité. ■

reboul@isc.cnrs.fr

Soutiens aux jeunes chercheurs

La Société offrira à ses membres jeunes chercheurs un certain nombre de prix en 2012 : Prix de thèse, Aides au retour, Prix FENS 2012...

Consultez : www.neurosciences.asso.fr



Prix de thèse 2010 par Etienne Audinat

En 2011, la Société des Neurosciences a attribué trois prix de thèse (voir ci-dessous). Ces prix ont été décernés lors de l'Assemblée Générale qui s'est tenue le jeudi 26 mai pendant le 10^e Colloque de la Société des Neurosciences à Marseille. L'ensemble des membres du Conseil d'Administration, sous la baguette de notre ancien Secrétaire général Laurent Fagni, s'est mobilisé pour évaluer les 25 dossiers de candidature. Cette année encore, la sélection a été difficile avec beaucoup de très bonnes thèses. Nous tenons à féliciter tous les candidats et surtout les lauréats pour l'excellente qualité de leurs travaux et nous leur souhaitons beaucoup de succès pour la suite de leur carrière. Nous encourageons les futurs doctorants à déposer leur thèse sur le site de la Société des Neurosciences et à concourir pour les prix de thèse 2012. ■

etienne.audinat@parisdescartes.fr



Franck Bielle

Contrôle du développement des projections axonales thalamo-corticales par une migration cellulaire tangentielle : rôles atypiques de Slit1 et Slit2.

Directrice de thèse : Sonia Garel (ENS, Paris).

bielle@biologie.ens.fr



Julien Bouvier

Dissection génétique du générateur central respiratoire chez la souris : neurones rythmogènes et synchronisation bilatérale.

Directeur de thèse : Gilles Fortin (IAF, Gif/Yvette).

julien.bouvier@ki.se



Matéo-Velez Fort

Signalisation entre neurones et cellules NG2 au cours du développement postnatal du cerveau.

Directrice de thèse : Maria Cecilia Angulo (Université Paris Descartes, Paris).

mvelez@nimr.mrc.ac.uk

Relations internationales

COOPÉRATION DE LA SOCIÉTÉ DE NEUROSCIENCES FRANÇAISE AVEC LES SOCIÉTÉS DE NEUROSCIENCES D'AMÉRIQUE DU SUD (ARGENTINE, BRÉSIL, CHILI, URUGUAY) - 2008-2011

par Daniel Shulz

En coopération avec les sociétés de Neurosciences latino-américaines et soutenue par des organismes nationaux (CNRS, Aviesan) et internationaux (IBRO), notre Société a mené à bien un certain nombre de projets qui ont favorisé le rapprochement de communautés de neuroscientifiques afin de promouvoir la mise en place de coopérations scientifiques et des échanges d'étudiants et de post-doctorants.

Les actions que notre Société a mises en place depuis 2008 concernent l'organisation de colloques et de symposiums binationaux, le soutien dans l'organisation de symposiums et workshops, des bourses de voyage pour doctorants et post-doctorants, ainsi que la mise en place de la Conférence plénière au nom de Mme Albe-Fessard lors du colloque annuel de la société brésilienne de neurosciences.

Organisation de colloques

1^{er} Symposium Franco-Argentin de Neurosciences (Argentine)

Dans ce cadre de coopération internationale, la Sociedad Argentina de Investigación en Neurociencias (SAN) et la Société des Neurosciences françaises ont organisé conjointement le 1^{er} Symposium Franco-Argentin de Neurosciences qui s'est tenu au Siège de l'Alliance Française à Buenos Aires le 25 et 26 novembre 2010. Cinq scientifiques français ont été invités comme orateurs: Jean-Pierre Changeux (Inst. Pasteur, Paris), Christian Giaume (CNRS, Paris), Isabel Llano (CNRS, Paris), Daniel Choquet (CNRS, Bordeaux) et Alain Marty (CNRS, Paris). Ce premier symposium binational a inclus un hommage au professeur Hersch Gershenfeld, qui a grandement contribué au développement des Neurosciences dans les deux pays. Cent quarante scientifiques d'Argentine et des pays voisins, de France et des États-Unis y ont participé. Le symposium a été présenté par le professeur Diego Golombek, président de la Société argentine des neurosciences, Sylvain Leonard, attaché scientifique de l'ambassade de France à Buenos Aires et Daniel Shulz, membre du CA de la Société française de Neurosciences.

Avec l'aide financière du Comité régional pour l'Amérique latine de l'IBRO (LARC-IBRO), neuf bourses de voyage ont été attribuées à des doctorants de la région pour leur permettre de participer au symposium. Se sont également associés à cette rencontre l'ITMO Neurosciences, le CNRS, l'Ambassade de France à Buenos Aires, l'Alliance Française et le Comité Régional d'Amérique Latine de l'IBRO.

Les communications présentées lors du 1^{er} Symposium franco-argentin seront publiées dans un volume spécial du Journal of Physiology Paris en 2011.

Conférence Albe-Fessard (Brésil)

Suite à une proposition conjointe de notre Société et du professeur Vinicius Baldo, Président de la Société Brésilienne des Neurosciences et du Comportement (SBNeC), une conférence plénière au nom de Mme Denise Albe-Fessard a été mise en place dès 2010 dans le cadre du Congrès annuel de la Société brésilienne auquel participent plus de 2000 scientifiques. Le conférencier français est choisi par le comité d'organisation du congrès et proposé au Conseil d'administration de notre Société. En 2010, Yves Frégnac a donné la première conférence Albe-Fessard à Caxambu (Minas Gerais). En 2011, la conférence Albe-Fessard se fera dans le cadre de la réunion annuelle de la Fédération des Sociétés de Biologie expérimentale dont la SBNeC fait partie.

Symposium Franco-brésilien (Brésil)

Le Conseil d'administration de la SBNeC a organisé le premier symposium Franco-Brésilien dans le cadre de son congrès annuel. Yves Frégnac (Gif-sur-Yvette) et Simon Thorpe (Toulouse) ont été invités par le conseil d'administration de la société brésilienne à participer au symposium sur la Neurophysiologie sensorielle. Le deuxième symposium Franco-Brésilien se tiendra en 2011 à Rio de Janeiro.

Soutien à des colloques

Symposium: Development and Plasticity of the Nervous System (Uruguay)

Deux des scientifiques français financés par notre société pour participer au premier colloque franco-argentin, Christian Giaume (Collège de France) et Daniel Choquet (Bordeaux), ont également participé au symposium "Development and Plasticity of the Nervous System" organisé à Montevideo, en Uruguay le 16-17 novembre 2010.

Workshop: Principles of electrophysiology and imaging (Argentine)

German Szapiro (ENS, Paris) et la Société argentine de Neurosciences organisent un workshop sur des "Méthodes d'enregistrement électrophysiologique et imagerie" qui aura lieu à Cordoba (Argentine) le 19-20 octobre 2011. <http://www.saneurociencias.org.ar/congreso-anual/programa>. Notre société soutient financièrement cette initiative. Cinq chercheurs français ont été invités: Mariano Casado (ENS), Stephane Dieudonné (ENS), David Ogden (Paris V), Boris Barbour (ENS) et German Szapiro (ENS).

Relations internationales (suite)

Soutien aux jeunes chercheurs

Prix Amérique latine (Argentine, Brésil, Chili, Uruguay) de la Société Française des Neurosciences et IBRO

La Société des Neurosciences conjointement avec le Conseil Régional d'Europe Occidentale de l'IBRO a offert en 2010 pour la première fois, cinq prix de voyage à des jeunes doctorants et post-doctorants des pays du Sud de l'Amérique Latine. La Société Brésilienne de Neurosciences et Comportement (SBNeC) s'est associée à cette initiative avec une bourse supplémentaire. Les six lauréats ont pu visiter des laboratoires de neurosciences en France à la recherche d'un stage post-doctoral et également assister à la Journée Alfred Fessard, qui en 2010, était organisée en l'honneur du Professeur Bernard Bioulac autour du thème "Planification de l'action en situations normale et pathologique".

Le prix Amérique latine a été renouvelé en 2011. Trois dossiers sur les douze reçus ont été retenus pour le prix. La Société brésilienne s'est associée une nouvelle fois à cette initiative avec une bourse de voyage supplémentaire permettant aux lauréats de participer au 10^e Colloque de la Société des Neurosciences à Marseille.



De gauche à droite, A. Nieoullon, J. Zorrilla de San Martin, D. Shulz, N. Morgenstern.

Conclusion

Le Conseil d'administration de notre Société a œuvré ces dernières années pour développer des relations avec les pays du Sud de l'Amérique Latine, à l'instar du Canada et des États-Unis qui ont une politique très proactive et efficace à cet égard. Les étudiants sud-américains se dirigent dans leur grande majorité vers ces pays pour leur stage postdoctoral. Si nous voulons établir durablement un contact avec ces pays, nous devons avoir une politique claire et constante pendant quelques années pour que la France devienne un pays de référence pour ces étudiants dont la formation universitaire est excellente.

Nous sommes convaincus que les actions que nous avons menées jusque-là envers les pays d'Amérique Latine auront des effets bénéfiques sur les échanges scientifiques et le choix des étudiants pour leur post-doctorat. Nous devons continuer dans cette entreprise si nous voulons pérenniser son impact. Des projets allant dans ce sens sont déjà en cours. Nous pouvons espérer ainsi, avec l'aide renouvelée de l'IBRO, maintenir les Prix Amérique Latine en 2012-2013 et organiser un deuxième symposium franco-argentin en 2012 pour lequel des contacts sont déjà en cours. ■

Sites internet des Sociétés du Cône Sud de l'Amérique Latine:
<http://www.saneurociencias.org.ar/>
<http://www.sbnec.org.br/site/>
<http://www.socneurociencia.cl/http://www.rau.edu.uy/snul/menue.htm>

shulz@unic.cnrs-gif.fr

COOPÉRATION ET ACTIONS EN NEUROSCIENCES AVEC LES PAYS DU SUD DE LA MÉDITERRANÉE - 2007-2011

par Mohamed Jaber

Depuis 2007 et dans le cadre de ses activités internationales, le Conseil d'administration de la Société des Neurosciences Française a donné une nouvelle impulsion à ses relations avec les pays du Sud de la Méditerranée (essentiellement le Maroc et l'Égypte mais aussi l'Algérie et la Tunisie).

Notre Société a mené à bien un certain nombre de projets qui ont favorisé le rapprochement de communautés de neuroscientifiques afin de consolider et d'accompagner les coopérations scientifiques déjà en place, de favoriser les échanges d'étudiants et de post-doctorants. Les actions que notre Société a mises en place depuis 2007 concernent l'organisation de colloques binationaux et l'octroi de bourses de voyage pour doctorants et post-doctorants des pays du sud afin qu'ils assistent et participent au Colloque de la Société. Enfin, notre Société a accompagné la création d'une nouvelle société savante, la Société Méditerranéenne de Neurosciences, officiellement créée en décembre 2009.

I. Aide à l'Organisation du Congrès Méditerranéen de Neurosciences-Égypte

Après la réussite des deux premières éditions à Montpellier en 1997 et à Marrakech en 2006, Alexandrie a accueilli en décembre 2009 le 3^e colloque Méditerranéen de Neurosciences, pendant lequel se sont réunis des neuroscientifiques du monde entier et surtout du Pourtour Méditerranéen.

Les journées de ce Colloque ont constitué un carrefour d'échange d'informations, d'idées et d'expériences entre chercheurs en neurosciences fondamentales, cliniques et appliquées travaillant dans les Pays Méditerranéens. Plusieurs conférences plénières ont été données par des chercheurs français, la quasi totalité des symposiums comportait des chercheurs de plusieurs pays du Pourtour Méditerranéen dont la France.

Par ailleurs, les travaux de ce colloque ont permis le suivi des collaborations nées au cours des deux premiers colloques ainsi que la création de nouveaux partenariats entre les neuroscientifiques du sud et du nord de la Méditerranée.

Le programme était composé de symposiums, de présentations orales et affichées couvrant divers domaines des neurosciences avec un accent particulier sur les domaines de recherche croisées avec la France.

Le colloque a eu lieu du 13 au 16 décembre 2009 sous l'égide locale du Département de Zoologie à la Faculté des Sciences de l'Université d'Alexandrie, Égypte. Il a été organisé localement par Marie Moftah (marie_moftah@sci.alex.edu.eg). *Sponsors*: Société Française de Neurosciences, Bibliotheca Alexandrina, le Ministère Egyptien de la recherche scientifique.

II. Soutien aux jeunes chercheurs et doctorants du Sud de la Méditerranéen

En partenariat avec l'IBRO et depuis plusieurs années déjà, la Société des Neurosciences attribue des prix d'un montant de 700 euros à des doctorants ou jeunes docteurs d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient pour participer à son Colloque qui se tient tous les deux ans, y compris dernièrement à Marseille du 24 au 27 mai 2011. Pour ce colloque, 18 candidatures ont été reçues dont 7 retenues (voir ci-dessus la photo des lauréats).

Par ailleurs, les participants d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient ont bénéficié du tarif membre de la Société des Neurosciences pour leur inscription au 10^e Colloque.

III. Accompagner la création de la Société Méditerranéenne de Neurosciences ou MNS

Plusieurs membres de la Société Française de Neurosciences ont eu un rôle majeur dans la création de cette nouvelle société lors du dernier congrès méditerranéen de Neurosciences (Égypte, 2009). Les objectifs affichés sont les suivants: consolider les échanges entre neuroscientifiques du pourtour méditerranéen; promouvoir l'enseignement en neurosciences et favoriser l'information vers le grand public; soutenir financièrement le congrès méditerranéen de Neurosciences (le prochain aura lieu probablement en Istanbul-Turquie en décembre 2012).

Afin d'atteindre ces objectifs, la politique de MNS est de travailler étroitement avec les sociétés préexistantes en neurosciences dans le pourtour méditerranéen.

Contact: Nora Abrous: nora.abrous@inserm.fr

IV. Autres actions récentes ne dépendant pas de la Société de Neurosciences

2nd UAE IBRO Neuroscience School

La "Fundamentals of Basic and Clinical Neuroscience School" a eu lieu à l'Université Al Ain-Emirats Arabes Unis (30 janvier au 5 février 2011). Les cours étaient destinés aux étudiants en master et en thèse avec une préférence pour les étudiants d'Afrique et du Moyen Orient.

The 1st IBRO Middle East Neuroscience Conference

Ce congrès a eu lieu en suite de l'école précédemment citée et au même endroit.

Le GDRI Neurosciences Fondamentales et Cliniques France-Maroc CNRS/INSERM

Le rôle du GDRI est de développer la coopération entre des équipes marocaines et des équipes françaises, en neurosciences. Cette coopération vise à promouvoir et renforcer la collaboration et les échanges entre les différentes équipes du réseau, et à permettre aux équipes marocaines de développer leur potentiel humain et d'acquérir rapidement une visibilité internationale.



De gauche à droite,
M. Ben El Fakir, I. Chakir,
A. Nieoullon, A. R. Ouerchefani,
W. Sansar et M. Rakha.

Le GDRI a mené plusieurs actions entre la France et le Maroc dont on peut citer :

- 1- École de Neurosciences du GDRI (*formation de 20 à 24 doctorants par an*): Marrakech (2008) - Tétouan (2009) - Fès (2010) - Marseille (2011).
- 2- Échanges : doctorants (4-6 mois), chercheurs (1-5 semaines):
 - a. Renforcement de collaborations existantes (physiologie, rythmes biologiques).
 - b. Emergence de nouvelles collaborations (neurosciences cognitives, cliniques et computationnelles).
 - c. Emergence de nouvelles équipes.
 - d. Transfert de capacités de recherche (EEG, test de patients, comportement rat...).
- 3- Thèses en co-tutelle ou en co-direction (14 en 3 ans).
- 4- Réunions scientifiques (4), Colloques (3), Conférences (>20), Enseignements (>75h)...
- 5- Contrats nationaux et régionaux (PICS, PAI, ARCUS...), bourses de thèse (2).
- 6- Contrat Européen FP7 (N^oEuromed: 7- pays, 24 partenaires, 1M€, 3 ans).
- 7- Master international de Neurosciences (ISIS, Tempus (FP7).

V. Perspectives et propositions

- Œuvrer à la mise en place prochaine d'un congrès de Neurosciences en partenariat avec la société Marocaine de neurosciences qui s'est dernièrement (re-) structurée sous l'impulsion du GDRI.

- Maintenir la proposition de paiement *tarif membre* pour assister au congrès de Neurosciences pour les chercheurs du Sud de la Méditerranée. ■

mohamed.jaber@univ-poitiers.fr



Consultez: <http://forum.fens.org/2012>

Inscriptions et soumissions de résumés: 5/12/2011

Des prix seront alloués aux jeunes chercheurs français, membres de la Société, désireux de participer au Forum.

Consultez: www.neurosciences.asso.fr

Inscrivez-vous nombreux !


Société
des
Neurosciences

En partenariat avec



11^e COLLOQUE

Lyon Grenoble



LYON, 21-24 MAI 2013



PROPOSITIONS DE SYMPOSIUM : JANVIER 2012
www.neurosciences.asso.fr