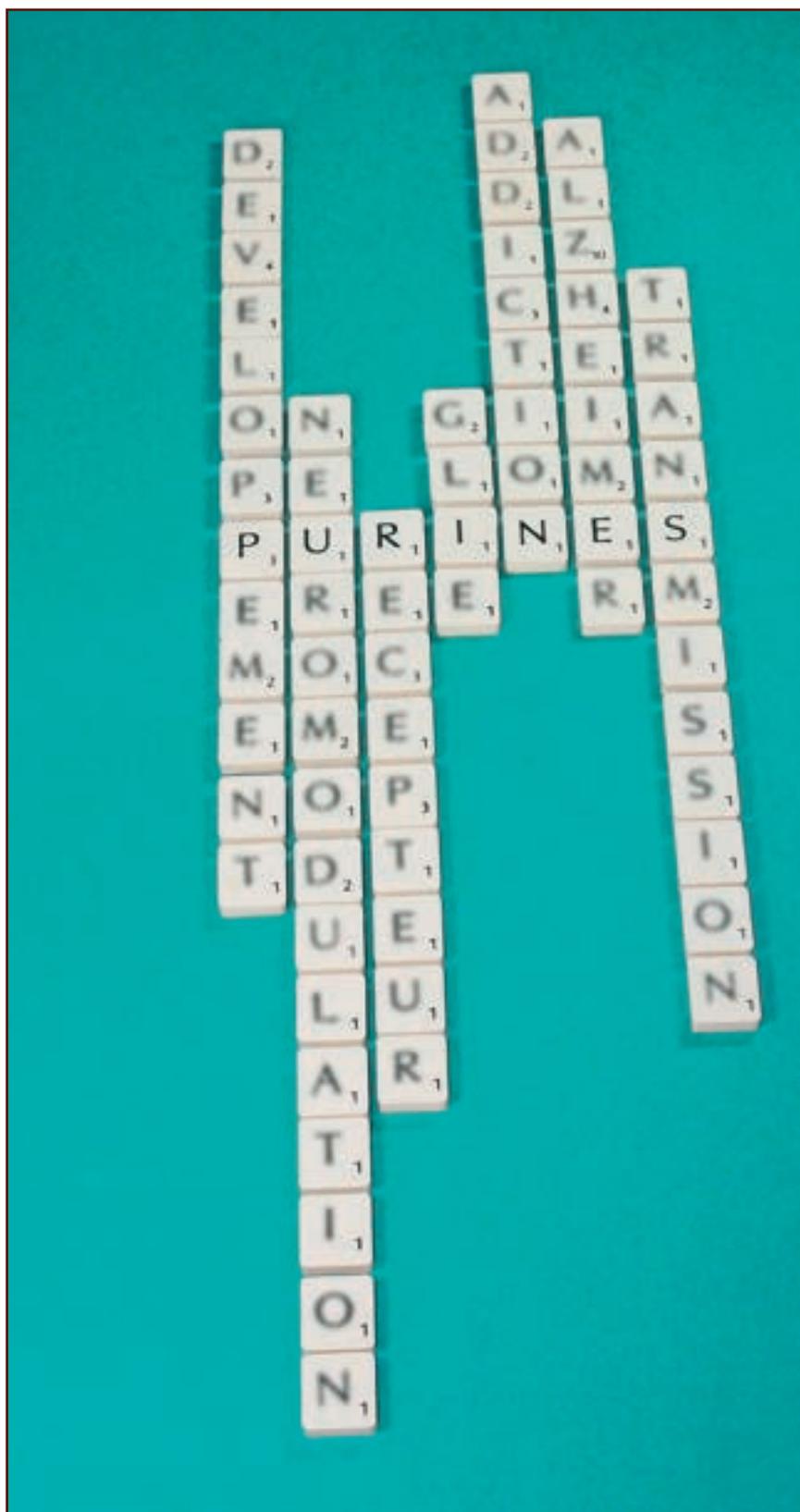


la Lettre

LA LETTRE DES NEUROSCIENCES / AUTOMNE-HIVER 2014

NUMÉRO

47



■
Éditorial 3

Histoire des Neurosciences 4
Vincenzo Malacarne

Dossier 8
Les purines : des acteurs clés
de la neuromodulation
du Système Nerveux Central

Nouveautés en neurosciences 21
Le temps, un intérêt en
neurosciences

Tribune Libre 26
Neurosciences du marketing
versus Marketing des
neurosciences.
Le neuromarketing en question

Assemblée Générale 29

Journées thématiques 36
Lille, 19-20 mai 2014

Lecture Alfred Fessard 37
Patrick Chauvel

Vie de la Société 39
Semaine du Cerveau
Comptes rendus colloques
Distinctions

NUMÉRO

47

ISSN 2117-5535

La Lettre des Neurosciences
est éditée par la Société des Neurosciences
Université Bordeaux Segalen · case 67
146, rue Léo-Saignat
33076 Bordeaux Cedex · France
Tél. : +(0)5 57 57 37 40 | Fax : +(0)5 57 57 36 69
info@societe-neurosciences.fr
www.neurosciences.asso.fr

Directeur de la publication-Rédacteur en Chef:
Yves Tillet
INRA, PRC, CNRS UMR 7247, Université de Tours,
IFCE, Centre de Recherche INRA Val de Loire
37380 Nouzilly, Fax: +(0)2 47 42 77 43
yves.tillet@societe-neurosciences.fr

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

Dessins : P. Ciofi

Concept maquette : Mazarine communication

Comité de rédaction :

J.-G. Barbara (Paris), D. Blum (Lille),
C. Cleren (Rouen), A. Didier (Lyon),
F. Eustache (Caen), S. Gaillard (Strasbourg),
M. Garret (Bordeaux), J.-L. Gonzalez De Aguilar
(Strasbourg), S. Pinto (Aix-en-Provence), A. Réaux-
Le Goazigo (Paris).

Ont participé à ce numéro :

E. Avignone, a. Benazzouz, C. Bernard, D. Blum, E. Boué-
Grabot, L. Buée, C. Cherici, C. Delarasse, V. Doyère,
J.-. Dupont, C. Ebel, F. Eustache, A. Juskenaite,
S. Layé, M.J. Millan, A.-M. Mouly, C. Mulle, M. Naassila,
A. Nehlig, O. Oullier, A. Panatier, V. Prévot, P. Quinette,
N.. Rebola, R. Salesse, M. Solinas, L. Ulmann.

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 : les purines, des acteurs
clés de la neuromodulation du Système Nerveux
Central», à découvrir dans le dossier de ce numéro
page 8.

// Cette Lettre est aussi la vôtre ! N'hésitez donc pas à nous envoyer vos suggestions, réactions et billets d'humeur, le Comité de rédaction, sans qui cette Lettre ne serait pas, examinera attentivement toutes vos propositions pour la rendre encore plus attractive. //

■ Avec le dernier Nobel de médecine, les neurosciences sont à l'honneur !

Les travaux récompensés par le comité Nobel concernent la mise en évidence d'un formidable réseau neuronal qui permet de nous situer à chaque instant et de nous déplacer dans l'espace. L'aventure a commencé par la découverte en 1971 des neurones de « lieu » situés dans l'hippocampe par John O'Keefe à Londres, puis la découverte en 2005 des neurones de « carte » situés dans le cortex entorhinal, par May-Britt et Edvard Moser en Norvège. Au-delà des connaissances fondamentales qu'apportent ces observations sur la façon dont l'orientation spatiale est codée par le cerveau, elles permettent de mieux comprendre certains symptômes observés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer comme la perte de repères spatiaux. Ces résultats permettront, sans nul doute, une meilleure compréhension des maladies neurodégénératives. Ce que je retiens de ces travaux remarquables, c'est la durée qui s'est écoulée entre ces deux découvertes : plus de trente ans, et la complémentarité des approches. C'est une belle illustration du temps et des conditions souvent nécessaires pour aboutir dans la recherche, des variables trop peu prises en compte dans nos projets dont la durée se limite à 2 ou 3 ans !

Dans la *Lettre*, les neurosciences sont toujours à l'honneur et, dans ce numéro, nous avons porté notre attention sur un thème presque confidentiel (que les spécialistes me pardonnent pour ce qualificatif) : la transmission purinergique. Connaissez-vous la diversité des mécanismes régulés, modulés par les purines ? La transmission synaptique, le développement cérébral, les maladies neurodégénératives et bien d'autres sont influencés par ces petites molécules, peut-être plus connues pour leur rôle dans le métabolisme énergétique cellulaire et la composition des acides nucléiques. Après la lecture de ce dossier, vous vous demanderez peut-être si elles n'interviennent pas dans votre modèle préféré et s'il ne serait pas utile de les intégrer dans vos prochaines hypothèses de travail !

Le temps, souvent trop court, parfois trop long, est une notion que nous avons du mal à maîtriser. L'estimation du temps intervient dans la réalisation de toutes nos actions, et pourtant nous ne savons pas vraiment comment notre cerveau mesure ces temps courts qui nous permettent d'anticiper, de planifier nos activités. La notion du temps peut même totalement disparaître dans certaines maladies. De façon surprenante, l'intérêt pour ces recherches est récent, un peu plus d'une quinzaine d'années. Nous avons demandé à

édito

PAR YVES TILLET



nos collègues Valérie Doyère et Anne-Marie Mouly ; de faire le point sur ce sujet, lisez sans attendre leur article dans les *Nouveautés en Neurosciences*, vous ne perdrez pas votre temps !

Dans l'*Histoire des neurosciences*, vous découvrirez l'œuvre de Vincenzo Malacarne qui a eu du mal à s'affirmer face à la renommée de son collègue italien Giovanni Battista Morgagni. Il a pourtant été un neuro-anatomiste renommé, un des premiers à réaliser une description fine du cervelet humain. Je vous invite à découvrir son œuvre, souvent méconnue, dans l'article de Céline Cheric.

La recherche en neurosciences est souvent associée à la connaissance et l'amélioration de la Santé, des causes « nobles » qui se marient mal avec le marketing, le monde de l'économie et de la finance. C'est peut-être à cause de l'éloignement de ces disciplines et leurs méconnaissances mutuelles. Ainsi, le neuromarketing, issu de ces rapprochements, a été souvent mis à l'index, galvaudé et mis à toutes les sauces. C'est pour remettre un peu d'ordre autour de ce thème que nous avons prêté la plume à Olivier Oullier dans la *Tribune libre*. Il remet les pendules à l'heure (le temps là encore), je conseille de lire sans attendre son article, il est passionnant !

Vous trouverez bien d'autres choses encore dans cette *Lettre* : la première semaine de la mémoire à Caen en septembre dernier où les neurobiologistes ont été en première ligne, les journées thématiques de Lille avec, en point d'orgue, la *Lecture Alfred Fessard* donnée par Patrick Chauvel, le compte rendu de l'*Assemblée Générale*, les colloques soutenus par la Société. Vous trouverez également le bilan de la *Semaine du Cerveau 2014*, qui a connu un grand succès. À l'heure où nous préparons déjà le programme de l'édition 2015, vous sentirez peut-être le besoin de vous impliquer dans cette action de communication auprès du public : n'hésitez pas, c'est une expérience formidable !

Je vous souhaite une très bonne lecture et, au-delà, avec un peu d'avance peut-être, beaucoup de succès dans vos projets en cours et à venir en 2015.

Vincenzo Malacarne

| PAR CÉLINE CHERICI

Vincenzo Malacarne, (Saluces, 1744 – Padoue, 1816), méconnu dans l'histoire de la médecine, est pourtant l'un des maîtres de l'Université de Padoue ayant été actif dans la seconde moitié du dix-huitième siècle et les premières années du dix-neuvième siècle, (...) (1). Les nombreux champs disciplinaires abordés par Malacarne sont l'un des signes de son influence. Mais l'immense renommée d'un autre médecin italien, Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), explique partiellement l'oubli dans lequel Malacarne est trop longtemps resté.



■ Études et premiers travaux

L'influence des savants de l'hôpital San Giovanni de Turin, auprès desquels Malacarne fait son apprentissage des sciences de la vie, se fera sentir durant toute sa carrière. Il étudie l'anatomie, ainsi que la chirurgie, sous la direction d'Ambrogio Bertrandi (2) et, à partir de 1763, le professeur Oliveri le forme également au travail de répétiteur sur les cadavres, au sein du théâtre et du laboratoire d'anatomie annexé par Bertrandi. Enfin, il découvre l'importance de l'anatomie comparée sous la direction de Carlo Giovanni Brugnone (3).

Son apprentissage dans l'hôpital turinois lui permet de collecter un grand nombre d'observations, en grande partie publié en 1784, dans les *Osservazioni in chirurgia* (Observations de chirurgie) (4). Dès 1775, malgré son jeune âge, il est nommé professeur d'anatomie et de chirurgie à Acqui, où il acquiert une certaine renommée pour ses travaux et sa grande habileté en tant qu'opérateur. Cette même année, il mène une série d'observations pathologiques et cliniques sur un sujet qu'il surnomme « le fou du Marsaque ». En corrélant ses résultats avec les observations qu'il fait entre 1772 et 1774, sur des sujets atteints de crétinisme, il conçoit l'une des premières théories de localisation cérébrale de l'histoire des neurosciences. Selon cette dernière, le cerveau est le substrat organique des facultés de l'intellect. Ainsi, les pathologies affectant la morphologie de l'organe cérébral en perturberaient proportionnellement les fonctions mentales. Par ailleurs, ses écrits sur le crétinisme sont d'une importance capitale pour l'histoire de l'arriération mentale dont ils viennent poser les fondements anatomo-cliniques. Durant cette période, il entame également une correspondance philosophique et médicale avec Charles Bonnet,

fondamentale pour ses conceptions sur les liens causaux entre le bon développement du cerveau et l'expression des facultés (5). En effet, au cours des polémiques avec ce dernier, notamment sur la localisation de l'âme, il affine et précise sa conception de l'interdépendance des facultés intellectuelles et de la composition du cerveau. Vers 1789, des interactions débutent également entre Malacarne et Jean-Pierre Frank, sur le problème du crétinisme, avec des échanges de crânes de deux sujets ayant souffert de crétinisme, dont le simple d'esprit du Marsaque. Ces crânes sont remis au musée d'anatomie pathologique de Pavie. Par ailleurs, son mémoire de 1787 intitulé, *La lettre sur l'état des crétins de Malacarne* est entièrement intégré par Jean-Pierre Frank à l'un de ses ouvrages (6).

En 1776, Malacarne fait paraître son traité sur le cervelet humain, intitulé la *Nuova esposizione della vera struttura del cerveletto umano* (Nouvelle exposition de la véritable structure du cervelet humain). Cet ouvrage connaît un grand succès pour les éclairages qu'il apporte sur les structures cérébelleuses encore mal connues en cette fin de XVIII^e siècle. En 1780, son *Encefalotomia nuova universale* (Encéphalotomie nouvelle universelle) est publiée. La richesse de ses observations anatomo-pathologiques et cliniques est exploitée par de nombreux contemporains parmi lesquels Haller, Vicq d'Azyr, Soemmering, Tiedemann, Reil ou encore Rolando. Membre actif d'un grand nombre de sociétés savantes italiennes et étrangères, telles celles d'Alexandrie, de Milan, de Paris, de Pavie, de Turin, de Venise et de Vienne, Malacarne est un médecin important dans la communauté savante. Il est nommé en 1789, professeur de chirurgie et d'obstétrique, à l'université de Pavie, qu'il doit pourtant quitter en 1791, après

la publication du traité intitulé *La Esplorazione proposta come fondamento dell'arte ostetricia, da D. Vincenzo Malacarne* (L'exploration comme fondement de l'art obstétrique de D. Vincenzo Malacarne). Censuré par un journal (7), Malacarne est chassé de Pavie à la suite du décret du 21 octobre 1793, après avoir pris position contre son ami, le professeur Jean-Pierre Frank. De graves querelles éclatent entre les deux hommes au sujet des écrits produits par Frank dans lesquels il remet en question la valeur de la médecine italienne (8).

Un chirurgien hors pair, réformateur de l'anatomie topographique

En 1794, le sénat vénitien le charge de la chaire de chirurgie théorique et pratique de Padoue. À partir de 1806, il y occupe également la chaire des institutions et des arts obstétricaux, et devient le directeur du musée d'obstétrique de la ville et préside son Académie des sciences et des arts. Il y mène ses travaux jusqu'en 1816.

Ainsi, à la fin du XVIII^e siècle, Malacarne est-il considéré comme l'un des premiers savants à sentir l'importance de l'anatomie comparée dans le cadre de la compréhension du fonctionnement cérébral humain. En effet, il pressent un rapport entre les différences de morphologie cérébrale trouvées entre les espèces et les différences trouvées entre les individus de l'espèce humaine. Partant d'une assertion de son ami, Charles Bonnet, selon laquelle « [...] il n'y a pas de différence essentielle entre les cerveaux humains », Malacarne débute des études anatomopathologiques durant lesquelles il relève, au contraire, de très nombreuses variations entre les individus. C'est ainsi qu'il donne à ces variations une signification anatomo-psychologique. S'il relève comparativement peu de différences entre les espèces animales, il souligne leur récurrence au sein de l'organe cérébral humain. Félix Vicq d'Azyr (1746-1794), dans ses mémoires publiés à partir de 1781, se référera aux observations anatomiques de Malacarne.

À partir de la publication, en 1794, du traité intitulé *Ricordi d'anatomia traumatica pubblicati ad uso dei giovani chirurghi militari di terra et di marina* (Rapports d'anatomie traumatique publiés à l'usage des jeunes chirurgiens militaires de terre et de marine), Malacarne est considéré comme le fondateur de l'« anatomie topographique » destinée à décrire minutieusement toutes les structures cérébrales dans un esprit géométrique. Dans le cadre de l'évolution des pratiques chirurgicales, alors que la chirurgie se constitue progressivement comme discipline, il montre la nécessité de données métriques, corrélées à des planches anatomiques, qui permettent de localiser précisément chaque pièce du cerveau. Il préconise ainsi un rapprochement entre la médecine anatomique et la chirurgie. Cette branche de la morphologie humaine sera largement développée au XIX^e siècle.

Malacarne physiologiste et ses études sur les relations structures-fonctions du cerveau humain

Malacarne a accordé beaucoup d'importance à l'étude des liens physiologiques existant entre les différents systèmes qui composent l'organisme et dont ils assurent la stabilité au sein

de plusieurs versions d'un texte publié entre 1798 et 1803, intitulé *Della esistenza di molti sistemi e della influenza loro nella economia animale* (De l'existence de plusieurs systèmes et de leur influence dans l'économie animale).

Ses nombreux travaux ont contribué à la construction du savoir anatomique de l'organe cérébral humain et animal. La postérité de la nomenclature anatomique adoptée par Malacarne, pour qualifier les différentes parties du cervelet, est visible dans les références données par certains manuels d'anatomie moderne dans lesquels le traité *Nuova esposizione della vera struttura del cervelletto umano* est considéré aujourd'hui comme le premier travail anatomique rigoureux et détaillé sur cet organe.

Les dénominations qu'il utilise pour décrire le cervelet sont restées apparentées à son nom : agrégat, amygdales, pyramide, languette, luette, lobe subtil, lobe bi-ventral. Il nous reste également la dénomination de « pyramide de Malacarne » pour décrire la portion centrale du vermis inférieur du cervelet, dite encore « éminence en croix de Malacarne ». En outre, plusieurs appellations attestent de l'héritage de Malacarne dans le champ de l'anatomie comparée. Par exemple, Tiedemann, en hommage, nomme une protubérance observée sur le cerveau d'une guenon *Macaca nemestrina*, la « plaque de Malacarne ». L'équivalent de cette protubérance chez le lion est appelé « proéminence malacarnienne ».

Pour Malacarne, l'année 1770 est marquante en ce qui concerne les théories localisationnistes sur le cervelet. Ainsi, il effectue, le 7 avril, la dissection d'un cas d'hydrocéphalie sur un jeune homme âgé de 17 ans. Il y observe une compression crânienne du cervelet qui ne peut atteindre son développement final. Les observations cliniques qu'il recueille semblent expliquer les fortes altérations intellectuelles et comportementales du sujet. C'est ainsi que Malacarne localise les facultés de l'intellect, l'imagination, la raison, le jugement et le raisonnement, au sein du cervelet. Sa théorie hypo- et hyperplasique du cervelet humain qui met en relief le rapport entre l'intellect et le nombre des « lamelles » (feuillettes) du cervelet est suivie par Prochaska, Reil, entre 1807 et 1812, puis Tiedemann et Chaussier.

En 1784, Prochaska élabore une théorie basée sur la correspondance non seulement entre les facultés de l'âme et les fonctions des organes, mais entre la morphologie de ces derniers et l'étendue des facultés individuelles (9). Frédéric Tiedemann rapporte en 1823, à propos de Reil, une remarque sur le degré de composition du cervelet, en lien avec l'étendue des facultés et se range du côté de cette théorie (10). Ainsi, les dimensions programmatiques des observations faites par Malacarne sur le cervelet, dont il objective les mécanismes physiologiques et mentaux, grâce à la clinique et à l'anatomo-pathologie, sont mises en relief par la postérité de ses conceptions.

Malacarne et la cérébralisation de la folie

Au-delà des résultats objectifs de ses travaux, il s'agit de saisir la façon dont il « cérébralise » la nature humaine. L'Homme devient, au fil de ses travaux, un objet d'étude dans ses dimensions intellectuelles et organiques dont les variations et

Histoire des Neurosciences

les localisations sont discutées au sein d'une anthropologie médicale. Les phénomènes cérébraux sont traités sur le même plan que les mécanismes de l'ensemble de l'organisme dont les organes sont les supports organiques. De la même façon que l'œil permet la vision, le cervelet permet aux facultés intellectuelles de se développer. Ce développement des facultés étant impossible quand cet organe est soumis à des processus pathologiques, Malacarne développe une théorie où il détermine les unités fondamentales grâce aux-

quelles le cervelet est le centre des facultés humaines : les « lamelles cérébelleuses ».

En 1807, Chaussier explique de quelle façon Malacarne a pu déterminer une telle variabilité dans les structures cérébelleuses (11) et met également en relief la topographie anatomique des lamelles au sein du cervelet : il montre que ce sont bien les lamelles internes qui sont soumises aux variations dans les différents cas de développement du cervelet. Plus ce dernier possède un degré de développement important, plus ses structures arborescentes sont nombreuses et plus les lamelles qui les composent le sont également.

Dès que le cervelet est soumis à une compression osseuse ou liquide, ses structures se trouvent amoindries et le nombre de lamelles décroît en proportion. C'est pourquoi, les observations de cas pathologiques et cliniques d'hydrocéphalie, de crétinisme et tératologiques tiennent une place paradigmatique dans son œuvre. En 1784, dans la seconde partie des *Osservazioni in chirurgia* (Observations de chirurgie) (12), il publie une série de tableaux (figure 1) où sont consignées les données quantitatives extraites des nombreuses dissections pratiquées sur le cerveau et le cervelet humains. Ces tableaux avaient déjà été transmis à Charles Bonnet dans une lettre datée du 23 mai 1782.

Afin d'ordonner et de trouver une signification médicale à l'inconstance des structures cérébrales, Malacarne y classe l'ensemble des mesures et des comptages effectués sur les lamelles en vue d'éclairer le chaos organique apparent de ces structures. La formalisation de ces résultats en tableaux rejoint les dimensions topographiques et statistiques de ses recherches. D'une part, les données topographiques permettant de situer un élément au sein du cerveau ne peuvent avoir qu'une forme chiffrée en termes de distance, de longueur et de largeur ; d'autre part, une étude statistique doit délivrer des informations quantitatives. Ces tableaux regroupent des données extraites d'un peu plus de soixante dissections humaines. En arrière plan de ces tableaux, ces chiffres doivent être lus en corrélation avec les textes cliniques sur les altérations intellectuelles, affectives et comportementales.

Enfin, il est également important de noter qu'il s'intéresse, dans le contexte électrophysiologique des travaux de Volta et Galvani, aux recherches sur l'électricité cérébrale. Dans un texte paru en 1808, Malacarne conçoit une expérience d'électrophysiologie, où il prévoit de brancher entre elles des rondelles de cerveau, à la façon d'une colonne galvanique, en vue de trouver la source du fluide animateur de la machine humaine. Il marque un tournant vers la recherche d'un agent électrique, cause des mouvements et de la sensibilité, produit par les structures cérébrales. Dès 1792, les

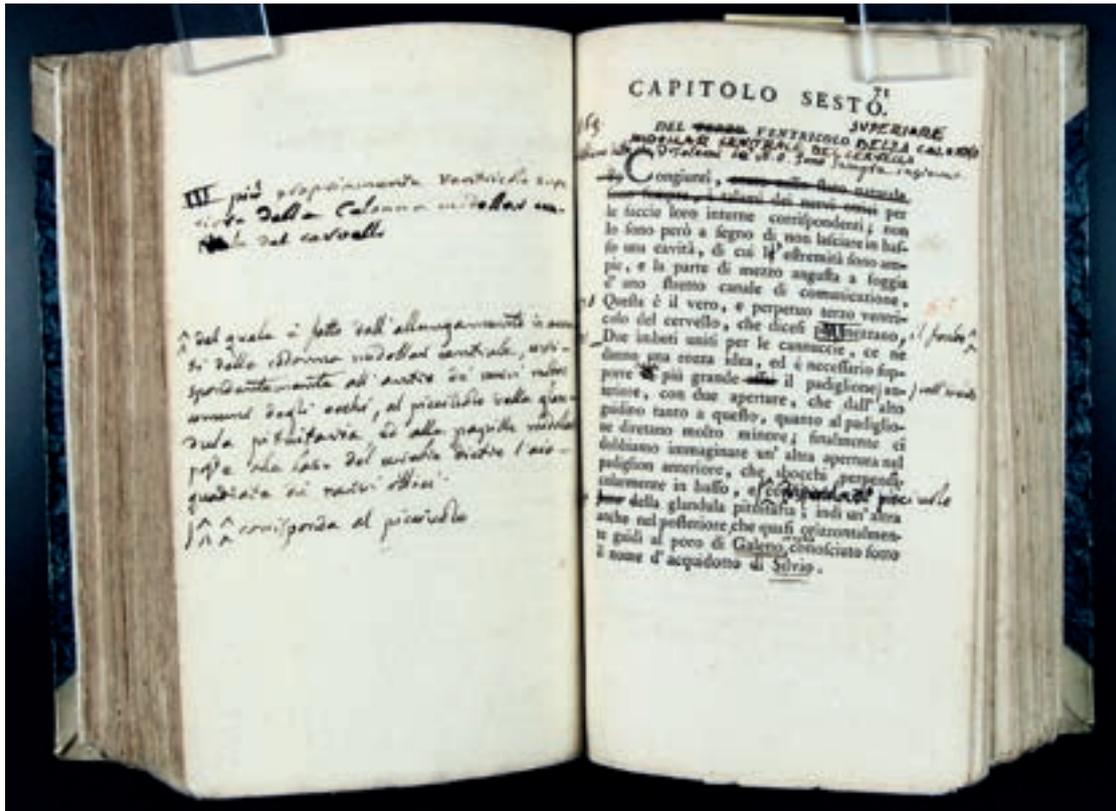
SPLANCNOTOMIA 87

segnata I ne indica il numero delle lamine della faccia inferiore.



A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	90	3	1	7	1	2	444	327
1	83	2	0	7	1	0	433	327
1	79	0	2	6	0	0	386	322
1	77	5	2	6	0	1	388	321
2	76	(3	0	5	5	0	416	318
		0	2	5	2	0	400	324
2	71	(5	2	7	7	0	439	336
		0	0	6	0	2	394	328
1	64	2	1	4	2	0	377	319
1	63	6	2	4	7	1	388	328
1	60	4	0	6	3	0	386	328
1	59	0	0	6	6	0	420	335
1	58	3	2	3	1	2	320	297
1	54	5	1	4	4	0	373	307
2	50	(4	2	6	0	1	390	321
		1	0	6	1	0	392	327
3	45	{	5	2	5	1	400	363
		4	1	4	0	1	368	316
		6	2	7	0	2	393	407
		0	1	10	6	1	396	370
3	44	{	4	2	3	2	345	352
		6	0	7	1	0	411	303
		7	2	2	1	1	397	366
		7	1	5	6	0	402	325
6	43	{	6	0	6	3	416	348
		5	2	4	7	0	392	308
		0	0	4	5	2	390	317
		3	2	4	4	1	414	324

Figure 1 - Table extraite des «Osservazioni in chirurgia», contenant des données quantitatives tirées de nombreuses dissections de cerveaux et de cervelets humains. Ces tableaux avaient été envoyés à Charles Bonnet en 1782.



Encefalotomia nuova universale, avec insertion du traité Nuova esposizione della vera struttura del cervello umano de 1776 pour un projet de réédition postérieure à 1790. Côte Duceschi XX d 15 (Biblioteca "V.Pinali"-Sez. Antica, Facoltà di Medicina e Chirurgia degli studi di Padova), p 69, 70.

premiers signes de cet intérêt pour l'origine d'une électricité vivante, supposée être au centre de l'organe cérébral, apparaissent au sein d'une lettre adressée à l'abbé Charles Dénina, membre de l'Académie des sciences de Berlin. Malacarne y regrette « qu'il n'y eût encore aucune expérience directe sur l'électricité de l'organe cérébral. »

Dans son œuvre, Malacarne est donc revenu sur la conception traditionnelle de Haller, selon laquelle la physiologie et la médecine doivent rester muettes sur le fonctionnement de la pensée. D'autre part, il intègre la physiologie cérébrale et mentale à l'ensemble des systèmes grâce auxquels l'organisme fonctionne. De cette façon, il contribue à la « laïcisation » des études sur les facultés traditionnellement attribuées à l'âme. Les études de Malacarne sur les pathologies cérébrales sont le signe d'un passage d'une médecine du corps à une médecine de la conscience qui va pouvoir se développer au XIX^e siècle entre organogénèse et psychogénèse.

celine.cherici@live.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Ongaro, Giuseppe : Les apports de Vincenzo Malacarne à la tératologie, Verhandlungen des XX Internationalen Kongresses für Geschichte der Medizin, dirigé par Goerke Heinz et Müller-Dietz Heinz, 1966, p. 186.
- (2) Ambrogio Bertrandi (1723-1786), élève de Giovanni Bianchi à Torino, connaît une importante carrière d'anatomiste et de chirurgien. Traité des opérations de chirurgie, Nizza, Flavement, 1763, 2 volumes.
- (3) Carlo Giovanni Brugnone (1741-1818) est originaire d'Aqui. Médecin chirurgien et vétérinaire, il devient le premier directeur de l'institut vétérinaire de Turin en 1769 ainsi que professeur de chirurgie.
- (4) Malacarne Vincenzo : Osservazioni in chirurgia (Observations de Chirurgie), Torino, G. Briolo, 1784, deux volumes.
- (5) Fonds Bonnet, Bibliothèque Publique et Universitaire de Genève, Références de Malacarne vers Bonnet : MS BO 34 f-172-195 ; MS BO 39 f-154-163 ; MS BO 40 f-23-40 ; MS BO 36 ; références de Bonnet vers Malacarne : 38, 47, 57, 65, 79, 111, 114, 116 ; 180-181, 193-194, 217, 226, 228-229, 241 ; MS BO 76, lettre f 359. Références de Malacarne vers Bonnet : MS BO 34 f-172-195 ; MS BO 39 f-154-163 ; MS BO 40 f-23-40 ; MS BO 36 ; références de Bonnet vers Malacarne : 38, 47, 57, 65, 79, 111, 114, 116 ; 180-181, 193-194, 217, 226, 228-229, 241 ; MS BO 76, lettre f 359.
- (6) Frank Jean-Pierre : Delectus Opusculorum, volume IV, Ticini, 1789, p. 241, publie la lettre Sur l'état des crétiens, lettre de Vincenzo Malacarne à M. Frank professeur de Pavie. De Turin au mois de décembre 1788. L'historien Luigi Belloni pense avoir retrouvé les traces iconographiques des crânes offerts par Malacarne au professeur Frank. Belloni Luigi, Charles Bonnet e Vincenzo Malacarne sul cervello quale sede dell'anima e sulla impressione basilare del cranio nel cretinismo, Physis, Rivista internazionale di storia della scienza, Firenze, Olschki, 1977, p. 113-116.
- (7) Le journal Nuovo Giornale della più recente letteratura medico-chirurgica d'Europa.
- (8) Giuseppe Ongaro, dans un article relatif à cette période très conflictuelle, expose les raisons des problèmes rencontrés par Vincenzo Malacarne. Ongaro, Giuseppe, Contribuito all'epistolario spallanzaniano, Rivista di storia della medicina, anno XVII, Fasc. 2, Universo, Rome, Luglio-Dicembre 1973, p. 166.
- (9) Lantéri-Laura Georges ; Hécaen Henri : Évolution des connaissances et des doctrines sur les localisations cérébrales, Paris, Desclée-Browner, 1977, p. 33.
- (10) Tiedeman, Frédéric : Traité d'anatomie humaine, Anatomie du cerveau, traduit de l'allemand par A.J.L. Jourdan, Paris, Baillière, 1823, p. 176-177.
- (11) Chaussier : Exposition sommaire de la structure et des différentes parties de l'encéphale ou cerveau, T. Barrois, Paris, 1807, p. 82.
- (12) Vincenzo Malacarne : Osservazioni in chirurgia, Torino, G. Briolo, 1784, deux parties, partie 2, p. 86; Lettre de Malacarne adressée à Charles Bonnet datée du 23 mai 1782, MS BO 34 f-172-195.
- (13) Vincenzo Malacarne, Direzione di uno spedale di pazzi, e cura delle diverse specie di pazzia, 1809, 8 carnets, 320 pages. Ce manuscrit dont l'existence est attestée, a été perdu lors de son transfert vers Rome, mais témoigne de la conscience médicale de Malacarne sur une possible organogénèse de la folie.

Les purines : des acteurs clés de la neuromodulation du Système Nerveux Central

| COORDONNÉ PAR DAVID BLUM ET MAURICE GARRET

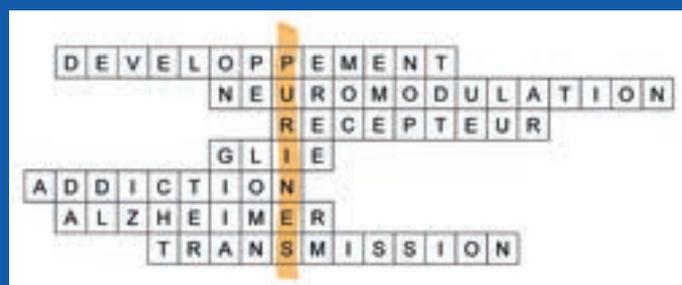
La signalisation purinergique, utilisant les purines et les pyrimidines comme médiateurs chimiques, est phylogénétiquement très ancienne ; de fait, les acteurs de cette signalisation (ATP, UTP, AMP, UDP, adénosine...) sont intrinsèquement liés au métabolisme cellulaire.

INTRODUCTION

Parmi les molécules de signalisation purinergiques mises en évidence à ce jour, ATP et adénosine ont reçu une attention particulière de par leurs effets considérables tant au niveau périphérique que central. L'importance de l'ATP et de l'adénosine dépasse largement le champ des Neurosciences puisque ces molécules de signalisation sont notoirement impliquées dans la régulation homéostatique de nombreux tissus et jouent un rôle primordial dans la régulation du système immunitaire. En dehors de leur implication physiologique, les transmissions purinergiques jouent notamment un rôle prépondérant dans les situations de stress cellulaire ou tissulaire et sont souvent présentées comme des signaux indicateurs de danger.

Dans le système nerveux, l'ATP est libéré par les terminaisons axonales ou par les cellules gliales pour activer notamment des récepteurs ionotropiques : il est donc considéré comme un neurotransmetteur ou un gliotransmetteur. Ce même ATP est également à l'origine de la production d'adénosine qui cible des récepteurs neuronaux et gliaux. Par leurs multiples actions sur la modulation de la transmission synaptique ou sur les récepteurs métabotropiques, les purines sont aussi considérées comme des modulateurs.

En régulant de manière fine les processus de plasticité synaptique et la signalisation neuro-gliale, l'ATP et l'adénosine contrôlent l'activité cérébrale via des mécanismes neuronaux et non-neuronaux et participent à de nombreuses fonctions physiologiques telles que le développement ou la régulation du cycle veille-sommeil.



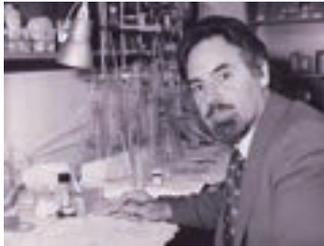
Des données récentes indiquent également que ces systèmes de neuromodulation jouent des rôles majeurs dans différentes affections neurodégénératives, maladies de Parkinson, de Huntington ou d'.

Si au départ, il pouvait s'avérer incongru qu'un nucléoside ou une molécule de stockage énergétique puissent jouer un rôle dans la signalisation inter-cellulaire, l'importance des purines est maintenant avérée, notamment dans le domaine des Neurosciences. L'historique du domaine est repris dans le présent *Dossier*. Nous aborderons également l'importance de la signalisation purinergique dans des processus physiologiques, qu'il s'agisse du développement cérébral ou de la plasticité, traitée sous l'angle neuronal ou neuroglial. Enfin, nous constaterons le rôle majeur joué par ces systèmes dans des situations plus défavorables telles que l'addiction et la maladie d'Alzheimer. Loin d'être exhaustif, nous espérons que ce *Dossier* vous permettra de découvrir l'étendue du pouvoir purinergique dans le système nerveux central et qu'il vous incitera à l'envisager dans vos hypothèses de travail.

Quoi qu'il en soit, bonne lecture à tous !

GEOFFREY BURNSTOCK ET LA NAISSANCE DE LA TRANSMISSION PURINERGIQUE

JEAN-CLAUDE DUPONT (Université de Picardie Jules Verne, Amiens, UFR de sciences humaines et sociales et philosophie)



Geoffrey Burnstock

Le terme de signalisation purinergique (purinergic signalling) a été introduit dans la littérature scientifique en 1972 par l'Anglais Geoffrey Burnstock (ci-contre). Initialement, le rôle physiologique de l'ATP est très ancré dans le métabolisme intracellulaire. L'idée de Burnstock qu'une molécule, déjà reconnue comme la source ubiquitaire de l'énergie cellulaire, pouvait être impliquée dans un processus extracellulaire comme la neurotransmission, suscita donc un certain scepticisme. Dès les années trente, un premier indice de l'action extracellulaire de l'ATP était pourtant venu du domaine cardio-vasculaire, lorsqu'un article pionnier décrivit les actions extracellulaires des purines sur le cœur et les vaisseaux coronaires (2). La pharmacologie des purines fut alors explorée et l'on répertoria leurs effets complexes : effet chronotrope négatif sur le cœur, vasodilatation coronaire, faiblesse musculaire, ataxie, somnolence (3).

Ces effets étaient cependant difficiles à expliquer et semblaient impliquer des mécanismes à la fois centraux et périphériques. Il faut se souvenir du solide consensus qui régnait depuis les travaux d'Otto Loewi et d'Henry Dale de l'entre-deux-guerres : l'acétylcholine (ACh) était l'unique neurotransmetteur des fibres du parasympathique du système nerveux autonome (SNA) et la noradrénaline (NA) était celui des fibres sympathiques. Le fameux principe « un neurone, un neurotransmetteur » qui avait été énoncé par Dale, semblait faire loi. Jusqu'aux années 60, il ne semblait guère y avoir de place pour d'autres voies que ces deux neurotransmetteurs « classiques » pour rendre compte des actions pharmacologiques périphériques (4).

Les années 60 virent le développement d'une nouvelle phase de l'histoire de la neurotransmission avec la découverte d'une transmission « non adrénergique non cholinergique » (NANC) au niveau du SNA. Geoffrey Burnstock à Melbourne (Australie), décrit l'action inhibitrice d'une substance inconnue sur l'activité contractile du muscle lisse *tænia coli* de cobaye (5). Cette action inhibitrice n'était pas bloquée par les substances anticholinergiques et antiadrénergiques habituelles, alors qu'elles l'étaient par la tétrodontoxine, connue pour bloquer la conduction nerveuse. Ce qu'avait observé Burnstock ne pouvait donc être que la réponse inhibitrice à une transmission NANC.

Après vérification de ces premiers résultats (voir figure), Burnstock et ses collaborateurs déroulèrent alors le fil de leurs recherches comme suit (6). Des effets NANC similaires, excitateurs ou inhibiteurs, furent mis en évidence sur

différents muscles lisses des appareils digestifs et urinaires, généralisant ainsi le phénomène. Diverses substances furent suggérées pour la neurotransmission (VIP, substance P, NO) mais la molécule d'ATP se révéla la meilleure candidate : son application mimait bien les effets des fibres NANC (1970), et la libération d'ATP avait bien lieu après stimulation des fibres NANC (1971).

L'ATP devenait ainsi un neurotransmetteur à part entière. Les purines bouleversèrent aussi l'histoire de la neurotransmission en supportant l'idée que les terminaisons nerveuses pouvaient libérer plus d'un neurotransmetteur

contrariant définitivement le principe de Dale (voir aussi « purines et neuromodulation »). Différentes études montrèrent en effet que l'ATP était libéré avec l'ACh au niveau vésical et avec la NA au niveau du muscle lisse *tænia coli* et du canal déférent. Les années 70 furent celles de la mise en évidence de récepteurs purinergiques, les récepteurs P1 et P2, sélectifs de l'adénosine et de l'ATP respectivement (1978). Cette distinction aida à clarifier la variété des effets

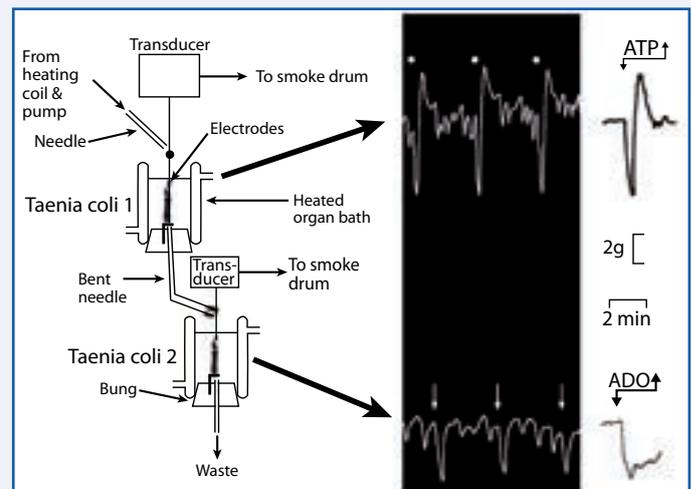


Figure - Expérience menée en 1966 par Burnstock et ses collaborateurs. La stimulation de nerfs NANC produit une réponse sur une première préparation de *tænia coli*. Le perfusé produit ensuite une réponse différente sur une deuxième préparation branchée en série. L'ATP libéré de la première préparation est hydrolysé en adénosine, d'où cette réponse différente. Le dispositif est inspiré de celui d'Otto Loewi pour la découverte de l'acétylcholine. (in Burnstock et Verkhatsky, 2012, p.18)

purinergiques, de même que la présence ubiquitaire des enzymes de dégradation. La présence sur la membrane cellulaire des ecto-ATPases, enzymes catalysant la dégradation des nucléotides extracellulaires en formant de l'AMP, de l'ADP et de l'adénosine à partir de l'ATP extracellulaire faisait que certaines actions de l'ATP étaient dues à l'activation directe des récepteurs P2, alors que d'autres étaient dues à l'action indirecte de l'adénosine sur les récepteurs P1. À partir des années 80, les récepteurs P1 et P2 furent à

leur tour divisés en différents sous-types, révélant l'extrême complexité de ce mode de transmission.

Les articles de Burnstock marquèrent l'histoire de la pharmacologie et furent parmi les plus cités. Aujourd'hui, la biologie des purines est devenue une déferlante qui concerne non seulement la neurotransmission, mais aussi des phénomènes comme l'agrégation plaquettaire et la prolifération, différenciation, migration et mort cellulaires.

jean-claude.dupont@u-picardie.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Burnstock, G. (1972). Purinergic nerves. *Pharmacological Review*, 24, 509-581.
- (2) Drury, A. N., & Szent-Györgyi, A. (1929). The physiological activity of adenine compounds with special reference to their action upon the mammalian heart. *The Journal of Physiology*, 68 (3), 213-237.
- (3) Green, H. N., & Stoner, H. B. (1950). Biological actions of adenine nucleotides. London: H.K. Lewis and Co.
- (4) Dupont, J.C. (1999). Histoire de la neurotransmission, Paris : PUF, 1999.
- (5) Burnstock, G., Campbell, G., Bennett, M., & Holman, M. E. (1963). The effects of drugs on the transmission of inhibition from autonomic nerves to the smooth muscle of guinea pig taenia coli. *Biochemical Pharmacology*, 12 (suppl), 134-135.
- (6) Burnstock, G., & Verkhratsky, A. (2012). Purinergic signalling and the nervous system. Berlin & Heidelberg : Springer-Verlag.

PURINES ET DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

CHRISTOPHE BERNARD (Institut des Neurosciences des Systèmes - INS, INSERM UMR 1106, Marseille)

Le développement du système nerveux central suit un certain nombre d'étapes contrôlées par un grand nombre de signaux extracellulaires. La différenciation en neurones ou cellules gliales, la migration des cellules vers leur zone cible, la croissance des neurites, l'établissement, la stabilisation et l'élimination des synapses, et la mort cellulaire par apoptose sont autant de processus sur lesquels agissent les agents de signalisation entre les cellules, les protéines de la matrice extracellulaire, etc.

Le rôle des neurotransmetteurs comme le GABA ou de neurotrophines comme le BDNF au cours du développement du cerveau a fait l'objet de nombreuses études. De façon curieuse, un système de signalisation intercellulaire majeur a reçu assez peu d'attention jusqu'à présent : celui des nucléotides. Les nucléotides sont des molécules qui composent les acides nucléiques (ADN, ARN), et sous forme nucléoside triphosphate, ils interviennent dans le métabolisme (ATP, GTP etc.). L'adénosine triphosphate (ATP) est une coenzyme au cœur de la production d'énergie dans toutes les cellules. L'ATP est apparu très tôt au cours de l'évolution, dès les organismes unicellulaires. Lorsqu'il s'est agi d'échanger des informations entre cellules, il n'est pas étonnant que l'ATP ait été utilisé. Autant faire avec ce qui était disponible !

On sait que l'ATP peut être libéré par les cellules de nombreuses façons (figure 1). L'ATP peut être transformé par une suite de réactions enzymatiques en ADP, AMP et adénosine

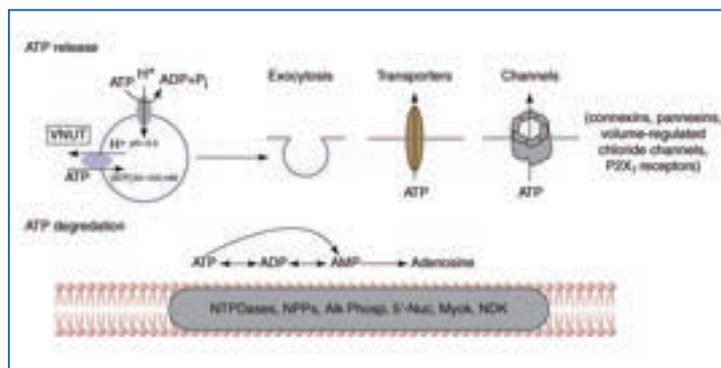


Figure 1 - L'ATP peut être libéré dans l'espace extracellulaire par exocytose, des transporteurs et par l'ouverture de canaux comme les héli-canaux. Il existe une collection d'enzymes membranaires qui permettent de fabriquer de l'ATP, ADP, AMP et en bout de chaîne, de l'adénosine. D'après l'article d'Abbraccio M.P., et al (1), avec l'aimable autorisation d'Elsevier.

(catabolisme) dans le milieu extracellulaire (figure 1).

Les nucléotides, ATP, ADP, UTP, UDP et l'adénosine peuvent activer une pléthore de récepteurs (figure 2). L'ATP peut activer des récepteurs ionotropiques de type P2X homomériques ou hétéromériques (7 formes). Les huit sous-types de récepteurs métabotropiques P2Y peuvent être activés par l'ATP, l'ADP, l'UTP et l'UDP. L'adénosine peut activer les récepteurs métabotropiques de type P1 : A1, A2A, A2B et A3. La réponse intracellulaire dépend du type de récepteur métabotropique.

Les familles de récepteurs P1 et P2, ainsi que les endonucléotidases sont exprimées très tôt au cours du développement (2). Le patron d'expression, qui peut être transitoire, dépend du stade de développement et de la région du cerveau, ce qui indique que le ce système de signalisation joue un rôle fonctionnel très important au cours du développement du système nerveux central. Parmi toutes les fonctions possibles, trois sont particulièrement illustratives.

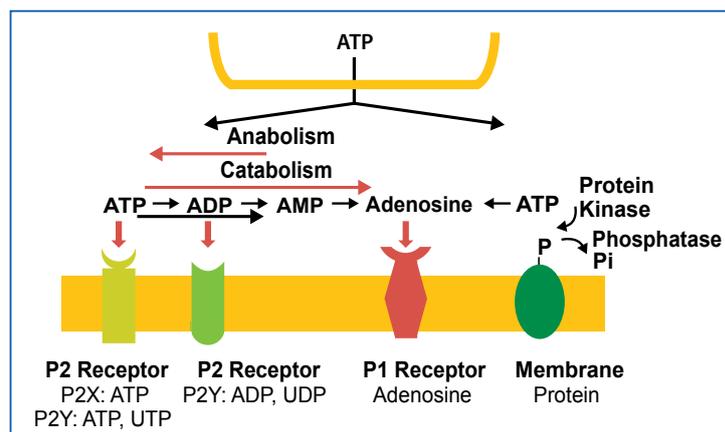


Figure 2 - Différentes voies de signalisation intercellulaire à partir de la libération de l'ATP. L'ATP peut être libéré via la fusion des vésicules synaptiques ou via les cellules gliales. La voie catabolique permet la métabolisation de l'ATP par des enzymes membranaires spécifiques (endonucléotidases) en ADP, AMP et adénosine. L'ATP, l'ADP et l'adénosine peuvent activer des récepteurs spécifiques (P2 et P1). Certaines enzymes peuvent dégrader directement l'ATP en AMP. La voie anabolique (inverse) catalyse la formation d'ATP. L'ATP peut aussi être généré via la déphosphorylation de protéines membranaires. D'après Zimmermann H. (2) avec l'aimable autorisation de Springer Science et Business Media.

Lors du développement embryonnaire, les cellules passent par des phases de prolifération, de différenciation, de migration et d'apoptose.

Tous ces processus sont influencés par certains récepteurs P2X et P2Y (figure 3). Les récepteurs P1 peuvent aussi favoriser (A_1), via l'activation de la voie MEK/ERK et Akt ou inhiber (A_{2A}) la prolifération des cellules progénitrices.

Dès les étapes précoces du développement, le système purinergique joue donc un rôle clé. Il est intéressant de noter que certaines voies de signalisation activées par les purines sont similaires à celles activées par les facteurs de croissance comme EGF.

Le rôle des purines dans la migration neuronale

Le cortex a une structure en couches. La formation de ces couches est régulée au cours du développement et dépend d'une migration appropriée des neurones vers leurs régions cibles. Un mécanisme clé est la migration des cellules le long de la glie radiaire qui sert de guide aux neurones néoformés à partir de la zone proliférative (figure 4). La signalisation purinergique contrôle une grande partie des processus impliqués dans la mise en place des réseaux, comme la

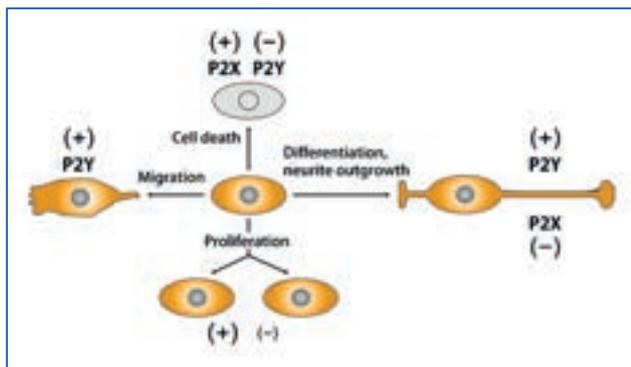


Figure 3 - Différentes voies de signalisation intercellulaire : activation (+) ou inhibition (-) des processus de prolifération, de différenciation, de migration et d'apoptose par les récepteurs P2X et P2Y. D'après Zimmermann H. (3), avec l'aimable autorisation d'Elsevier.

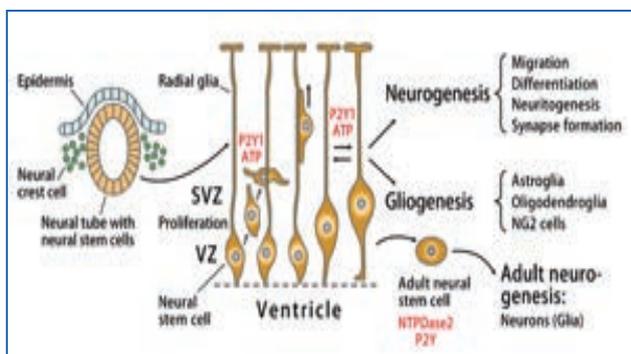


Figure 4 - La signalisation purinergique joue un rôle important dans la migration des cellules progénitrices de la zone ventriculaire (VZ) vers la zone sous-ventriculaire (SVZ) et dans la prolifération dans la zone sous-ventriculaire (SVZ), dans la neurogenèse et dans la gliogenèse. D'après Zimmermann H. (3), avec l'aimable autorisation d'Elsevier.

prolifération des cellules dans la zone ventriculaire (P2Y1), la formation de la zone sous-ventriculaire (P2Y1) et la migration le long de la glie radiaire (figure 4). Les précurseurs neuro-naux permettraient la libération d'ATP via leurs héli-canaux. La croissance neuritique dépend aussi de l'activation des récepteurs de type 1 et 2 (3). Toutefois, comme il existe un grand nombre de récepteurs purinergiques, les effets peuvent être une activation ou une inhibition. Les récepteurs purinergiques contrôlent également les étapes plus tardives du développement qui impliquent la mise en place des connexions entre cellules.

Ces considérations générales montrent que la signalisation purinergique est au cœur de nombreux processus développementaux. Interférer avec de tels systèmes au cours du développement pourrait avoir des conséquences délétères. Ce qui nous mène au troisième exemple.

Le rôle des purines dans l'organisation des réseaux neuronaux

Le rôle des récepteurs à l'adénosine A_1 et A_{2A} commence à être relativement bien connu chez l'adulte, en particulier dans les processus de plasticité synaptique (4). L'action de ces récepteurs peut être modulée par des substances naturelles. Ainsi la caféine, que l'on retrouve dans de nombreux produits alimentaires (café, thé, boissons énergétiques, colas, chocolat) est un antagoniste des récepteurs à l'adénosine A_1 et A_{2A} . Des travaux suggèrent que l'action antagoniste de la caféine sur le récepteur A_{2A} peut avoir des effets bénéfiques lors du vieillissement ou dans certaines pathologies comme la maladie d'Alzheimer (5). Mais à des stades précoces du développement, la situation est différente. Nous avons montré que certains neurones GABAergiques qui migrent de l'éminence ganglionnaire vers les structures corticales, portent le récepteur A_{2A} , et que ce récepteur contrôle leur vitesse de déplacement (6). En traitant des souris gestantes avec une faible dose de caféine (l'équivalent chez l'Homme de 2-3 expressos par jour), nous avons montré que ces interneurons s'insèrent dans leurs régions cibles avec un retard de 2-3 jours. Les conséquences sont importantes avec une augmentation de la sensibilité aux crises d'épilepsie chez les souriceaux et des déficits de mémoire spatiale une fois l'âge adulte atteint (6).

Cet exemple montre qu'interférer avec le système purinergique au cours du développement peut avoir de graves conséquences au niveau fonctionnel, à la fois à court- et long-terme.

Compte tenu du caractère ubiquitaire de ce système de signalisation et du nombre considérable de types de récepteurs, nous ne sommes qu'au début de l'identification de ces différentes fonctions. Il est étrange que si peu de laboratoires s'y intéressent alors que le champ de recherche apparaît très ouvert et attractif.

christophe.bernard@univ-amu.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Abbracchio, M.P., Burnstock, G., Verkhratsky, A. & Zimmermann, H. Purinergic signalling in the nervous system: an overview. *Trends Neurosci* 32, 19-29 (2009).

- (2) Zimmermann, H. Nucleotide signaling in nervous system development. *Pflügers Archiv : European journal of physiology* 452, 573-588 (2006).
- (3) Zimmermann, H. Purinergic signaling in neural development. *Seminars in cell & developmental biology* 22, 194-204 (2011).
- (4) Cunha, R.A. Different cellular sources and different roles of adenosine: A1 receptor-mediated inhibition through astrocytic-driven volume transmission and synapse-restricted A2A receptor-mediated facilitation of plasticity. *Neurochem.Int.* 52, 65-72 (2008).
- (5) Gomes, C.V., Kaster, M.P., Tome, A.R., Agostinho, P.M. & Cunha, R.A. Adenosine receptors and brain diseases: neuroprotection and neurodegeneration. *Biochim.Biophys.Acta* 1808, 1380-1399 (2011).
- (6) Silva, C.G., et al. Adenosine receptor antagonists including caffeine alter fetal brain development in mice. *Sci Transl Med* 5, 197ra104 (2013).



PURINES ET MODULATION SYNAPTIQUE

ERIC BOUÉ-GRABOT (IMN, CNRS UMR 5293, Université de Bordeaux) et NELSON REBOLA (IINS, CNRS UMR 5297, Université de Bordeaux)

Proposé dans les années 70 par G. Burnstock, le concept de transmission purinergique a mis longtemps à s'établir, principalement dû au fait que l'ATP étant la source d'énergie intracellulaire de toutes les cellules de l'organisme, il était contre-intuitif qu'une molécule ubiquitaire puisse servir de neurotransmetteur spécifique (1). Il est maintenant largement admis que l'ATP extracellulaire et ses produits de dégradation, l'ADP et l'adénosine, obtenus par l'action d'ectonucléotidases membranaires, sont des neuromodulateurs qui vont se fixer sur une pléthore de récepteurs ionotropiques (P2X) et métabotropiques (P1 et P2Y) exprimés différemment à la surface des neurones dans le système nerveux central.

Contrôle présynaptique purinergique

Lors de sa libération extracellulaire par les neurones, les cellules gliales ou microgliales, les purines modulent efficacement la transmission synaptique en agissant sur les récepteurs purinergiques situés tant au niveau présynaptique qu'au niveau postsynaptique. Les actions présynaptiques sont fortement liées au type de purine libérée et des récepteurs qu'elles activent. Les récepteurs de l'adénosine (P1) aussi bien que les récepteurs de l'ATP (P2) peuvent être présents

dans les terminaisons nerveuses où leur activation entraîne une modification de la libération vésiculaire.

L'action la plus évidente de l'adénosine dans les circuits neuronaux est la diminution de la transmission synaptique par une inhibition présynaptique de la libération de neurotransmetteurs. Cette inhibition se produit *via* l'activation de récepteurs présynaptiques A₁ de l'adénosine, qui sont notamment enrichis au niveau des synapses excitatrices (2). Le mécanisme par lequel les récepteurs A₁ inhibent la transmission synaptique est lié à l'inhibition des canaux calciques dépendants du voltage de type N, ce qui réduit efficacement l'entrée présynaptique du calcium induite par le potentiel d'action (2).

Au-delà de la forte inhibition induite par l'activation du récepteur A₁, l'adénosine peut également augmenter la transmission synaptique par l'activation du récepteur A_{2A}. Les récepteurs A_{2A} sont particulièrement abondants dans le striatum mais ont une distribution beaucoup plus restreinte dans le SNC que les récepteurs A₁ qui sont ubiquitaires. Néanmoins, des études récentes ont montré que, nonobstant leur faible niveau d'expression, les récepteurs A_{2A} ont une distribution plus généralisée dans le cerveau et que leur activation entraîne une augmentation de la probabilité de libération des neurotransmetteurs dans le cortex, l'hippocampe et le striatum (3,4). Comme tous les membres de la famille des récepteurs P1, les récepteurs A_{2A} sont des récepteurs métabotropiques, mais contrairement aux récepteurs A₁ qui sont couplés à des protéines Gi/o, les récepteurs A_{2A} sont

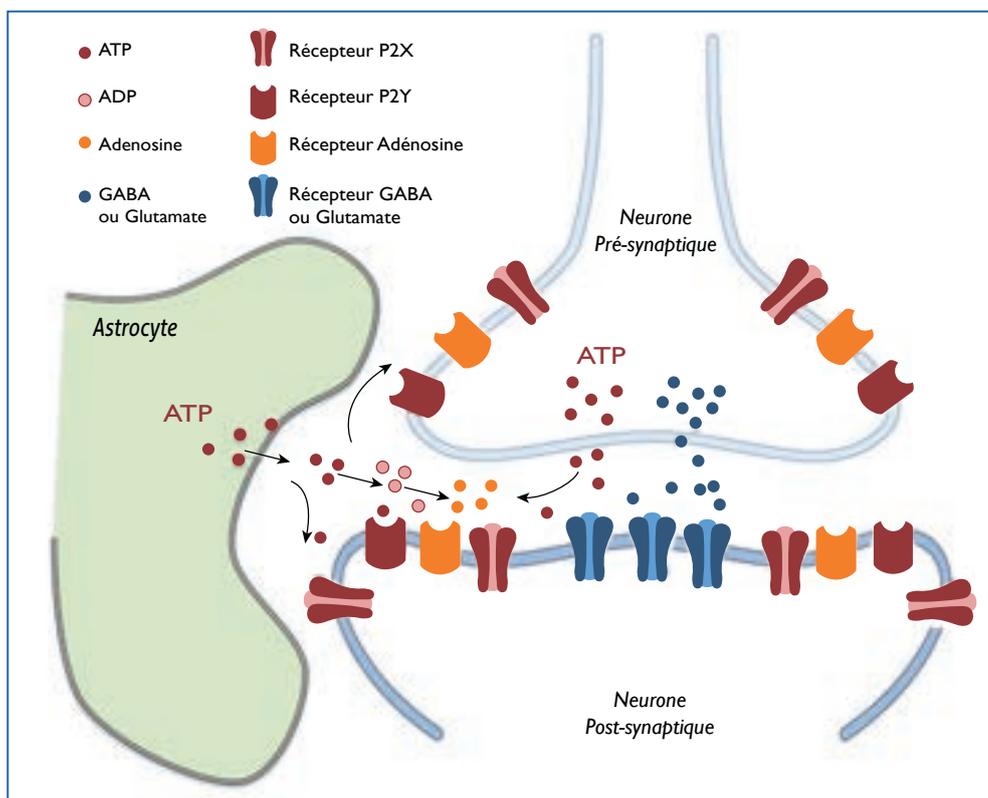


Figure - Résumé de la localisation des différents récepteurs purinergiques au niveau des synapses.

couplés à des protéines Gs, induisant ainsi une augmentation des taux d'AMPc. Le mécanisme par lequel les récepteurs A_{2A} augmentent la libération synaptique semble dépendant de l'activation de la protéine kinase A ; néanmoins, dans certaines études, la participation de la protéine kinase C a également été rapportée (2).

À la différence de l'adénosine, qui agit exclusivement par l'activation de récepteurs métabotropiques, les nucléotides peuvent activer à la fois des récepteurs ionotropiques (P2X) et des récepteurs métabotropiques (P2Y). Les récepteurs P2X présynaptiques, par leur perméabilité calcique importante et/ou par une dépolarisation de la membrane présynaptique, modulent la libération de neurotransmetteurs dans de nombreuses synapses, induisant ainsi une augmentation de la probabilité de libération de neurotransmetteurs (5). Les différents sous-types de récepteurs P2X sont tous présents dans le cerveau, mais il semble que les récepteurs contenant les sous-types P2X2 et P2X3 soient à l'origine de la plupart des effets présynaptiques signalés jusqu'à présent (5,6). Bien que les réponses P2X présynaptiques aient été décrites dans de nombreuses synapses du cerveau, la fonction physiologique précise de cette modulation présynaptique reste à établir. Les récepteurs P2Y sont également présents au niveau présynaptique. Contrairement aux récepteurs P2X, l'activation de récepteurs P2Y par les nucléotides induit principalement une diminution de la libération vésiculaire. La diminution de la probabilité de libération induite par l'activation de récepteurs P2Y résulte d'une inhibition des canaux calciques dépendants du voltage par des protéines $G_{q/11}$ ou G_{12} . La plupart des évidences fonctionnelles indiquant un contrôle de la transmission synaptique par des récepteurs présynaptiques P2X et P2Y proviennent de travaux où différents sous-types de ces deux familles de récepteurs ont été activés par des agonistes exogènes plus ou moins sélectifs. Les mécanismes endogènes par lesquels les récepteurs P2 sont engagés pour moduler la libération vésiculaire sont loin d'être entièrement compris.

Transmission synaptique purinergique

La première observation de courants synaptiques excitateurs rapides médiés par l'ATP fut réalisée dans l'habénula médiane (1). Depuis, des courants synaptiques portés par les récepteurs P2X postsynaptiques ont été également rapportés dans plusieurs régions du système nerveux central comme le locus coeruleus, l'hippocampe, le cortex, l'hypothalamus et la moelle épinière (5). Toutefois, dans tous les cas, ces courants synaptiques médiés par l'ATP sont rares, de faible amplitude (10-15 % de celle des courants glutamatergiques) et nécessitent généralement de fortes stimulations électriques, indiquant que la transmission synaptique purinergique rapide est une composante minoritaire de la transmission synaptique. Contrairement au système nerveux périphérique, il n'y a d'ailleurs à ce jour aucun exemple dans le système nerveux central de libération endogène d'ATP capable de déclencher des potentiels d'action suggérant que

la signalisation purinergique dans le système nerveux central a une action essentiellement modulatrice de la transmission synaptique médiée par d'autres neurotransmetteurs.

Il a d'ailleurs été établi que l'ATP est un cotransmetteur libéré avec les neurotransmetteurs excitateurs tels que l'acétylcholine, la noradrénaline ou le glutamate. De façon inattendue, le GABA est aussi co-libéré avec l'ATP par certains neurones de la moelle épinière et de l'hypothalamus latéral où ils activent respectivement des récepteurs-canaux $GABA_A$ inhibiteurs et P2X excitateurs (7). La localisation des récepteurs P2X à la membrane est également un argument en faveur d'une action neuromodulatrice. En effet, les récepteurs P2X postsynaptiques, principalement P2X2, P2X4 et P2X6 sont rarement présents à la synapse et sont situés dans les compartiments péri/extrasynaptiques et dendritiques (5).

Neuromodulation purinergique

Les récepteurs P2X interagissent fonctionnellement avec de nombreux autres récepteurs à des neurotransmetteurs et en particulier avec différents membres de la superfamille des récepteurs nicotiniques comprenant les récepteurs nicotiniques, de la sérotonine (5-HT₃) et du GABA ($GABA_A$). Dans tous les cas, la co-activation des deux types de récepteurs induit une inhibition croisée qui se traduit par des réponses inférieures à la somme des réponses individuelles de chaque agoniste. Le couplage fonctionnel repose sur une interaction physique entre les deux types de récepteurs qui forment un complexe. Récemment, il a été montré que l'interaction physique entre les récepteurs P2X4 et $GABA_A$ postsynaptiques déprime les courants postsynaptiques inhibiteurs dans l'hypothalamus et augmente l'excitabilité cellulaire (8). Au contraire, l'activation de récepteurs P2Y postsynaptiques provoque *via* une élévation du calcium intracellulaire, une augmentation durable de la transmission GABAergique dans les cellules de Purkinje du cervelet (9). Les récepteurs P2X sont également capables de moduler les phénomènes de plasticité synaptique à long terme des neurones pyramidaux CA1 dans l'hippocampe. Les effets sont parfois opposés et pourraient impliquer des récepteurs P2X et/ou P2Y. En effet, beaucoup d'études basées sur l'utilisation d'outils pharmacologiques peu spécifiques ne permettent pas toujours d'identifier les sous-types de récepteurs P2 impliqués. Dans certains cas, l'entrée de calcium via les récepteurs P2X inhiberait la potentialisation à long terme (PLT) dépendante de l'activation des récepteurs NMDA alors que d'autres travaux suggèrent que les récepteurs P2X potentialiseraient la PLT en agissant sur le nombre de récepteurs NMDA à la synapse (5). L'activation des récepteurs P2X extrasynaptiques par la libération gliale d'ATP constitue très certainement le meilleur exemple de modulation purinergique de l'activité synaptique. Dans l'hypothalamus, le glutamate et la noradrénaline provoquent la libération d'ATP par les astrocytes. Ainsi libéré, l'ATP active les récepteurs P2X7 extrasynaptiques qui provoquent *via* un mécanisme dépendant du calcium et de la protéine kinase

PI3K, une augmentation lente et durable de la transmission glutamatergique, très certainement due à une insertion de récepteurs AMPA à la synapse (5). Dernièrement, il a été montré que les récepteurs postsynaptiques P2X2 des neurones de l'hippocampe activés par l'ATP libéré dans l'espace extracellulaire par les cellules gliales, déclenchent l'internalisation des récepteurs AMPA synaptiques *via* un mécanisme dépendant du calcium et de la protéine kinase CamK2. Il en résulte une diminution du nombre de récepteurs AMPA à la synapse et une dépression durable de l'activité synaptique dans l'hippocampe (10). Ainsi, la libération gliale d'ATP peut déclencher des phénomènes de plasticité synaptique dont la direction (dépression ou potentialisation) dépend du type de récepteurs P2X exprimés.

Les récepteurs A_{2A} de l'adénosine, très présents au niveau présynaptique dans le système nerveux central et en particulier dans le striatum, peuvent être également exprimés au niveau postsynaptique. Dans l'hippocampe, à la synapse des fibres moussues, les récepteurs A_{2A} sont postsynaptiques et leur activation potentialise à long terme les courants NMDA postsynaptiques. Ainsi, l'adénosine issue du catabolisme de l'ATP libéré avec le glutamate au niveau présynaptique lors de stimulations à haute fréquence, va favoriser une nouvelle forme de plasticité qui nécessite la coactivation des récepteurs A_{2A} , NMDA ainsi que celle des récepteurs métabotropiques du glutamate mGluR5 (11).

Ainsi, la signalisation purinergique exerce de nombreuses fonctions neuromodulatrices en particulier en établissant le lien entre la communication gliale et les circuits neuronaux dont toute l'étendue et les rôles physiologiques et/ou pathologiques restent à découvrir.

eric.boue-grabot@u-bordeaux.fr
rebola@gmail.com

RÉFÉRENCES

- (1) Burnstock, G. Trends Pharmacol Sci 27, 166-176, (2006).
- (2) Fredholm, B. B., Chen, J. F., Cunha, R. A., Svenningsson, P. & Vaugeois, J. M. Int Rev Neurobiol 63, 191-270, (2005).
- (3) Bannon, N. M., Zhang, P., Ilin, V., Chistiakova, M. & Volgushev, M. Neuroscience 260, 171-184, (2014).
- (4) Panatier A, Vallée J, Haber M, Murai KK, Lacaille JC, Robitaille R. (2011) Cell 146, 785-798.
- (5) Khakh, B. S. & North, R. A. Neuron 76, 51-69, (2012).
- (6) Rodrigues, R. J., Almeida, T., Richardson, P. J., Oliveira, C. R. & Cunha, R. A. J Neurosci 25, 6286-6295, (2005).
- (7) Jo, Y. H. & Schlichter, R. Nat Neurosci 2, 241-245, (1999).
- (8) Jo YH, Donier E, Martinez A, Garret M, Toulmé E, Boué-Grabot E. (2011) J Biol Chem. 286, 19993-20004.
- (9) Saitow, F., Murakoshi, T., Suzuki, H. & Konishi, S. J Neurosci 25, 2108-2116, (2005).
- (10) Pougnet JT, Toulme E, Martinez A, Choquet D, Hossy E, Boué-Grabot E. (2014) Neuron. 83, 417-430.
- (11) Rebola, N., Lujan, R., Cunha, R. A. & Mulle, C. Neuron 57, 121-134, (2008).

RÔLE DES PURINES DANS LA COMMUNICATION ENTRE LES NEURONES ET LES CELLULES GLIALES

ELENA AVIGNONE (Institut Interdisciplinaire des Neurosciences, Université de Bordeaux), AUDE PANATIER (CNRS, Neurocentre Magendie, Inserm U862, Université de Bordeaux)

Les cellules gliales sont capables de détecter et de libérer de l'ATP. Dans le cerveau, il existe deux grandes classes de cellules gliales : les cellules macrogliales et les cellules microgliales. Le groupe des cellules macrogliales est constitué 1) des astrocytes, idéalement situés entre les vaisseaux et les synapses, 2) des oligodendrocytes, formant la gaine de myéline le long des axones et 3) des cellules gliales de type NG2, cellules précurseurs des oligodendrocytes. La deuxième classe est composée des cellules microgliales, aussi connue sous le nom de cellules immunitaires du cerveau. Le système purinergique joue un rôle important dans les interactions entre les neurones et les cellules gliales. D'une part, toutes les classes de cellules gliales expriment des récepteurs purinergiques contrôlant des fonctions vitales. D'autre part, ces cellules libèrent également des purines, jouant un rôle important dans la signalisation entre les cellules gliales ainsi qu'entre les cellules gliales et les neurones (figure ci-après).

Selon les régions du cerveau, les astrocytes expriment les 4 types de récepteurs à l'adénosine (A_1 , A_{2A} , A_{2B} et A_3) ainsi que des récepteurs de type P2 (ionotropiques : P2X₁₋₇ et métabotropiques : P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₂). Les cellules microgliales expriment également des récepteurs à l'adénosine (A_1 , A_{2A} , A_{2B} , A_3), des récepteurs P2 ionotropiques (P2X₁, P2X₄, P2X₇) et P2 métabotropiques (P2Y₆, P2Y₁₂, P2Y₁₃, P2Y₁₄). Certains récepteurs peuvent être activés ensemble et avoir une action coopérative, alors que d'autres peuvent fonctionner indépendamment. Les oligodendrocytes expriment des récepteurs de type P2X7 et P2Y1. En plus de ces récepteurs, les cellules gliales de type NG2 expriment le récepteur A1 (1,2) (figure ci-après).

Astrocytes et transmission purinergique

Les astrocytes constituent une source importante d'adénosine dans le cerveau (voir figure). Ces cellules gliales, dites « spongiformes », sont constituées de nombreux prolongements à l'interface entre les vaisseaux et les synapses. Dans l'hippocampe et le cortex, il a été estimé qu'un astrocyte était en interaction étroite avec au minimum un vaisseau, *via* les pieds astrocytaires, et un peu plus de 100 000 synapses, *via* de fins prolongements, au sein de son propre territoire, non occupé par l'astrocyte voisin. Les purines libérées par les pieds astrocytaires en fonction des récepteurs qu'elles activent, ont un effet « vasoconstricteur » ou « vasodilatateur ».

Du côté de la synapse, les prolongements fins astrocytaires forment avec les deux éléments neuro-naux de la synapse, la synapse tripartite. Au cours de la transmission synaptique, l'astrocyte joue un rôle de régulateur fin en libérant l'ATP, considéré dans ce cas comme un gliotransmetteur.

Dans l'hippocampe, les purines d'origine astrocytaire exercent un effet soit tonique inhibiteur sur la transmission synaptique *via* l'activation du récepteur à l'adénosine de type A_1 , soit potentialisateur au niveau des synapses individuelles *via* l'activation du récepteur présynaptique de type A_{2A} .

De plus l'activation des récepteurs postsynaptiques de type A_1 , ou $P2X_2$, contrôle respectivement le recyclage des récepteurs NMDA, et AMPA. Les astrocytes sont aussi connus pour jouer un rôle clé dans la clairance des neurotransmetteurs, et notamment du glutamate. L'activation des récepteurs de type A_{2A} , cette fois-ci astrocytaires, régulerait l'efficacité de cette clairance. De ce fait, il n'est pas étonnant que les purines jouent un rôle clé dans de nombreux phénomènes de plasticités dans l'hippocampe, que ce soit à court terme ou à long-terme (3). Enfin, les astrocytes libèrent l'ATP selon une rythmicité jour-nuit. Au cours de la phase d'éveil, le niveau d'adénosine libérée par les astrocytes augmente graduellement dans le cerveau afin de promouvoir le sommeil. L'adénosine d'origine astrocytaire est essentielle pour le contrôle de l'homéostasie du sommeil (4).

L'ATP est une molécule de signalisation entre astrocytes mais aussi entre les astrocytes et les cellules microgliales (3,5).

Microglie et transmission purinergique

À la surface des cellules microgliales, le nombre et la distribution des récepteurs purinergiques varient en fonction des signaux environnementaux. Ils contribuent à définir le phénotype de la microglie. Leur expression change au cours du développement ainsi que dans conditions pathologiques, pendant lesquelles la microglie change de phénotype. Les récepteurs purinergiques sont impliqués dans de nombreuses fonctions comme la phagocytose, la libération des médiateurs et leur capacité unique à déplacer en permanence leurs prolongements ou leur corps cellulaire (6). Grâce à ces fonctions, la microglie est capable de modeler les circuits neuronaux et participe activement à l'homéostasie du système nerveux central.

Les cellules microgliales sont très dynamiques. En condition physiologique, leurs prolongements scannent en permanence le parenchyme cérébral. En condition pathologique, elles peuvent migrer à travers le CNS et, lors d'une lésion locale, créer avec leurs prolongements une barrière physique autour de la source du signal dangereux (7). L'activation des récepteurs neuronaux de type NMDA, entraînerait la libération d'ATP d'origine neuronale, qui activerait les récepteurs microgliaux $P2Y_{12}$ afin d'attirer les processus microgliaux. De manière plus générale, les récepteurs purinergiques impliqués dans l'attraction des prolongements et la migration des cellules microgliales sont les récepteurs $P2Y_{12}$, $P2X_4$ et A_3 . À l'inverse, les récepteurs A_2 sont impli-

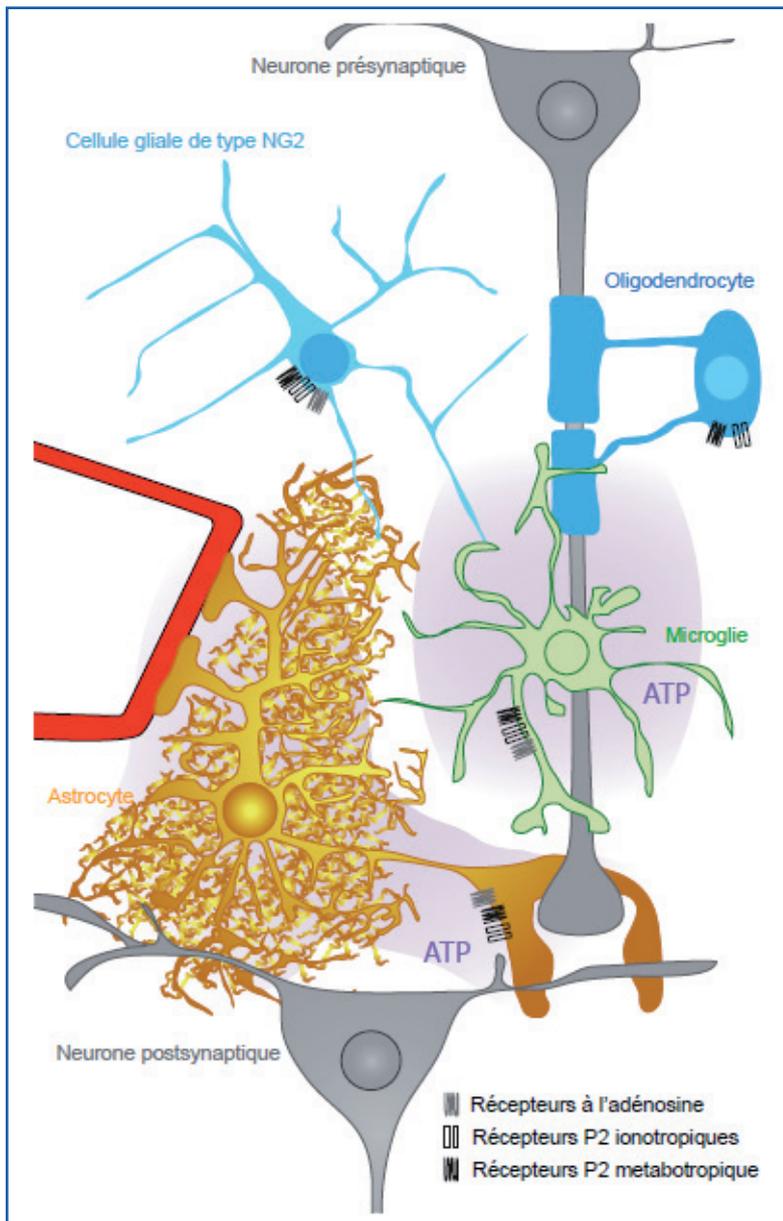


Figure - L'ATP, à l'interface entre les neurones et les cellules gliales. Les cellules gliales expriment des récepteurs purinergiques à leur surface. Pour simplifier le schéma, ils n'ont été représentés qu'une seule fois par type cellulaire. De plus, les astrocytes et parfois les cellules microgliales libèrent de l'ATP.

qués dans la rétraction des prolongements microgliaux. Les cellules microgliales sont aussi reconnues pour leur rôle dans la phagocytose. Au cours du développement, elles participent au remodelage du circuit neuronal en phagocytant les synapses en excès ainsi que les cellules apoptotiques qui libèrent de l'ATP et de l'UTP. Une fois l'UTP hydrolysé, l'UDP active le récepteur P2Y₆, conduisant à la phagocytose (voir aussi le texte « Purines et Alzheimer »). Tout comme les astrocytes, la microglie libère des facteurs qui ont la capacité de modifier l'activité neuronale. Une fois encore l'activation des récepteurs purinergiques joue un rôle fondamental dans ces fonctions. Le récepteur P2X₄ est impliqué dans la libération de BDNF par la microglie, un mécanisme jouant un rôle clé dans les douleurs neuropathiques (8). La libération de TNF-alpha et d'IL-1-beta est, quant à elle, sous le contrôle des récepteurs microgliaux de type P2X₇, A₁ et A₃ (9). Pour finir, suite à l'activation des récepteurs à la chimiokine fractalkine ou des récepteurs du système immunitaire inné de type Toll like (TLR4), la microglie libère de l'ATP afin d'influencer l'activité neuronale, en agissant directement sur les neurones, ou indirectement par l'intermédiaire des astrocytes.

Oligodendrocytes et système purinergique

Concernant les oligodendrocytes, l'ATP stimule la production de myéline. L'ATP libéré par les astrocytes activerait les récepteurs P2X₇ afin de maintenir la présence de myéline. L'activation de ces mêmes récepteurs et des récepteurs P2Y₁ régule également la migration, la prolifération et la différenciation des cellules précurseur des oligodendrocytes, les cellules gliales NG2.

En conclusion, le système purinergique est un modulateur majeur, permettant aux cellules gliales de communiquer entre elles et avec les neurones. En activant les cellules gliales mais aussi en étant libéré par ces mêmes cellules, l'ATP est un transmetteur clé dans le fonctionnement du cerveau.

elena.avignone@u-bordeaux.fr
laude.panatier@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Verkhratsky A., Krishtal O.A., Burnstock G. (2009) Purinoceptors on neuroglia. *Mol. Neurobiol.* 39:190-208.
- (2) Butt A.M. (2011) ATP: a ubiquitous gliotransmitter integrating neuron-glia networks. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 22:205-213.
- (3) Parpura V., Heneka M.T., Montana V., Oliek S.H., Schousboe A., Haydon P.G., Stout R.F. Jr, Spray D.C., Reichenbach A., Pannicke T., Pekna M., Zorec R., Verkhratsky A. (2012) Glial cells in (patho)physiology. *J. Neurochem.* 121:4-27.
- (4) Blutstein T., Haydon P.G. (2013) The Importance of astrocyte-derived purines in the modulation of sleep. *Glia.* 61:129-139.
- (5) Pascual O., Ben Achour S., Rostaing P., Triller A., Bessis A. (2012) Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109E197-205.
- (6) Koizumi S., Ohsawa K., Inoue K., Kohsaka S. (2013) Purinergic receptors in microglia: functional modal shifts of microglia mediated by P2 and P1 receptors. *Glia.* 61:47-54.
- (7) Parkhurst C.N., Gan W.B. (2010) Microglia dynamics and function in the CNS. *Curr. Opin. Neurobiol.* 20:595-600.
- (8) Tsuda M., Masuda T., Tozaki-Saitoh H., Inoue K. (2013) P2X₄ receptors and neuropathic pain. *Front Cell Neurosci.* 7:191.
- (9) Domercq M., Vázquez-Villoldo N., Matute C. (2013) Neurotransmitter signaling in the pathophysiology of microglia. *Front. Cell Neurosci.* 7:49.

MOTIVATION ET ADDICTION

ASTRID NEHLIG (INSERM U 1129, Epilepsies Infantiles et Plasticité Cérébrale, Hôpital Necker, Paris), MICKAEL NAASSILA (INSERM ERi 24, Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances (GRAP), Université de Picardie Jules Verne), MARCELLO SOLINAS (INSERM U-1084, Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques, Université de Poitiers)

Le système adénoenergique dans les processus motivationnels

Bien que les effets stimulants de la caféine, un antagoniste des récepteurs de l'adénosine, soient connus depuis des milliers d'années, c'est seulement ces dernières décennies que le rôle des récepteurs purinergiques de type P1 et P2 dans la motivation et l'addiction a été caractérisé. Cette communication se focalise sur le système adénoenergique et les récepteurs P1 pour lesquels un plus grand nombre de données est disponible.

Pour comprendre le rôle de l'adénosine dans la motivation, il faut tout d'abord comprendre comment l'adénosine est produite ainsi que son rôle physiologique dans la neurotransmission. En effet, l'adénosine est l'un des principaux métabolites de l'ATP et de l'AMPc, deux des molécules les plus importantes pour les échanges « énergétiques » dans nos cellules (1). Ainsi, la production d'adénosine augmente quand les neurones sont fortement stimulés. En activant les récepteurs membranaires, l'adénosine de l'espace extracellulaire aurait un rôle de prévention de la fatigue cellulaire, qui servirait de feedback négatif pour limiter une activation excessive des neurones. Il faut noter que l'adénosine a un rôle de neuromodulateur en se fixant sur ses récepteurs A₁ présynaptiques à haute affinité et diminue ainsi la libération de neurotransmetteurs (glutamate, GABA, acétylcholine, dopamine, etc, voir aussi la communication Boué-Grabot & Rebola) (1). Il existe aussi des récepteurs post-synaptiques de type A₁ et A_{2A} capables d'activer des cascades de signalisation intracellulaire qui s'opposent à la stimulation excessive des neurones. Le niveau basal d'adénosine dans le cerveau semble être suffisamment élevé pour activer les récepteurs A₁ et A_{2A} et agir comme inhibiteur « tonique » (1). Par conséquent, le rôle de l'adénosine peut être révélé par l'administration d'antagonistes qui lèvent ce frein inhibiteur.

Adénosine et récompense

Dans le processus de récompense, les interactions les plus importantes et les mieux caractérisées sont celles entre l'adénosine et la dopamine dans le striatum ventral et dorsal (2). En effet, ces deux neuromodulateurs sont en opposition et, étant donné que la dopamine est le neurotransmetteur de la récompense « par excellence », on s'attend à ce que l'adénosine ait plutôt un rôle anti-récompense. Les principaux récepteurs présents dans le cerveau, les récepteurs A₁ et A_{2A}, sont exprimés en grande quantité par

les neurones GABAergiques épineux de taille moyenne (2). Les récepteurs A_1 sont surtout localisés sur les neurones qui expriment également la dynorphine et les récepteurs de la dopamine de type D1 ; ces récepteurs font partie de la « voie directe » des ganglions de la base. Par ailleurs, les récepteurs A_{2A} sont surtout localisés sur les neurones qui expriment l'enképhaline et les récepteurs de la dopamine de type D2 et qui font partie de la « voie indirecte » des ganglions de la base (2). Dans les deux cas, les récepteurs de l'adénosine forment des hétérodimères avec les récepteurs de la dopamine avec des interactions très fortes, qui donnent aux récepteurs de l'adénosine la possibilité de changer la conformation tridimensionnelle des récepteurs de la dopamine et donc, de modifier leur fonctionnement. Quand les récepteurs de l'adénosine sont activés, ils inhibent fortement la transmission dopaminergique. À l'inverse, quand les récepteurs de l'adénosine sont bloqués par des antagonistes, tels que la caféine, la transmission dopaminergique est désinhibée et la récompense potentialisée (2). La transmission dopaminergique peut aussi être augmentée en levant le tonus inhibiteur présynaptique relayé par les récepteurs A_1 (2). Ainsi, les antagonistes A_1 (comme la caféine) sont capables d'augmenter les niveaux extra-cellulaires de dopamine (3). Une des premières démonstrations de l'existence d'interactions entre l'adénosine et le processus de récompense vient de l'observation d'une augmentation des concentrations d'adénosine dans le cerveau sous l'effet de plusieurs drogues. Par exemple, l'administration systémique d'amphétamine, mais pas de cocaïne, induit une augmentation des niveaux d'adénosine dans le noyau accumbens (4). D'autres études, utilisant des administrations locales, montrent que les niveaux d'adénosine sont augmentés dans le cerveau antérieur basal sous l'effet de l'alcool (5) et dans le cortex sous l'effet de la nicotine (6).

L'activation des récepteurs A_{2A} diminue les effets renforçant et aussi d'autres effets comportementaux des différentes drogues comme l'alcool, la nicotine et les psychostimulants. L'utilisation d'un agoniste ou l'inactivation de l'expression du gène codant le récepteur A_{2A} ont permis de démontrer que l'activation des récepteurs A_{2A} jouerait un rôle de frein, par exemple sur la consommation d'alcool (7). Un agoniste A_{2A} réduit aussi la consommation d'alcool des rats rendus « alcool-dépendants » (8). À l'inverse, ce sont des antagonistes A_{2A} qui se sont avérés intéressants pour réduire la consommation d'opiacés ou de cannabis. Au total, de nombreuses études suggèrent ainsi que cibler les récepteurs A_{2A} de l'adénosine constitue une perspective très intéressante pour contrer l'addiction.

Dépendance vis-à-vis de la caféine

La caféine, la substance psychoactive la plus consommée dans le monde, est un antagoniste des récepteurs adénosinergiques. Comme décrit ailleurs, la caféine a des effets neuroprotecteurs dans différentes pathologies (voir la contribution Delarasse et al.) mais peut aussi avoir des conséquences sur le développement embryonnaire (voir la contribution Bernard). Il est dès lors justifié de se demander si

sa consommation régulière n'est pas susceptible d'influer sur les processus de récompense et d'induire une dépendance. On parle de dépendance quand plusieurs des phénomènes suivants sont associés : un désir compulsif, une tolérance ou accoutumance, des signes de sevrage en cas d'arrêt de la prise de cette substance et une incapacité à gérer sa consommation (9).

Chez l'homme, une étude récente a montré qu'à la dose de 3 mg/kg de caféine, soit 2-3 tasses de café, le débit sanguin cérébral n'est pas activé dans le circuit de dépendance alors que les régions impliquées dans la vigilance, l'attention et l'anxiété sont activées (10). La tolérance aux effets cérébraux de la caféine est limitée, et n'est pas observée pour l'éveil, la vigilance ou le métabolisme énergétique cérébral (11). En revanche, à l'arrêt brutal de la consommation de caféine, des symptômes de sevrage peuvent apparaître chez 10 à 20 % des consommateurs réguliers : céphalées, sensation de fatigue, manque de concentration, anxiété, irritabilité. Ces symptômes débutent en général 12 à 24 h après l'arrêt de caféine, atteignant un pic entre 20 et 48 h (11). Ils ne se produisent pas si la consommation de caféine est réduite progressivement. La caféine exerce un effet renforçateur en raison de ses propriétés stimulantes. Cet effet représente le composant principal de l'ingestion de caféine et on le retrouve aussi bien chez les faibles que chez les gros consommateurs (11). La consommation de caféine est le plus souvent auto-limitée car les doses élevées ont des effets aversifs (12). En conclusion, la caféine possède une action psychoactive en modifiant certaines fonctions comme la perception, les sensations, l'humeur. Mais ces effets ne remplissent pas les critères attendus pour une drogue ou pour caractériser l'addiction.

nehliga@unistra.fr
mickael.naassila@inserm.fr
marcello.solinas@univ-poitiers.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Dunwiddie, T.V. and S.A. Masino, 2001. 24 : p. 31-55.
- (2) Ferre, S., et al., 2008. 13 : p. 2391-9.
- (3) Solinas, M., et al., *The Journal of neuroscience*, 2002. 22 (15) : p. 6321-4.
- (4) Cannazza, G., et al., *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2012. 71 : p. 183-6.
- (5) Sharma, R., et al., 2010. 34 (5) : p. 813-8.
- (6) Bennett, H.J., et al., 2003. 117 (1) : p. 119-27.
- (7) Naassila, M., et al., *The Journal of neuroscience* 2002. 22 (23) : p. 10487-93.
- (8) Houchi, H., et al., *Addiction biology*, 2013. 18 (5) : p. 812-25.
- (9) Nehlig, A., *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 1999. 23 (4) : p. 563-76.
- (10) Nehlig, A., *Journal of Alzheimer's disease* 2010. 20 Suppl 1 : p. S85-94.
- (11) Morelli, M. and N. Simola, *Handbook of experimental pharmacology*, 2011 (200) : p. 483-507.
- (12) Fredholm, B.B., et al., *Pharmacological reviews*, 1999. 51 (1) : p. 83-133.

LES PURINES ET LA MALADIE D'ALZHEIMER

CÉCILE DELARASSE (ICM, Paris), LAURIANE ULMANN (IGF, Montpellier), DAVID BLUM (Inserm U837, Lille)

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative initialement caractérisée par une atteinte de la mémoire épisodique. Si le diagnostic de probabilité de la MA repose sur différents critères cliniques, aidé par le dosage de biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien, voire l'imagerie cérébrale IRM ou métabolique, le diagnostic de certitude repose sur l'observation neuropathologique de plaques amyloïdes et de lésions neurofibrillaires. Les plaques amyloïdes sont constituées de peptides A β (β -amyloïde), issus de la protéolyse séquentielle du précurseur de la protéine amyloïde (APP) par des sécrétases β et γ . Les lésions neurofibrillaires sont constituées de protéines Tau hyperphosphorylées et agrégées. Les lésions cérébrales sont essentiellement observées au niveau cortical, avec une vulnérabilité du lobe temporal interne.

En sus de leur rôle dans la signalisation neurogliale, des données récentes suggèrent que l'adénosine et l'ATP joueraient un rôle dans la physiopathologie de la MA via une action sur les récepteurs adénosinergiques A_{2A} et les récepteurs à l'ATP P2x4 et P2x7 au niveau neuronal et glial.

Implication du système adénosinergique dans la MA

L'indication la plus saillante d'un rôle des récepteurs adénosinergiques dans la MA provient d'études épidémiologiques suggérant que la caféine, un antagoniste non-sélectif de ces récepteurs, exerce un impact bénéfique sur le déclin cognitif

et le risque de développer la MA [pour revue voir (1)]. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore bien connus mais il s'avère que la caféine et le blocage sélectif (pharmacologique ou génétique) des récepteurs adénosinergiques A_{2A}Rs protègent, *in vitro* et *in vivo*, des effets synaptotoxiques des peptides A β (1). La capacité de la caféine à réduire l'accumulation des peptides amyloïdes dans un modèle transgénique APPsw (1) et la récente démonstration, dans un modèle cellulaire, qu'une activation pharmacologique des récepteurs A_{2A}Rs favorise la formation des peptides A β 1-42, les plus toxiques (2), soulève la possibilité que la signalisation adénosinergique soit impliquée dans les mécanismes d'amyloïdogenèse, ce qui reste à démontrer formellement. En ce qui concerne la pathologie Tau, nos récents travaux indiquent que le blocage non-sélectif des récepteurs adénosinergiques par la caféine prévient le développement des altérations mnésiques et synaptiques dans un modèle de Tauopathie, en association avec une réduction de l'hyperphosphorylation de la protéine Tau (3), un effet mimé par l'invalidation ou le blocage spécifique des A_{2A}Rs (Laurent C, Burnouf S, Ferry B, Batalha VL, Coelho JE, Baqi Y, Mariciniak E, Parrot S, Van der Jeugd A, Faivre E, Flaten V, Ledent C, D'Hooge R, Sergeant N, Hamdane M, Humez S, Müller CE, Lopes LV, Buée L, Blum D. A2A adenosine receptor deletion is protective in a mouse model of Tauopathy. Mol Psychiatr sous presse). À l'instar de la caféine, le ciblage des A_{2A}Rs module donc les deux lésions associées à la MA et les déficits cognitifs associés. Ces observations ont un intérêt thérapeutique à moyen-terme puisque la caféine et les antagonistes des A_{2A}Rs sont des drogues bien tolérées par l'Homme et ayant déjà fait l'objet d'essais cliniques, notamment dans la maladie de Parkinson.

Les données obtenues jusqu'à présent, outre leur intérêt thérapeutique, suggèrent également que l'activité tonique des A_{2A}Rs favoriserait l'émergence des dysfonctions mnésiques et des lésions dans la MA. Cette hypothèse, qui reste

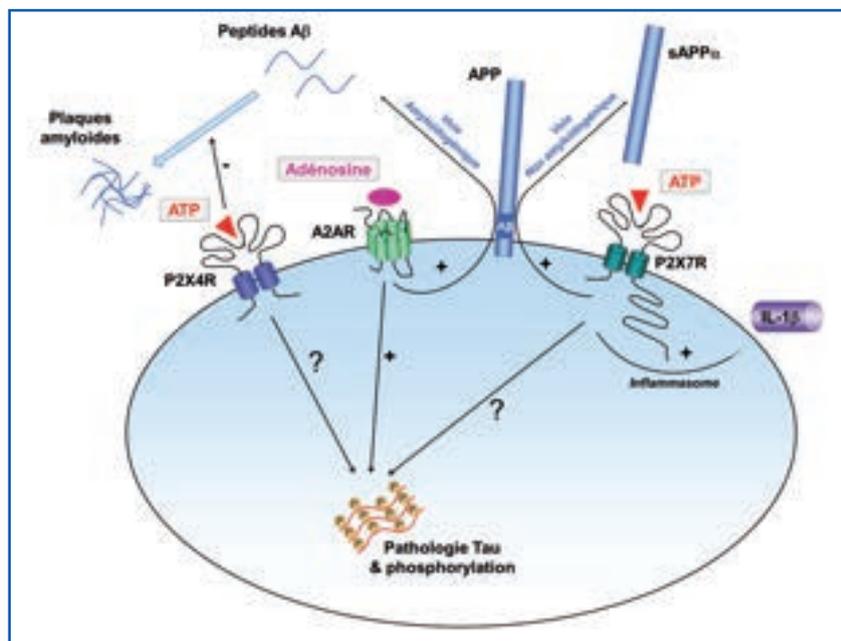


Figure - Rôles des récepteurs purinergiques dans la maladie d'Alzheimer

Les récepteurs purinergiques sont impliqués dans l'amyloïdogenèse et la pathologie Tau. P2X4R joue un rôle régulateur dans la formation des plaques amyloïdes. L'activation des A_{2A}Rs favorise la voie amyloïdogenèse et la production des peptides A β contrairement à l'activation de P2X7R qui induit la libération du fragment neuroprotecteur sAPP α par la voie non amyloïdogenèse. Quant à la protéine Tau, les A_{2A}Rs apparaissent capables de moduler son hyperphosphorylation; le rôle des récepteurs P2X4R et P2X7R reste encore inconnu à ce niveau.

à explorer, prend tout son sens si l'on se réfère aux observations démontrant une augmentation précoce de l'expression centrale de ces récepteurs chez les patients atteints de la MA {voir (1)} et les conséquences délétères, tout au moins au plan mnésique, de leur sur-expression (Blum & Lopes, non publié). Enfin, la question des mécanismes intimes se pose puisque les récepteurs adénoenergiques ne sont pas uniquement neuronaux mais également gliaux. Les effets de la modulation adénoenergique dans la MA pourraient donc être le fruit d'une (dé)régulation neuro-gliale complexe restant à définir précisément (voir la contribution d'Aude Panatier et Elena Avignone dans ce numéro).

L'ATP et sa signalisation dans la MA

Le système de signalisation lié aux effets de l'ATP semble également impliqué dans la MA, notamment via des régulations opérant au niveau des cellules microgliales. Ces dernières contrôlent le microenvironnement du système nerveux central à la recherche de signaux de danger pouvant être à l'origine de changements phénotypiques associés à différentes fonctions généralement bénéfiques : phagocytose de débris cellulaires, d'agrégats (peptides A β) ou la sécrétion de molécules trophiques, favorisant les processus de cicatrisation tissulaire. Cependant, dans les pathologies chroniques ou neurodégénératives, les microglies maintiennent un état inflammatoire chronique dont les effets deviennent délétères pour les neurones, aggravant ainsi la pathologie. Les récepteurs purinergiques à l'ATP jouent un rôle prépondérant dans la fonction des cellules microgliales. Les gènes codant ces récepteurs font partie des gènes les plus exprimés par la microglie et leur transcription est étroitement liée à l'état d'activation de la microglie. Certains d'entre eux voient leur expression s'éteindre (P2Y12R) dans la microglie activée, alors qu'elle est augmentée pour d'autres (P2Y6R, P2X7R) ou même induite *de novo* (P2X4R) (4).

Les P2X4R participent activement au développement de l'état pro-inflammatoire de la microglie. Dans différents modèles pathologiques (douleur neuropathique, état de mal épileptique), leur expression est induite dans la microglie activée (4, 6) et l'activation de ces récepteurs, fortement perméables au calcium, entraîne la libération de différentes molécules (BDNF, prostaglandines E2, cytokines pro-inflammatoires), qui favorisent le développement d'un état d'hyperexcitabilité chronique observée dans ces pathologies (4, 7). L'inhibition génétique des récepteurs P2X4 prévient l'hyperexcitabilité et la mort neuronale portées par l'activation microgliale. Des données préliminaires montrent que les P2X4R sont également impliqués dans la MA ; dans un modèle murin de la pathologie amyloïde, les plaques sont associées au recrutement et à une forte activation de microglie exprimant les P2X4R. De façon étonnante, ce modèle permet d'associer ces récepteurs à des fonctions nouvelles qui favoriseraient ici le versant protecteur de la microglie. En effet, l'inactivation du gène P2X4 dans les souris APP/PS1 a pour conséquence une augmentation du nombre de plaques amyloïdes et un amoindrissement des capacités mnésiques par rapport aux souris APP/PS1. Ces résultats démontrent que les P2X4R

régulent également des fonctions microgliales protectrices par des mécanismes qui restent à déterminer.

À l'instar des P2XR4, l'expression de P2X7R est augmentée dans la microglie et les astrocytes qui entourent les plaques séniles chez les patients atteints de la MA et dans des modèles animaux de la MA. P2X7R est un élément clé dans l'activation de l'inflammasome qui conduit à la libération de cytokines pro-inflammatoires contribuant aux processus pathologiques dans la MA tel que l'IL-1 β (8). De brèves stimulations de P2X7R induisent aussi la libération d'autres cytokines/chémokines pro-inflammatoires tel que le TNF α et le Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1/CC12) impliqués également dans les processus pathologiques dans la MA. Cependant, le rôle de P2X7R dans la libération de cytokines/chémokines induite par les peptides A β et les mécanismes mis en jeu restent encore mal définis. Par ailleurs, nous avons récemment démontré *in vitro* que l'activation de P2X7R active une sécrétase α qui clive l'APP au milieu de la séquence du peptide A β (9). Cette coupure non-amyloïdogénique de l'APP empêche la formation de peptides A β et produit un fragment soluble, sAPP α , qui possède des propriétés neurotrophiques et neuroprotectrices. Ce clivage dépend d'une métalloprotéase différente de celles déjà impliquées dans la libération de sAPP α : ADAM9, 10 et 17 (10). En définitive, les fonctions multiples de P2X7R vis-à-vis de la protéolyse de l'APP et de la libération de cytokines pro-inflammatoires, nous conduisent à faire l'hypothèse que la stimulation de P2X7R pourrait avoir un effet double dans la MA selon le stade de la maladie. P2X7R pourrait initialement détecter l'ATP comme un signal de danger et activer la voie non amyloïdogénique neuroprotectrice. À des stades plus avancés, la microglie serait sur-activée, ce qui conduirait à une réponse pro-inflammatoire excessive. Il est à noter qu'à ce jour, l'impact de la régulation des récepteurs P2X4 et 7 vis-à-vis des lésions neurofibrillaires n'a encore été exploré que ce soit chez l'homme ou dans des modèles murins de MA, alors que la microglie elle-même semble jouer un rôle non négligeable dans les phénomènes conduisant à l'hyperphosphorylation et à l'agrégation de Tau.

En conclusion, les données disponibles mettent en évidence un rôle potentiel de la signalisation purinergique dans les processus pathologiques, neuronaux et gliaux, impliqués dans la MA démontrant l'intérêt d'explorer plus avant l'interaction entre purines et maladie d'Alzheimer et d'établir sur des bases pré-cliniques un ciblage de ces voies à des fins thérapeutiques.

cecile.delarasse@upmc.fr
lauriane.ulmann@igf.cnrs.fr
david.blum@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Flaten, V., C. Laurent, et al., *Biochem Soc Trans*, 2014. 42 (2): 587-92.
- (2) Nagpure, B.V. and J.S. Bian, *PLoS One*, 2014. 9 (2): e88508.
- (3) Laurent, C., S. Eddarkaoui, et al., *Neurobiol Aging*, 2014. 35 (9): 2079-90.
- (4) Ulmann, L., J.P. Hatcher, et al., *J Neurosci*, 2008. 28 (44): 11263-8.
- (5) Avignone, E., L. Ulmann, et al., *J Neurosci*, 2008. 28 (37): 9133-44.
- (6) Ulmann, L., F. Levasseur, et al., *Glia*, 2013. 61 (8): 1306-19.
- (7) Ulmann, L., H. Hirbec, and F. Rassendren, *EMBO J*, 2010. 29 (14): 2290-300.
- (8) Di Virgilio, F., *Trends Pharmacol Sci*, 2007. 28 (9): 465-72.
- (9) Delarasse, C., R. Auger, et al., *J Biol Chem*, 2011. 286 (4): 2596-606.
- (10) Darmellah, A., A. Rayah, et al., *J Biol Chem*, 2012. 287(41): 34583-95.



Hellenic Society
of Neuroscience



Israel Society
for Neuroscience



Serbian
Neuroscience
Society

FENS Featured

Federation of
European
Neuroscience
Societies

*Nourishing Neuroscience
in the Cradle of Culture*

Regional Meeting 2015



Congress Secretariat:



E.T.S. Events & Travel Solutions S.A.
154 El. Venizelou Str
N. Smyrni, Athens, Greece, 171 22
Tel.: +30 210 98 80 032, Fax.: +30 210 98 81 303
E-mail: ets@events.gr, ets@otenet.gr
Website: www.events.gr

7-10 October 2015

Thessaloniki, Greece

www.ffrm2015.com

Nouveautés en Neurosciences

Le temps, un intérêt croissant en neurosciences

| PAR VALÉRIE DOYERE¹ ET ANNE-MARIE MOULY²

Cela va de soi, le *temps* (c'est-à-dire le temps qui passe, pas la météo...) est un élément crucial de notre vie. Mais une fois qu'on a dit ça, quand on cherche des exemples concrets, on se sent souvent démuné parce que c'est un concept trop vaste et donc, trop flou.



Introduction

En effet ce simple terme englobe des échelles de temps très différentes auxquelles correspondent des fonctions biologiques et des structures cérébrales différentes. En fait, si l'on met à part le temps circannuel qui se matérialise chez un très grand nombre d'espèces dans les fonctions saisonnières (ex. reproduction, hibernation, mue...) ou les comportements (ex. migrations...), on peut différencier trois catégories temporelles : 1) celle qui va des millisecondes à ≈ 2 secondes, impliquée dans le contrôle moteur, la parole et la musique ; 2) l'échelle de temps qui va de la seconde aux minutes, mise en jeu dans l'estimation consciente du temps passé et les processus de décision ; 3) le temps circadien qui contrôle notre appétit ou notre cycle de veille/sommeil. Il est clair que l'horloge circadienne est sous la dépendance du noyau supra-chiasmatic et des gènes *clock*. Même si le fonctionnement des autres échelles temporelles peut être modifié en fonction du temps circadien, il est en général admis qu'elles mettent en jeu d'autres structures cérébrales. L'*interval timing*, intraduisible par un seul mot en français, fait référence à l'ensemble des processus mis en jeu dans la gestion temporelle des secondes aux minutes, en incluant le chronométrage, la perception, l'estimation, le jugement temporel et l'extraction de la durée. C'est un processus qui présente une forme de plasticité : le temps s'apprend et s'utilise. Ce processus peut être implicite, automatique, non-intentionnel, inconscient. Un exemple typique est celui du feu rouge qui nous semble cassé parce qu'il est trop long, car sans le vouloir nous avons mémorisé la durée standard d'un feu de croisement, ou même celui de ce croisement-là,

où nous passons tous les jours. Mais le processus d'*interval timing* peut aussi être explicite, contrôlé, conscient, intentionnel. Pour continuer dans l'exemple du croisement de circulation, il s'agit du processus nous permettant de juger, en tant que piéton, si oui ou non il nous reste suffisamment de temps pour traverser la rue avant que le feu ne passe au vert pour les voitures. Un autre exemple est celui où l'on va revenir à la cuisine à temps, avant que le plat ne brûle ou que le lait sur le feu ne déborde de la casserole.

Comme nous allons le voir, bien que l'*interval timing* semble faire appel à des processus cognitifs complexes, il n'est ni purement humain, ni réservé à l'adulte. En effet, l'animal est non seulement capable d'adapter son comportement en fonction du moment auquel un événement est attendu (par exemple dans la recherche de nourriture), mais aussi de juger si une durée est plus longue ou plus courte qu'une durée standard. Quant à l'enfant, même si les capacités de jugement sur des durées s'améliorent avec l'âge pour ressembler à celles de l'adulte vers l'âge de 8 ans, le bébé de quelques mois est capable d'anticiper le moment d'apparition d'un jouet en orientant son regard au bon moment, montrant ainsi des capacités d'extraction temporelle implicite.

Montée en puissance de la recherche sur le temps au cours de la dernière décennie

Sans remonter jusqu'aux philosophes qui ont débattu depuis toujours sur le caractère inné et spécifiquement humain du sens du temps, l'étude objective de la perception temporelle a débuté en psychologie expérimentale chez l'Homme, approche qui prend sa source dans les expériences de Vierordt dans les années 1860 [pour revue, voir (1)]. Depuis Piaget et Fraisse, fin des années 50, l'étude du temps en psychologie expérimentale a connu un essor particulièrement fort. En parallèle, faisant suite à l'observation de Pavlov

¹ Neurobiologie des fonctions exécutives, Centre de Neurosciences Paris-Sud, CNRS-UMR 8195 - Univ. Paris Sud).

² Codage et Mémoire Olfactive, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028 - CNRS UMR 5292 - Univ. Lyon1



Nouveautés en neurosciences

montrant que son chien avait compris que le son de la cloche annonçait l'arrivée de la nourriture à un moment donné, les recherches sur l'estimation temporelle et l'extraction de la durée chez l'animal se sont particulièrement développées depuis la fin des années 60, notamment au travers de la démonstration de l'importance de la composante temporelle dans l'apprentissage et le contrôle des comportements temporellement organisés (2). Ces études du comportement animal ont ainsi montré que la plupart des espèces animales (ex. drosophile, poisson, pigeon, souris, rat) apprennent et utilisent le temps et la durée pour une adaptation optimale de leurs comportements.

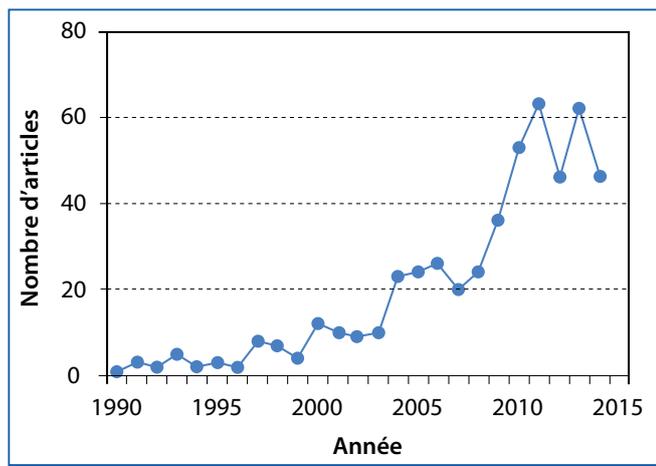


Figure 1 - Évolution du nombre d'articles dans la littérature sur la période 1990-2015, recherchant les bases neurobiologiques de la représentation du temps.

En revanche, concernant l'étude des bases neurobiologiques de la représentation du temps, l'essor a été un peu plus tardif. Cependant, le développement récent d'outils tels que l'imagerie fonctionnelle (IRMf), ou la magnéto-encéphalographie (MEG) chez l'Homme, mais aussi les études chez l'animal, permettent des investigations jamais égalées sur les mécanismes neuronaux sous-tendant l'interval timing. Une analyse des articles dans PubMed sur l'*interval timing* avec une approche neuronale montre une accélération particulièrement forte dans les cinq dernières années (figure 1), mettant en évidence que cette recherche est devenue récemment un domaine d'étude en neurosciences.

Comment le temps est-il représenté dans notre cerveau ?

Une des particularités du temps est qu'il n'a pas d'organe ou récepteur sensoriel dédié. La perception temporelle est-elle donc un sens comme un autre ? En fait, elle obéit aux lois de la perception sensorielle, en ce sens qu'elle suit la loi psychophysique de Weber de par sa propriété scalaire. Cette propriété énonce que la précision temporelle est proportionnelle à la durée à estimer. En d'autres termes, si le seuil de discrimination temporelle entre deux durées est d'une seconde pour une durée courte, il sera trois fois plus

grand (donc 3 sec) pour une durée trois fois plus longue. En pratique, il vous sera facile de discriminer des stimuli d'une et deux secondes, mais vous ne le pourrez pas pour des stimuli de trente et trente-et-une secondes, bien que la différence soit la même (1 sec). Cette propriété scalaire s'applique au jugement prospectif du temps, c'est-à-dire dans la majorité des situations expérimentales où l'on informe au préalable le sujet (par instruction chez l'Homme ou entraînement chez l'animal) qu'il va devoir juger de la durée des stimuli que l'on va lui présenter.

Mais comment le cerveau fait-il ? Depuis le modèle d'horloge interne de Treisman en 1963, et son élaboration en théorie scalaire du traitement de l'information [Scalar Expectancy Theory (3)], un certain nombre de modèles et théories ont vu le jour, dont certains réfutent l'idée même d'une horloge interne et donc défendent l'idée qu'il n'y a pas de circuits neuronaux dédiés au traitement de l'information temporelle. Cependant, les modèles les plus influents à l'heure actuelle sont ceux qui font appel à un réseau de structures cérébrales largement distribué, mettant en jeu les ganglions de la base et le cervelet, ainsi que des aires corticales telles que l'aire motrice supplémentaire, les cortex pariétaux et préfrontaux, mais aussi des aires corticales sensorielles (4). Plus récemment, des données suggèrent que d'autres structures cérébrales comme l'amygdale, structure cruciale dans l'émotion, pourraient aussi jouer un rôle. Enfin, des neuro-modulateurs tels que la dopamine, l'acétylcholine et la sérotonine, sont aussi de puissants acteurs en particulier dans les processus de distorsions temporelles, qui nous font croire que le temps passe plus vite ou moins vite quand on a peur ou qu'on s'ennuie.

Le temps est altéré dans de nombreuses pathologies

Vue la complexité des processus cognitifs engagés dans le traitement de l'information temporelle et les vastes réseaux neuronaux impliqués, il n'est pas étonnant de voir une altération des fonctions temporelles dans de nombreuses maladies, sans qu'il y ait pour autant une pathologie spécifique de la perception du temps. Par exemple, on sait que les patients atteints de dépression ont tendance à surestimer les durées. Les patients parkinsoniens présentent des déficits temporels qui concernent à la fois le traitement sensoriel du temps et la programmation de leurs mouvements dans le temps. Ces déficits sont vraisemblablement liés aux atteintes de deux facteurs clé de la représentation du temps dans la maladie de Parkinson, qui sont les ganglions de la base et la fonction dopaminergique. Un autre cas de pathologie associée à des altérations de la perception du temps est la schizophrénie. Par exemple, il a été montré que, chez les patients schizophrènes, les mécanismes élémentaires qui pourraient sous-tendre la sensation de continuité du temps sont perturbés (5). Cela pourrait avoir un rôle dans le développement des autres troubles cognitifs de ces patients et sur des symptômes comme le délire d'influence (qui conduit les patients à attribuer leurs actions ou leurs pensées à une force extérieure). Un cas particulier est celui des patients amnésiques (avec

lésions des systèmes hippocampiques) qui présentent une atteinte de la mémoire épisodique et de leur capacité de se projeter mentalement dans le passé et le futur (voir l'encadré « Le voyage dans le temps »). D'une façon générale, on considère ce contexte temporel différent de celui de l'*interval timing*. Cependant, des données récentes ré-ouvrent ce débat et offrent des perspectives intéressantes. En effet, les réseaux neuronaux atteints chez ces patients sont aussi mis en jeu dans le jugement rétrospectif du temps passé, lorsque le sujet doit faire appel à sa mémoire pour estimer la durée d'un événement passé (par ex. si on vous demande d'estimer la durée de l'accident de voiture auquel vous venez d'assister) et pourraient en outre interagir avec ceux impliqués lors du jugement prospectif du temps (*interval timing*). Les quelques exemples qui suivent montrent à quel point le temps est aussi un élément fondamental des processus mnésiques et partie intégrante du développement cognitif, et mettent en évidence l'apport de l'expérimentation animale dans le domaine du temps en neurosciences.

Le temps est au cœur des apprentissages associatifs

Dans un apprentissage associatif, un stimulus donné (ex. un son ou une odeur) prédit l'arrivée, à un temps fixe, d'une récompense (ex. une boulette de nourriture) ou d'une punition (ex. un léger choc électrique). On s'est très vite aperçu que les animaux apprennent non seulement le lien causal entre les deux types de *stimuli*, mais également leur lien temporel (voir les observations de Pavlov) et adaptent leur réponse comportementale en conséquence. Il semble que l'encodage du temps se fasse de façon très précoce lors de l'apprentissage. Ainsi, une étude récente a montré de façon indirecte que les rats étaient capables de mettre en mémoire la durée d'un intervalle de temps après seulement quelques essais d'entraînement (6). Cette étude est basée sur l'observation maintenant bien établie que lorsque l'on réactive une mémoire nouvellement formée, on peut la fragiliser lors d'une phase dite de reconsolidation. L'expérience se déroule en trois phases (figure 2) : 1) les rats apprennent

qu'un son prédit l'arrivée d'un léger choc électrique au bout de 30 sec 2) Le lendemain, le son est présenté à nouveau (donc la mémoire est réactivée) avec le choc électrique délivré soit à 30 sec comme la veille, soit à 10 sec (nouveau temps). Juste après cet essai de réactivation, un bloqueur de synthèse protéique (sensé empêcher les processus de reconsolidation) est injecté dans une structure indispensable à cet apprentissage : l'amygdale. 3) Le lendemain, on mesure la mémoire des animaux en leur présentant le son seul. Si les animaux présentent une réponse de peur en présence du son, cela signifie que leur mémoire est intacte. À l'inverse, s'ils ne montrent pas de réponse de peur, on peut en déduire que leur souvenir a été altéré. Les résultats de l'étude montrent que seuls les animaux qui ont eu un essai de réactivation dans lequel le choc était présenté à un nouveau temps (10 sec) présentent un déficit mnésique. Ces résultats ont deux implications importantes : d'une part ils confortent l'idée que l'étape de reconsolidation ne se produit pas pour chaque réactivation de notre mémoire, mais plutôt lorsqu'un événement nouveau est ajouté au souvenir (ici un nouveau temps d'arrivée du choc). D'autre part, ils montrent que les animaux ont bien encodé le temps dans leur apprentissage initial et qu'ils sont capables de détecter en un seul essai que l'intervalle de temps a changé, et que ce changement, à lui seul suffit à déclencher des processus de reconsolidation dans l'amygdale. Il semble donc bien que le temps soit au cœur des apprentissages et que les relations temporelles entre les stimuli sont encodées très précocement (en fait, un ou deux essais suffisent).

Le temps aux stades précoces du développement

Si le temps est un élément fondamental de l'apprentissage associatif, il est important de savoir à partir de quel âge, ou stade de développement, l'encodage du temps est opérationnel. Des recherches réalisées chez le bébé humain montrent que la perception du temps existe déjà chez les nouveau-nés et que des nourrissons de 4 mois sont capables de discriminer différentes durées et de réguler leurs

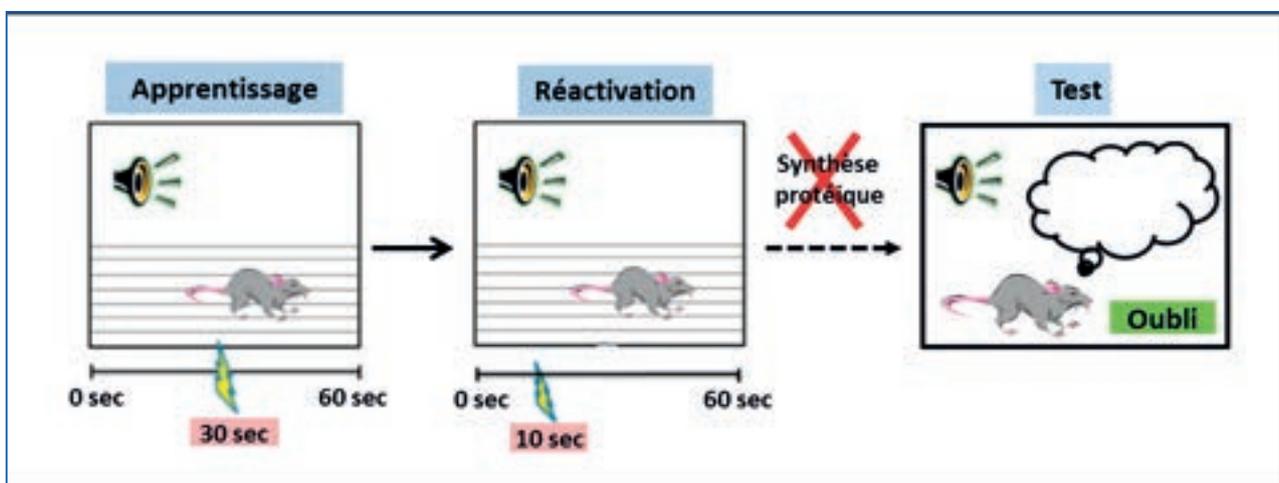


Figure 2 - Protocole utilisé pour étudier les effets d'un changement des relations temporelles entre deux stimuli sur la reconsolidation de la mémoire

Nouveautés en neurosciences

actions dans le temps (7). Toutefois, même si la sensibilité au temps est présente dès la petite enfance, la précision de la représentation temporelle continue de s'affiner au cours de l'enfance. Cela va de pair avec l'évolution de leurs capacités attentionnelles, mnésiques et décisionnelles qui pourraient également intervenir dans les tâches temporelles proposées aux enfants.

Chez l'animal, très peu d'études ont abordé la question de l'ontogenèse de la perception du temps. L'une des rares études disponibles (8) a utilisé un conditionnement dans lequel le raton doit appuyer sur un levier pour obtenir de la nourriture, en respectant une durée fixe entre deux appuis. Cette étude montre que des ratons proches du sevrage (âgés de 21 jours) sont tout à fait capables d'encoder la durée de l'intervalle utilisé et d'adapter leur comportement en conséquence. L'étude de la perception temporelle à des stades plus précoces de développement se heurte à deux problèmes principaux : d'une part, les ratons nouveau-nés sont très immatures d'un point de vue moteur, d'autre part, leur vision et leur audition ne sont pas fonctionnels avant l'âge de 12 jours, limitant ainsi les possibilités de tests réalisables. Pour pallier ces inconvénients, un travail récent a utilisé le conditionnement de peur à l'odeur chez de tout jeunes ratons (9). Dans cet apprentissage, une odeur prédit l'arrivée d'un léger choc électrique après un intervalle de durée fixe (30 sec). Après quelques associations de ce type, l'animal montre une réponse de peur à l'odeur. Ce conditionnement présente l'avantage d'être réalisable sur de très jeunes ratons (dès l'âge de 8 jours) car il ne requiert pas de réponse motrice complexe et leur odorat est déjà fonctionnel depuis leur naissance. Dans cette étude, la réponse de peur de ratons de deux semaines a été analysée de façon fine grâce au recueil simultané de la respiration et des vocalisations ultrasonores (figure 3) qui sont fortement modulées par l'état émotionnel de l'animal (10).

Cette analyse a mis en évidence une réponse de peur maximale au temps auquel le choc est attendu, ce qui indique que le raton a non seulement fait le lien associatif entre l'odeur et le choc, mais qu'il a aussi mémorisé en quelques essais

la durée de l'intervalle séparant ces deux événements. Les chercheurs ont ensuite mesuré l'activité du striatum (une des structures des ganglions de la base) à l'aide de la technique de marquage de glucose radioactif. Ils ont constaté que cette structure cérébrale restait inactive pendant l'apprentissage chez le raton, contrairement à ce qui se passe chez les rats adultes. Ce résultat, s'il n'est pas surprenant compte tenu du degré d'immaturation du striatum chez ces jeunes animaux, suggère toutefois qu'il existe des structures alternatives permettant une mise en place de la représentation du temps dès le stade précoce.

On l'a bien compris, le temps est omniprésent dans nos activités quotidiennes et constitue un élément essentiel de la plupart de nos fonctions cognitives, et ce dès le plus jeune âge. Grâce aux apports combinés de la psychologie expérimentale et des neurosciences, à la fois chez l'homme et chez l'animal, on commence à en comprendre les mécanismes neuronaux et à identifier certaines des structures impliquées. L'accroissement récent des études en neurosciences devrait permettre de continuer à lever le voile sur ce sens mystérieux qu'est la perception du temps qui passe.

valerie.doyere@u-psud.fr
annemarie.mouly@cnrs.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Block R.A., Zakay D. (2001) Psychological time at the millennium: Some past, present, future, and interdisciplinary issues. In M.P. Soulsby & J.T. Fraser (Eds.), *Time: Perspectives at the millennium (the study of time X)* (pp. 157-173). Westport, CT, Bergin & Garvey.
- (2) Brown B.L., Doyère V. (2014) A Renaissance in Timing ; Preamble to the Special Issue 'Subjective Duration'. *Timing & Time Perception*. 2(3), 291-303.
- (3) Gibbon J. (1977) Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychol.Rev.* 84, 279.
- (4) Harrington D.L., Meck W.H. (2013) Neural basis of the perception and estimation of time. *Annu Rev Neurosci.* 2013 Jul 8;36:313-36.
- (5) Giersch A., Lalanne L., van Assche M. (2013) On disturbed time continuity in schizophrenia: an elementary impairment in visual perception? *Front Psychol.* May 28;4:281.
- (6) Diaz-Mataix L., Ruiz Martinez R.C., Schafe G.E., LeDoux J.E., Doyère V. (2013) Detection of a temporal error triggers reconsolidation of amygdala-dependent memories. *Curr Biol.* 2013 Mar 18;23(6):467-72.
- (7) Provasi J, Rattat AC, Droit-Volet S. (2011) Temporal bisection in 4-month-old infants. *J Exp Psychol Anim Behav Process*, 37 (1):108-13.
- (8) Lejeune H., Jasselette P., Nagy J., Peree F. (1986) Fixed interval performance in weanling rats: a comparison with adult and senile subjects. *Physiol. Behav.* 38, 337-343.
- (9) Boulanger Bertolus J., Hegoburu C., Ahers J.L., Londen E., Rousselot J., Szyba K., Thévenet M., Sullivan-Wilson T.A., Doyère V., Sullivan R.M., Mouly A.M. (2014) Infant rats can learn time intervals before the maturation of the striatum: evidence from odor fear conditioning. *Front Behav Neurosci.* May 15;8:176.
- (10) Shionoya K., Hegoburu C., Brown B.L., Sullivan R.M., Doyère V., Mouly A.M. (2013) It's time to fear! Interval timing in odor fear conditioning in rats. *Front Behav Neurosci.* Sep 27;7:128.

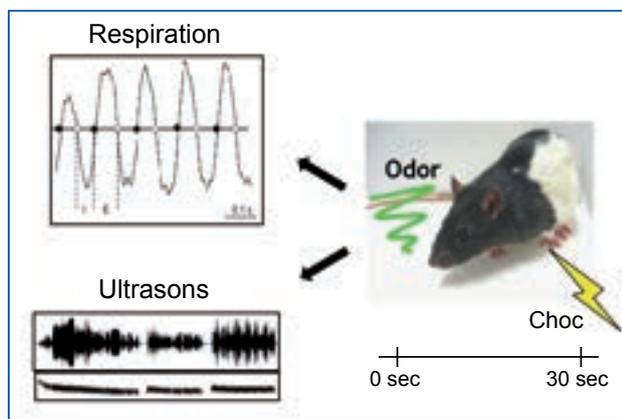


Figure 3 - Enregistrement de la respiration et des vocalisations ultrasonores pour mesurer la réponse de peur chez le rat.



LE VOYAGE MENTAL DANS LE TEMPS

| PAR A. JUSKENAITE, P. QUINETTE, F. EUSTACHE (Inserm, EPHE, Université de Caen/Basse-Normandie, Unité de recherche U1077)



Aujourd'hui largement employé par les chercheurs étudiant la mémoire, le terme de « voyage mental dans le temps » a été proposé il y a une trentaine d'années par Endel Tulving (1), après l'observation fine des troubles dont souffrait le patient K.C., devenu amnésique à la suite d'un accident de moto. À cette époque, où l'amnésie était considérée comme une difficulté à se rappeler des événements du passé et à encoder des événements nouveaux, Tulving avait rapporté que son patient était incapable de dire non seulement ce qu'il avait fait la veille, mais aussi ce qu'il allait faire le lendemain. Il avait alors conclu que la difficulté à se projeter vers le futur subjectif était directement liée à l'amnésie, et que par conséquent ce fait nouveau devait être intégré au tableau clinique des syndromes amnésiques. De manière remarquable, le patient K.C. ne présentait aucune difficulté de traitement des informations en lien avec le temps chronologique : il connaissait parfaitement ses unités, les relations entre elles et pouvait les représenter graphiquement (2). Ses connaissances conceptuelles sur l'existence d'un passé et d'un futur contrastaient avec son incapacité à revivre les événements passés et à imaginer les événements futurs, soulignant ainsi que le voyage mental dans le temps figure parmi les états de conscience qu'il ne suffit pas de savoir décrire pour être capable d'en faire l'expérience subjective.

Pour Tulving, l'incapacité du patient K.C. à se projeter vers le futur résultait de la même atteinte cérébrale que celle qui avait entraîné son amnésie. Cette conception a été appuyée par de récents travaux en neuroimagerie, montrant qu'un vaste réseau de régions cérébrales s'active lors du rappel d'événements passés et lors de l'imagination d'événements futurs, bien que certaines zones cérébrales soient spécifiquement activées lors de l'une ou de l'autre tâche (3). L'étude approfondie de patients devenus amnésiques à l'âge adulte a permis de mieux comprendre l'articulation sur le plan cognitif des deux dimensions temporelles (passé et futur) du voyage mental dans le temps. Ainsi, il a été montré que ces patients sont parfaitement capables d'imaginer des événements nouveaux survenant dans le futur, lorsqu'ils le font en réponse à un scénario impliquant un événement commun, donné par l'expérimentateur (4). Cela suggère que l'amnésie préserve la capacité des patients à utiliser les connaissances générales sur le monde, acquises dans le passé en tant que bases pour l'imagination des événements nouveaux. Toutefois, les productions des patients amnésiques, comparativement à celles des participants sains, étant beaucoup moins détaillées et cohérentes, il



Kent Cochrane, plus connu sous les initiales « K.C. ». Ce patient devenu amnésique après un accident de moto, s'est prêté à de nombreuses études sur la mémoire.

semblerait qu'un processus cognitif supplémentaire soit impliqué dans la projection mentale vers le futur.

Une étude récente, menée au sein de notre laboratoire, portant sur des patients ayant présenté un ictus amnésique idiopathique - un syndrome amnésique sévère, aigu et transitoire, excluant toute possibilité de réorganisation cérébrale ou de stratégie cognitive compensatoire - a montré que, lorsqu'on demande à ces derniers de se projeter vers leur futur personnel sans l'aide de l'expérimentateur, ils ont beaucoup de difficultés à le faire et se trouvent souvent incapables de donner ne serait-ce qu'une idée d'un événement pouvant avoir lieu dans leur vie à venir (5). Ces résultats indiquent que l'imagination auto-initiée de leur futur personnel serait probablement dépendante de l'accès aux événements personnels vécus dans le passé, y compris les projets déjà initiés ou prévus pour le futur. Les productions des patients, à partir de courts scénarii portant sur des événements très généraux, sont en revanche, bien que moins détaillées, très proches de celles des participants sains et constituées de scripts, de connaissances sémantiques et s'appuyant sur leurs capacités de raisonnement. L'amnésie n'annihilerait pas la conception générale et grossière d'un possible futur. En revanche, cette étude met en avant l'absolue nécessité de pouvoir accéder aux repères se trouvant dans le passé personnellement vécu pour permettre la construction et l'élaboration d'une projection mentale subjective vers le futur. //

aurelija.juskenaite@inserm.fr
quinette-p@chu-caen.fr
eustache-f@chu-caen.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Tulving, E. (1985). *Canadian Psychology/Psychologie Canadienne*, 26, 1-12.
- (2) Craver, C. F., Kwan, D., Steindam, C., Rosenbaum R. S. (2014). *Neuropsychologia*, in press.
- (3) Viard, A., Chételat, G., Lebreton, K., Desgranges, B., Landeau, B., de La Sayette, V., Eustache, F., Piolino, P. (2011). *Brain and Cognition*, 75, 1-9.
- (4) Hassabis, D., Kumaran, D., Vann, S. D., & Maguire, E. A. (2007). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 1726-1731.
- (5) Juskenaite, A., Quinette, P., Desgranges, B., de La Sayette, V., Viader, F., & Eustache, F. (2014). *Neuropsychologia*, in press.



Neurosciences du marketing *versus* Marketing des neurosciences : le neuromarketing en question

| PAR OLIVIER OULLIER¹

Toujours présenté comme une nouveauté, le neuromarketing comme pratique commerciale est apparu il y a plus de 15 ans. L'occasion de faire un état des lieux et de battre en brèche quelques idées reçues.



C'est en 2001 que j'ai, pour la première fois, entendu parler de neuromarketing : le recours à des techniques comme l'imagerie cérébrale fonctionnelle dans l'espoir de mieux comprendre le comportement des consommateurs et d'améliorer les stratégies de communication, de publicité et de marketing. La directrice scientifique de l'une des premières sociétés au monde proposant ce service ayant réalisé son doctorat au Center for Complex Systems and Brain Sciences (Boca Raton, États-Unis) où j'effectuais mes trois années post-doctorales, je venais de recevoir la première d'une longue série d'offres d'emplois dans le secteur privé.

Neuroimagerie et marketing : une réalité commerciale

Le business autour des neurosciences est une réalité. En cours, dans les médias, voire dans des commissions ou autres auditions parlementaires, nous sommes de plus en plus sollicités pour nous exprimer à son sujet. Il n'est pas rare de lire ou d'entendre certains collègues affirmer que le neuromarketing « ne marche pas » - ou l'une des nombreuses variations de cette formule, aussi péremptoire qu'imprécise. Pour qu'une telle affirmation soit cohérente, il faudrait savoir ce que l'on entend par « marche ». Si l'on prend comme référence les « neuroopportunistes » qui saupoudrent ça et là leur discours marketing de termes empruntés aux neurosciences, effectivement nous avons affaire, dans le meilleur des cas, à des incompetents et, au pire, à des charlatans (1). Mais *quid* des travaux de neuroimagerie fonctionnelle

qui permettent une meilleure prédiction du comportement du consommateur que les méthodes de marketing classiquement utilisées comme les sondages (2) ? Ces résultats publiés dans des revues scientifiques réputées ne peuvent être ignorés.

En effet, si le marketing des neurosciences suscite autant de rejet académique que de fantasme commercial, le fait est que des études scientifiques ont déjà apporté des éclairages précieux sur le comportement des consommateurs, éclairages qui pourraient, par exemple, permettre d'améliorer l'efficacité des campagnes de prévention en santé publique.

Le marketing des neurosciences : entre rejet et fantasme

Indépendamment des considérations scientifiques, il est un fait : le neuromarketing « marche » d'un point de vue commercial. Qu'une technique ne donne pas de résultats scientifiques satisfaisant l'exigence académique ne veut pas dire que certains n'y trouvent pas un intérêt commercial et n'obère en rien l'apparition d'un éco-système avec de l'offre et de la demande.

N'en déplaise à certains de nos éminents collègues neuroscientifiques, les applications commerciales des neurosciences sont bel et bien existantes, avec des enjeux financiers considérables. Ignorer cette réalité commerciale par snobisme académique ne va pas faire disparaître ce marché très florissant. Arrêtons la politique de l'autruche au sein des neurosciences académiques françaises !

Pendant longtemps, beaucoup de sociétés privées - auto-proclamées expertes en neuromarketing - ne réalisaient pas d'études ayant recours à l'imagerie cérébrale fonctionnelle. Des enseignants chercheurs en marketing se réclamant de cette expertise, n'avaient pas (et pour certains n'ont toujours pas) publié de travaux ayant recours à des techniques de neuroimagerie fonctionnelle. La parade pour préserver leur crédibilité est qu'à partir du moment où l'on utilise des concepts de neurosciences, alors on fait du neuromarketing.

¹Olivier Oullier est professeur à Aix-Marseille Université où il enseigne et poursuit des recherches en psychologie, économie comportementale et neurosciences au sein du Laboratoire de psychologie cognitive (UMR CNRS 7290) de la Fédération de recherche 3C (FR3512). De 2009 à 2012, il a dirigé le programme « Neurosciences et politiques publiques » du Centre d'analyse stratégique du Premier Ministre. Il a été vice-chairman du Global Agenda Council on Brain and Behavior du Forum Économique Mondial (Davos) qui l'a désigné Young Global Leader. Il peut être suivi sur Twitter : @emotionality et www.oullier.fr

Avec une telle logique, le fait d'avoir lu des livres de physique et d'en mentionner certains concepts dans mes cours et articles pour expliquer ce qui se passe dans l'IRMf ferait de moi un physicien ...

Le secteur privé du neuromarketing et une poignée d'universitaires en marketing, ont donc longtemps confirmé l'adage : « ce sont ceux qui en parlent le plus qui en font le moins ». Car ceux qui font du travail sérieux dans le secteur privé savent qu'il vaut mieux ne pas évoquer le neuromarketing qui peut effrayer le consommateur et altérer l'image d'une marque dont il se dirait qu'elle y a recours.

Le battage médiatique autour du neuromarketing à coups de grandes déclarations du type « nous avons trouvé le bouton d'achat dans le cerveau » (3) n'est pas sans conséquence. Les élus en ont tenu compte au cours du processus de révision des lois de bioéthique initié en 2008. Ce processus s'est conclu en 2011 par la promulgation d'un nouveau texte de loi incluant les neurosciences, une première mondiale (4). Ayant fait partie des experts auditionnés à de nombreuses reprises au cours de la révision de ces lois, j'ai pu constater qu'il n'était pas rare d'entendre les mêmes personnes affirmer que le neuromarketing ne fonctionne pas, tout en insistant sur la nécessité de l'interdire. Mais alors pourquoi interdire quelque chose qui ne fonctionnerait pas ? Principe de précaution ? Soit ! Mais c'est dès lors reconnaître implicitement qu'un jour viendra où cela « fonctionnera », n'est-ce pas ? Toujours est-il que le législateur, à travers un texte imprécis ne faisant pas le distinguo entre imagerie cérébrale anatomique et fonctionnelle, souhaite proscrire les applications commerciales de « l'imagerie cérébrale » en les limitant à la recherche scientifique et médicale ; texte inapplicable d'un point de vue juridique comme commercial.

À l'instar de ce qui peut se faire en biochimie ou dans les nano-technologies, les sociétés privées qui réalisent en France des expériences utilisant l'IRMf le font avec un médecin responsable, comme la loi les y oblige, et des scientifiques. Leur démarche, certes commerciale, est bel et bien scientifique et/ou médicale donc ne peut être interdite par la loi telle qu'elle est rédigée.

De plus, dans quelle mesure est-il cohérent d'interdire à une branche des neurosciences (la neuroimagerie) d'être utilisée à des fins commerciales quand d'autres domaines comme la neuroendocrinologie, pour ne citer qu'un exemple parmi d'autres, le peuvent ?

Finalement, affirmer que l'imagerie cérébrale fonctionnelle permet de formidables avancées, par exemple, dans la compréhension des mécanismes mnésiques, d'attention visuelle ou encore d'apprentissage, mais par contre n'aide en rien dans celle des comportements de consommation est soit de l'incompétence soit de la malhonnêteté intellectuelle. L'efficacité d'une technique de recherche n'est pas déterminée par le jugement de la valence sociétale des applications qui en sont faites. Ce n'est pas parce que certains sont allergiques au marketing que les travaux en neurosciences de la décision, de la mémorisation et de l'attention ne vont pas constituer une valeur ajoutée dans le cadre de l'élaboration de campagnes publicitaires (5).

Les neurosciences du consommateur : une valeur ajoutée pour le secteur privé tout autant que pour les politiques publiques

Aujourd'hui, nombreuses sont les industries qui ont recours à la neuroimagerie fonctionnelle en recherche et développement comme dans l'élaboration des campagnes stratégiques. Outre la communication et le marketing que nous avons évoqués, les campagnes politiques, l'agro-alimentaire, les produits d'hygiène et de beauté, le tabac et maintenant le secteur bancaire et financier font partie des nombreux secteurs commerciaux qui, non seulement ont recours mais, pour certains, investissent à raison dans la recherche en neurosciences. Point de philanthropie dans leur démarche ; s'il n'y avait eu aucun bénéfice à utiliser les neurosciences, le secteur privé en aurait abandonné l'usage il y a bien longtemps. Or, les investissements ne cessent de croître car il existe une véritable valeur ajoutée à utiliser les neurosciences pour mieux décrypter le comportement des consommateurs. C'est notamment le cas pour corriger des méthodes comme les sondages et autres questionnaires que l'on continue d'utiliser comme source numéro un d'évaluation de stratégies de communication, malgré leurs biais bien connus (désirabilité sociale, rationalisation *a posteriori*, etc.).

C'est pourquoi, lors de ma première audition à l'Assemblée nationale en 2008, - après avoir rappelé que le marketing n'avait pas attendu l'avènement de la neuroimagerie pour nous faire consommer - j'avais fait la proposition que l'État utilise lui aussi ces techniques notamment pour améliorer les campagnes de prévention en santé publique. Si le gouvernement n'allouera jamais à la prévention les sommes dont bénéficie l'industrie agro-alimentaire pour développer, communiquer et promouvoir ses produits, nous pouvons au moins essayer d'utiliser le même arsenal méthodologique afin de lutter contre l'obésité ou le tabagisme.

La proposition a été entendue par le Centre d'analyse stratégique (organisme de conseil et de recherche sous la tutelle du Premier Ministre). J'y ai dirigé, de 2009 à 2012, le programme « Neurosciences et politiques publiques » dont le but était d'évaluer l'apport des sciences comportementales et du cerveau pour éclairer, voire améliorer l'action publique



dans des domaines allant de la finance, à l'éducation, en passant par la consommation durable et le Droit.

En 2010, nous avons publié un rapport sur l'apport de la psychologie, de l'économie comportementale et des neurosciences à la prévention en santé publique (6). Ce document contient des contributions de nombreux experts internationaux, dont certains ont conseillé le Président Obama. Il présente des résultats d'études scientifiques et médicales, déjà publiées ou inédites, utilisant l'*eye-tracking* et la neuroimagerie fonctionnelle. Son message principal est que certaines informations obtenues, grâce aux sciences comportementales et du cerveau sont de précieux compléments aux méthodes basées sur la verbalisation pour connaître les réactions et attitudes des consommateurs. Les pouvoirs publics ne peuvent plus se permettre de les ignorer. Parallèlement, au sein de notre équipe de recherche, deux thèses ont été soutenues utilisant, entre autres méthodologies, des techniques d'IRMf et d'*eye-tracking* pour étudier l'impact d'arguments hédoniques ou sanitaires sur les décisions de consommation alimentaire (7) dans le cadre de la lutte contre l'obésité et le surpoids, et les empoisonnements domestiques dus à des stratégies de packaging dangereuses de produits non comestibles appelés *Food Imitating Products* (8).

Grâce à un financement de la Ligue nationale contre le cancer et un partenariat avec l'Institut Mediamento, une troisième thèse (contrat CIFRE) porte sur les paquets de cigarettes (classiques ou génériques) et des avertissements textuels et graphiques qui les recouvrent (9). Si aujourd'hui nous

sommes les seuls en France à utiliser cette combinaison (IRMf et *eye-tracking*) pour essayer d'améliorer les campagnes de prévention en santé publique, nous ne sommes en rien des précurseurs : c'est pratique quasi-courante à l'étranger. Et, que cela plaise ou non, ce sont les mêmes techniques que celles

employées par le neuromarketing qui nous ont permis d'influencer la décision publique sur l'apposition des avertissements graphiques sur les paquets de cigarettes, la mise en place des paquets génériques ou l'utilisation de codes de couleurs pour les informations nutritionnelles sur les emballages alimentaires.



Du neuromarketing en perspective

Nier l'apport de l'imagerie cérébrale fonctionnelle dans la compréhension du comportement du consommateur est une erreur.

Il existe une véritable valeur ajoutée pour l'industrie qui va également fournir de nouveaux débouchés pour nos étudiants, à l'heure où le marché de l'emploi scientifique est loin d'être facile. Le business du neuromarketing a compris

la nécessité de faire le ménage dans ses rangs en créant une association de professionnels qui a publié un code de bonne conduite scientifique et éthique (10). Est-ce suffisant ? Certainement pas. Mais c'est une initiative salubre.

N'oublions pas que les pouvoirs publics peuvent également bénéficier des avancées des neurosciences. Ils devraient, eux aussi, proposer des débouchés professionnels à nos étudiants car les méthodes issues des sciences comportementales et du cerveau permettent non seulement d'éclairer, mais dans certains cas, de tester et d'améliorer les réformes avant de les mettre en œuvre (11). Cela peut aboutir à des politiques publiques plus efficaces, des économies conséquentes, voire à une amélioration de la santé et du bien-être des citoyens.

Il nous faut donc faire la distinction entre deux choses : d'une part les neurosciences du marketing et du consommateur (12) qui sont aujourd'hui une discipline académique en plein essor, pratiquée dans nos établissements publics, et reposant sur un corpus de littérature scientifique conséquent. D'autre part, on ne peut nier la réalité d'un « marketing des neurosciences » et la consommation médiatique qui en découle. Ce dernier aspect nuit autant au développement académique qu'aux applications commerciales des neurosciences.

À nous de jouer : arrêtons de nous battre contre des neuro-moulins à vents et focalisons nos efforts sur la rigueur méthodologique afin que la science, les politiques publiques et le secteur privé puissent bénéficier, dans le respect du Droit et des règles éthiques, des formidables apports scientifiques, médicaux et sociétaux qu'offrent les neurosciences.

olivier@oullier.fr

NOTES/RÉFÉRENCES

- (1) Oullier O (2012) Clear up this fuzzy thinking about brain scans. *Nature*, 483 (7387)
- (2) Falk E et al. (2012) From neural responses to population behavior: Neural focus group predicts population-level media effects. *Psychological Science*, 23 (5)
- (3) J'aurais dû insérer ici la référence d'un des livres qui traite du bouton d'achat dans le cerveau mais ce serait faire de la publicité à une production écrite qui, de mon point de vue, ne le mérite pas.
- (4) Centre d'analyse stratégique (2012). Le cerveau et la loi : analyse de l'émergence du neurodroit, Rapport, Paris, 212 p. Téléchargement : <http://rapport.neurodroit.oullier.fr>
- (5) Notons à toutes fins utiles, qu'à l'instar des neurosciences, il existe dans nos établissements publics des cursus universitaires et des laboratoires de recherche en marketing.
- (6) Centre d'analyse stratégique (2010) Nouvelles approches de la prévention en santé publique : l'apport des sciences comportementales, cognitives et du cerveau. Paris, La Documentation Française, 192 p. <http://neuroprevention.oullier.fr>
- (7) Petit O et al. (2011). Apport des « neurosciences de la décision » à l'étude des comportements alimentaires et de l'obésité. *Médecine/Sciences*, 27 (11)
- (8) Basso F et al. (2014) Why people drink shampoo? Food imitating products are fooling brains and endangering consumers for marketing purposes. *PLoS ONE* 9 (9) : e100368.
- (9) Soriano A et al. (2013) Améliorer les stratégies de prévention du tabagisme à l'aide des sciences cognitives et des neurosciences. *Médecine/Sciences*, 29 (11)
- (10) La Neuromarketing Science & Business Association est présente dans plus de 35 pays - <http://www.nmsba.com/Ethics>
- (11) Oullier O (2013) Behavioral insights are vital to policy making. *Nature*, 501(7468)
- (12) Pour une revue de littérature et une analyse sur le neuromarketing et les neurosciences du consommateur, voir Petit O et al. (2014a) Neurosciences et comportement du consommateur : 1. Outils et méthodes d'investigation. *Revue Française de Marketing*, 247(2) et Petit O et al. (2014b) Neurosciences et comportement du consommateur : 2. Etat de l'art et perspectives de recherche. *Revue Française de Marketing*, 248(3).

Assemblée Générale

Assemblée Générale 2014

L'Assemblée Générale de la Société des Neurosciences s'est tenue lors des premières Journées thématiques à Lille, le 19 mai, sous la présidence de Christophe Mulle.

L'Assemblée Générale a réuni environ 90 personnes, la séance comprenait deux parties : le rapport moral du Président, le rapport financier du Trésorier



Christophe Mulle

I. RAPPORT MORAL par Christophe Mulle

I.1 - Missions et stratégie

I.1.2 - Missions

I.1.3 - Stratégies d'action

I.2 - Fonctionnement et administration

I.2.1 - Fonctionnement

I.2.2 - Correspondants et groupes de travail du Conseil d'administration (CA)

I.3 - Activités et formation

I.3.1 - Congrès biennal « Lyon-Grenoble »

I.3.2 - Premières Journées thématiques de la Société des Neurosciences

I.3.3 - Soutien aux autres manifestations scientifiques et parrainage

I.3.4 - Soutien aux clubs

I.3.5 - Partenariats avec les autres Sociétés

I.3.6 - Action de plaidoyer en faveur des Neurosciences

I.3.7 - Site internet, plaquette et promotion

I.3.8 - La Lettre des Neurosciences

I.4 - Actions vis-à-vis des jeunes chercheurs

I.4.1 - Bureau des Jeunes Chercheurs

I.4.2 - Soutiens aux jeunes chercheurs

I.4.3 - Actions

I.5 - Relations avec le public

I.5.1 - Semaine du cerveau

I.5.2 - Soutien à la FRC

I.5.3 - Pages internet pour le grand public

I.5.4 - Partenariat Cerveau & Psycho

I.6 - Relations internationales

I.6.1 - Relations avec la FENS et l'IBRO

I.6.2 - Relations avec les pays du Sud de la Méditerranée, du Moyen-Orient

I.6.3 - Relations avec l'Amérique du Sud

II. RAPPORT FINANCIER par Abdelhamid Benazzouz

Compte de résultat au 31/12/2013

I. RAPPORT MORAL par Christophe Mulle

I.1 Missions et stratégie

La Société des Neurosciences (SN) comprend près de 2300 membres au 6 mai 2014, dont 500 doctorants. Elle représente l'ensemble des chercheurs qui font avancer la recherche fondamentale et clinique sur le système nerveux à tous les niveaux de complexité. Je présente ici ses activités au cours de l'année 2013, d'abord sous la présidence de Philippe Vernier jusqu'en octobre 2013, date à laquelle j'ai pris cette responsabilité.

I.1.1 - Missions

Le CA a défini six missions principales :

- *Défendre et promouvoir* la recherche en neurosciences, en France, en Europe, dans le monde.
- *Assurer la cohésion* de la communauté des chercheurs en neurosciences, au-delà des disciplines, des origines géographiques, des organismes.
- *Organiser* des manifestations scientifiques pour renforcer les interactions entre chercheurs et mettre en valeur leurs découvertes.
- *Aider les jeunes chercheurs* à trouver leur place dans la communauté, les informer sur les carrières, participer à leur formation.
- *Partager le savoir* avec le grand public.
- *Participer aux réflexions* sur la place des neurosciences dans la société.

I.1.2 - Stratégies d'action

Pour remplir ces missions de manière la plus satisfaisante possible, la SN s'est doté d'un plan d'action stratégique sous l'impulsion du précédent CA. Il s'agit en particulier de :

- Renforcer la représentativité et la visibilité de la SN et son impact sur les institutions.
- Développer les partenariats pour la vulgarisation, la presse, l'information grand public.
- Renouer des relations actives avec le monde industriel.
- Développer les relations internationales.
- Stabiliser les finances de la SN.

Assemblée générale

I.2 - Fonctionnement et administration de la SN

I.2.1 - Fonctionnement

Le Secrétariat comprend 3 personnes, Isabelle Conjat, Clémence Fouquet qui s'occupent de la gestion administrative et financière des actions engagées et approuvées par le CA de la SN, et Francis Renaudon, responsable de la partie informatique (maintenance et développement des bases de données). La charge de travail est très significative. Le secrétariat exécute ces fonctions avec un très grand professionnalisme, garant d'une bonne stabilité de la SN, alors que le CA change tous les deux ans.

La représentativité et la vitalité de notre Société reposent sur ses adhérents. Du nombre de membres et de la réactivité avec laquelle ils règlent leurs adhésions dépend aussi la bonne santé financière de notre Société. Je ne peux qu'insister sur la force importante que représente la SN pour peser sur les choix de politique scientifique en faveur des neurosciences en France et en Europe. Rôle majeur aussi de cohésion d'une communauté qui est la seule à représenter l'ensemble des composantes des chercheurs en neurosciences au-delà des disciplines, qu'il s'agisse de recherche fondamentale et appliquée, au-delà des organismes et des communautés géographiques auxquels ils appartiennent. Il ne s'agit pas seulement de répéter ce qui peut paraître comme une évidence, mais aussi de démontrer par nos actions l'importance d'adhérer à la SN et de convaincre autour de soi.

I.2.2 - Correspondants et groupes de travail du CA

Le CA de la SN a reconduit ou renouvelé une partie de ses représentants avec ses partenaires, et a confié des missions spécifiques à certains de ses membres :

- Yves Tillet est reconduit comme Rédacteur en chef de la Lettre des Neurosciences.
 - Pascale Durbec est la nouvelle représentante de la SN auprès de la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC).
 - Pour les relations avec l'Industrie, Bruno Buisson, Directeur de NeuroService et Fabrice Trovero, Directeur de Key-Obs poursuivent leurs actions afin de renforcer et dynamiser nos relations avec le monde industriel.
 - Clément Léna avec Ingrid Bureau s'occupent du Bureau des jeunes chercheurs.
 - Abdelhamid Benazzouz et Alain Destexhe assurent les relations avec les pays francophones.
 - François Tronche représente la SN au Conseil Scientifique de la Société Française Neurovasculaire.
- Le CA de la SN a mis en place plusieurs groupes de travail, dont les premiers résultats seront communiqués lors de la prochaine Assemblée Générale.
- Un groupe pour la refonte du site internet.
 - Un groupe pour la communication et la recherche de partenariats financiers pour doter la Société d'un soutien supplémentaire et permettre ainsi de poursuivre -et si possible d'étendre- les activités de la Société. Même si la SN n'est pas financièrement en danger, il est indispensable

de disposer d'entrées financières régulières et pérennes. Ce groupe poursuit une démarche active, initiée par le précédent CA. Philippe Vernier, en sa qualité d'ex-président de la SN, a accepté d'apporter son aide à cette action de grande importance stratégique pour l'avenir de la SN. La SN a aussi estimé qu'il était important de mettre en place un réseau de correspondants locaux, dont certains sont des membres du CA. Leur rôle est d'assurer une meilleure mise en relation de la SN avec les différentes communautés de recherche réparties sur le territoire, pour mieux informer et faire remonter des propositions.

I.3 - Activités et formation

I.3.1 - Congrès biennal « Lyon-Grenoble »

Le 11^e Colloque biennal a été un succès avec près de 1200 participants et environ 650 communications affichées. Ce colloque est un rendez-vous incontournable des neurosciences françaises, une occasion unique d'échanges entre des chercheurs de toutes disciplines fondamentales et appliquées à tous les niveaux de complexité du système nerveux normal et pathologique. À noter la présence, pour un tiers, d'étudiants en thèse pour lesquels, il s'agit souvent de la première occasion de mesurer l'étendue des forces de la recherche française en neurosciences, et d'établir les premiers contacts en dehors de leur communauté d'origine.

Cette 11^e édition a été organisée en partenariat avec la Société Allemande des neurosciences, se traduisant par la contribution de 32 orateurs allemands dont 4 conférences plénières, et l'organisation conjointe de 6 symposiums, permettant ainsi de resserrer les liens unissant nos deux sociétés.

Le partenariat à long terme avec la société K.I.T. Group, qui assure la logistique de l'organisation du Colloque est un gage de professionnalisme, ce qui s'est vérifié avant et tout au long du Colloque. De fait, la gestion des inscriptions, des exposants et les relations avec le palais des congrès de Lyon, les sponsors et les fournisseurs a été grandement facilitée. La réussite de ce Colloque tient tout autant au travail important des organisateurs locaux sous la présidence de Marc Savasta et Olivier Bertrand, ainsi qu'à l'énergie indéfectible et l'expertise du secrétariat de la SN.

Le prochain Colloque aura lieu à Montpellier du 19 au 22 mai 2015, et le comité d'organisation local, sous la présidence de Michel Desarménien, nous prépare déjà ce prochain grand rendez-vous, en partenariat avec les pays d'Amérique latine. La traditionnelle Lecture Alfred Fessard 2013 s'est tenue le 23 mai 2013 lors du 11^e Colloque de la SN à Lyon, en l'honneur de Patricia Gaspar, qui nous a fait partager avec beaucoup de simplicité et d'enthousiasme son magnifique travail sur l'étude des systèmes sérotoninergiques dans le développement cortical.

La SN a organisé un atelier de formation pour les internes en neurologie, en relation avec l'ITMO. L'objectif est de familiariser les futurs neurologues avec les concepts de la recherche en Neurosciences, et de susciter leur intérêt pour leur carrière future. L'atelier a été coordonné par Antoine Depaulis, avant

le Colloque de Lyon-Grenoble et avait pour thème fédérateur les oscillations neuronales.

1.3.2 - Premières Journées thématiques de la SN

Le CA de la SN a souhaité faire évoluer la formule des Journées Alfred Fessard, qui se tenaient les années paires depuis 2006. La motivation principale de ce changement tient au constat que l'organisation du Colloque biennal n'était possible que dans des villes de masse critique suffisante de laboratoires de recherche en Neurosciences, comme Marseille, Montpellier, Lyon ou Bordeaux. Il nous est apparu qu'il était difficile pour des communautés locales moins grandes mais tout autant dynamiques, de proposer un événement d'envergure nationale en neurosciences.

Le CA a donc décidé d'organiser ces Journées Thématiques, auxquelles vous participez, les années sans Colloque biennal. La proposition faite par Lille se déclinait selon une thématique représentative de la communauté locale, qui assure un soutien et une assiduité initiale aux conférences. Le succès de ces premières journées tient beaucoup à l'engagement de Vincent Prévot et Luc Buée que je remercie chaleureusement pour avoir accepté de tenter l'aventure. Un appel à proposition sera lancé à l'automne pour les deuxièmes Journées thématiques en 2016. Au cours de ces journées, est donnée la Lecture Alfred Fessard, toujours en l'honneur d'un scientifique ayant fortement contribué à la renommée des neurosciences françaises. Nous écouterons immédiatement après l'AG notre collègue Patrick Chauvel.

1.3.3 - Soutien aux autres manifestations scientifiques et parrainage

Les années impaires, où se tiennent les colloques, la SN ne soutient pas financièrement l'organisation d'autres manifestations scientifiques. En revanche, elle labellise les réunions scientifiques qui le lui demandent, à condition que la qualité scientifique et les thématiques soient jugées acceptables par le CA.

1.3.4 - Soutien aux Clubs

Les dix-neuf clubs scientifiques affiliés à la SN sont des outils importants d'animation scientifique et de visibilité des composantes thématiques de la Société. La plupart de ces clubs sont très dynamiques et se réunissent au moins une fois par an. Les années impaires, comme en 2013, la plupart des clubs organisent leurs journées comme un événement satellite du Colloque biennal. Dans le cadre de la refonte du site web, il serait intéressant de mieux faire connaître les possibilités offertes par la SN pour animer leur propre page Internet à partir du site de la SN. Cette possibilité existe déjà mais est peu utilisée.

1.3.5 - Partenariats avec les autres Sociétés

La SN a des relations privilégiées avec la Société Française de Neurologie, avec laquelle plusieurs actions communes ont été entreprises (notamment pour le lobbying pour le plan Cerveau avec la FRC). La Société Française de Neurologie a invité la SN à organiser un symposium conjoint au cours

// Décès du Président de la Société Française de Neurologie

Nous avons appris le décès brutal de Pierre Cesaro, le 31 décembre 2013, ancien Président de la Société Française de Neurologie, un médecin et chercheur de très grande qualité, avec lequel Philippe Vernier et moi-même avons établi des relations de collaboration actives et prometteuses. //

des « Journées des Nouveautés de la Recherche Clinique » (17-18 janvier 2014, Paris) et a invité Philippe Vernier pour une Conférence plénière.

La SN entretient des liens avec la Société Française Neurovasculaire (SFNV).

La SN est représentée à l'Institut Thématique Multi-Organismes (ITMO) Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie par deux des membres de son bureau, Christophe Mulle et Valérie Crépel. La complémentarité et la coordination des rôles de la SN et de l'ITMO sont essentielles pour défendre et soutenir efficacement la politique en faveur des neurosciences auprès des Établissements de Recherche et d'Enseignement. Au cours de l'année 2013, les représentants de la SN auprès de l'ITMO ont en particulier élaboré un texte sur les enjeux en neurosciences fondamentales (« Les approches et analyses multi-échelles du système nerveux », par Philippe Vernier et Etienne Audinat). La SN a participé au débat sur les actions à soutenir par l'ANR et a clairement affiché son soutien à un renforcement d'une recherche généraliste en Neurosciences par le biais du programme « Blanc » de l'ANR. Malheureusement, ce point de vue défendu par l'ITMO, n'a pas été pris en considération par la direction de l'ANR. La SN a eu l'occasion de regretter publiquement que le texte du nouvel Appel à Projet, le plan d'action stratégique de l'ANR publié en juillet 2013 ne fasse pas apparaître un soutien explicite à la recherche fondamentale en Neurosciences, qui est intégrée à un sous-axe de l'axe « Santé et Bien-être ».

L'ITMO, en partenariat avec la Société Française de Neurologie, organise des écoles d'été pour les internes en neurologie et psychiatrie. La SN soutient cette action. La prochaine école d'été de recherche translationnelle en neurosciences aura lieu du 18 au 21 septembre 2014 au Château de Suduirau, en Gironde.

1.3.6 - Action de plaidoyer en faveur des Neurosciences

Notre action au niveau national est d'une importance majeure. Elle se traduit par son action au sein du comité des experts de l'ITMO (voir ci-dessus), par ses actions auprès du grand public, par la refonte du site web pour renforcer nos actions de communication et notre place dans le débat sur les relations entre neurosciences et société, et sur la promotion des avancées de la recherche française en neurosciences. La SN s'est associée à l'alerte lancée en décembre par la FRC, et a soutenu la FRC dans sa campagne pour un plan Cerveau qui combine la recherche fondamentale et la recherche appliquée aux grandes pathologies. L'Alerte de la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau a donné lieu à une Conférence de Presse à Paris (décembre 2013), au cours de laquelle la SN a insisté sur le fait que la recherche sur le cerveau et ses maladies ne bénéficie pas des fonds publics qu'elle

Assemblée générale

mérite, et qu'il faut d'abord comprendre le cerveau pour mieux guérir les pathologies neurologiques et psychiatriques. Cette nécessité de soutenir la recherche fondamentale en neurosciences a été magnifiquement illustrée au cours de l'intervention de Pierre Cesaro, le président de la Société Française de Neurologie au cours de son intervention.

La SN en tant que membre du Governing Council de la FENS, est impliqué dans les actions de l'EBC auprès des instances européennes, mais n'a pas directement de contact en tant que société nationale avec le parlement ou la commission européenne.

Notre site web s'est doté d'une rubrique qui regroupe les informations sur le coût des maladies du système nerveux, les rapports de prospective ou de stratégie en neurosciences proposés par les experts français et internationaux, les moyens dont disposent les recherches en neurosciences. La refonte du site web est un grand chantier actuel qui accompagne notre volonté de porter les informations sur le cerveau, ses maladies et l'état de la recherche en neurosciences auprès du grand public et des décideurs.

Le mois de mai 2013 a été décrété « mois du Cerveau » avec de nombreuses manifestations au Parlement européen et partout en Europe pour soutenir les neurosciences. Le Colloque de Lyon-Grenoble a été l'occasion de marquer l'importance de la recherche en Neurosciences en France pendant cette période. Mais cette manifestation est loin d'avoir eu l'impact médiatique souhaité dans le projet initial d'année du Cerveau qui n'a finalement pas été soutenu.

Notre action auprès du Grand Public à travers l'organisation de la Semaine du Cerveau a en revanche un succès retentissant auprès du public et des médias (voir ci-dessous).

I.3.7 - Site internet, plaquette et promotion

Le site internet de la Société est bien évidemment un outil essentiel de la communication de la SN. Un groupe de travail a été mis en place pour réfléchir aux forces et faiblesses du site existant et proposer une évolution compatible avec nos missions, les nouvelles possibilités techniques et les nouveaux modes de communication.

Le site actuel a des qualités : il est sérieux, bien référencé sur Google, avec une base de données riche d'informations pour les membres. Mais il apparaît comme austère et pas très moderne sur le plan graphique, avec peu d'illustrations ou de vidéos. L'image de la SN et le dynamisme de ses membres ne sont pas bien valorisés, avec une trop faible ouverture vers le grand public, ses missions de partage du savoir et de réflexions sur la place des neurosciences dans la société. Enfin, il s'agit d'un système technique vieillissant avec peu d'interventions possibles pour les membres de la SN et d'ouverture aux nouveaux modes de communications. Le groupe de travail a établi un cahier des charges détaillé qui comprend des aspects techniques mais aussi plus fondamentaux sur ce que l'on souhaite faire de ce site, par exemple avec la mise en place d'un comité éditorial pour faire vivre les pages du site. Trois sociétés ont répondu, un travail d'analyse des propositions est en cours. C'est un des grands chantiers de l'année en cours.

Un travail a été réalisé pour mieux faire valoir les missions et les forces de la SN, en particulier auprès de sponsors potentiels, avec une plaquette au graphisme renouvelé et des messages plus clairs. Cette plaquette est disponible et est reprise dans un kakémono pour les grandes manifestations.

I.3.8 - La Lettre des Neurosciences

La Lettre, avec ses nombreuses rubriques très appréciées des membres de la Société, est désormais disponible en quadrichromie, dans une version accessible et téléchargeable sur le site de la SN. Le CA a renouvelé sa confiance à Yves Tillet comme responsable de la publication, que je remercie très vivement.

I.4 - Actions vis-à-vis des jeunes chercheurs

Une des missions majeures de la SN est d'aider les jeunes chercheurs à trouver leur place dans la communauté, à les informer sur les carrières, et à participer à leur formation.

I.4.1 - Bureau des Jeunes Chercheurs

Depuis mai 2013, le Bureau Jeunes Chercheurs est placé sous la responsabilité de Clément Léna, membre du CA et d'Ingrid Bureau. Sa mission consiste à promouvoir les activités à destination des étudiants en thèse, des post-doctorants et des jeunes chercheurs statutaires.

I.4.2 - Soutiens aux jeunes chercheurs

De nombreuses actions de soutien existent depuis des années. En 2013, la Société a décerné :

- 3 prix de thèse de 1000 euros. Les lauréats sont : Marie Deck, Emilie Macé et Stéphano Palminteri.
- 2 aides au retour de 1500 euros pour les jeunes neuroscientifiques français membres de la SN, pour aider à organiser leur retour en France après un séjour à l'étranger.
- 3 soutiens de 500 euros pour favoriser la participation de jeunes chercheurs au Congrès de la Sona à Rabat 13-17 juin 2013.
- Afin de favoriser la venue de jeunes chercheurs au 11^e Colloque Lyon-Grenoble, 25 soutiens à des jeunes chercheurs (exonération de frais d'inscription), 4 soutiens de 1500 euros à des jeunes chercheurs d'Amérique du Sud, 2 soutiens franco-brésiliens, 3 soutiens de 700 euros à des jeunes chercheurs Sud-Méditerranée.

En 2014, 35 étudiants bénéficieront d'une aide financière de 500 euros pour participer au Forum de la FENS à Milan, des aides de 300 euros seront allouées pour participer aux Journées Thématiques, et des aides au retour d'un montant de 1500 euros seront également attribuées.

Les lauréats 2014 pour le Prix de thèse seront dévoilés à la fin de cette Assemblée. En partenariat avec la revue Cerveau et Psycho, nous avons souhaité assortir ce prix de la possibilité de travailler avec un professionnel de la médiation scientifique. Sous la supervision de Françoise Pétry, Rédactrice en chef de la revue, ces trois lauréats s'engagent à écrire un texte grand public autour de la thématique du travail de thèse qui a été primé. Les articles correspondant aux prix 2013 seront publiés dans Cerveau et Psycho en 2014.



Prix de thèse décernés en 2014, de gauche à droite, Françoise Pétry (Cerveau & Psycho), Alexandre Parpaleix, Fanny Langlet, Julien Courtin (lauréats 2014), Christophe Mulle (Président)

I.4.3 - Actions

Etienne Audinat, Fabrice Trovero et Bruno Buisson ont organisé pour la première fois une table ronde sur les métiers des neurosciences en entreprise. Cette table ronde a eu lieu le mercredi 22 mai au cours du Colloque biennal à Lyon. Cette réunion a été filmée pour une diffusion plus large auprès des étudiants en neurosciences *via* internet. Face au succès de cette table ronde, Clément Léna et Ingrid Bureau souhaitent mettre en place des réunions locales d'échange et d'information pour les jeunes chercheurs en neurosciences, avec des professionnels du public et du privé.

Afin de solliciter une implication plus active des jeunes chercheurs dans la vie de la Société, une réunion d'information pour les doctorants a été organisée par Laurent Groc lors du Colloque à Lyon. Au cours de cette réunion, une réflexion a été engagée pour favoriser la création d'associations ou de collectifs de doctorants tant au niveau local qu'au niveau national.

Une page internet pour tous les jeunes chercheurs, thésards, post-docs ou jeunes recrutés existe actuellement, qui permet de répertorier les informations sur les études en neurosciences en France, un serveur d'offres de stage et d'emploi et un serveur de thèses. Mais cette page n'a sans doute pas l'impact souhaité comme source de renseignements et d'échanges, incontournable pour les jeunes chercheurs et devra évoluer avec la refonte du site web.

La SN, représentée par Valérie Crépel et Marie-Louise Kemel pour l'ITMO, l'École des Neurosciences de Paris (ENP) et l'Ambassade de France ont tenu un stand commun lors du congrès annuel de la Society for Neuroscience (octobre 2013) à San Diego. Cette nouvelle formule fait suite aux « Social Events » organisés en 2011 et 2012, très fréquentés mais qui n'attiraient pas vraiment le public visé, à savoir les jeunes chercheurs français et étrangers qui souhaitent connaître les possibilités de formation et de travail en France dans le domaine des neurosciences. Ce stand a été un franc succès puisqu'il a été visité par plus de 600 personnes, en majorité des jeunes chercheurs n'habitant pas en France. Une quinzaine de centres de recherches

était représenté et a pu donner des informations et établir des contacts avec de jeunes chercheurs. Ce stand est une vitrine très efficace des neurosciences françaises et l'opération sera renouvelée avec le soutien de tous les centres de recherches qui souhaitent se faire connaître.

I.5 - Relations avec le public

La SN a aussi pour mission de faire connaître la recherche sur le cerveau et de partager les dernières avancées dans ce domaine avec le plus grand nombre. C'est un domaine où la SN se professionnalise comme le démontre la qualité et le succès retentissant de la Semaine du Cerveau coordonnée par la SN.

I.5.1 - Semaine du cerveau

En 2013, la Semaine du Cerveau, parrainée par le Pr Michel Le Moal, a été organisée dans une vingtaine de villes en France grâce à une mobilisation remarquable de bénévoles dans les différentes villes. La couverture presse et médiatique nationale et locale progresse grâce au travail de Roland Salesse et d'Alexia Belleville de l'Agence de communication Marseille Conseil. On pressent que cet événement monte en puissance d'année en année. Je voudrais insister sur le rôle de la SN qui depuis des années rassemble et organise, et démontre qu'elle est une structure incontournable quand il s'agit de partage de savoir entre chercheurs en neurosciences et grand-public. C'est une autre mission essentielle de la Société, et plus l'événement gagne en notoriété et en qualité d'organisation, plus ses membres sont encouragés à y participer.

I.5.2 - Soutien à la FRC

Comme indiqué ci-dessus, la SN apporte son soutien aux actions engagées par la FRC pour sensibiliser le grand public à la nécessité d'un soutien plus solide, au niveau national et européen, à la recherche sur le cerveau. La Semaine du cerveau est suivie par la campagne de levée de fonds du Neurodon organisée par la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) qui regroupe la plupart des organisations de patients victimes de pathologies du système nerveux. La FRC a par ailleurs organisé une enquête visant à cibler les besoins des laboratoires pour mieux adapter leur appel d'offres annuel à ces besoins.

I.5.3 - Pages internet pour le grand public

Un des grands chantiers qui nous attend à l'occasion de la refonte du site sera de démontrer notre capacité à être un site de référence pour un grand public exigeant souhaitant se tenir à jour des nouvelles avancées de la recherche sur le cerveau. Une part importante des articles publiés dans la Lettre des Neurosciences, de grande qualité, pourraient servir de base de départ. Nous nous devons aussi de participer aux débats vigoureux sur les liens entre neurosciences et questions sociétales, comme le font déjà des chercheurs éminents. Le site internet doit être un lieu moderne d'échanges et de réflexions sur ces questions.

Assemblée générale

I.5.4 - Partenariat Cerveau & Psycho

Certains médias de qualité tiennent une place importante pour une information sérieuse et exigeante sur le Cerveau pour le grand public. C'est le cas de Cerveau et Psycho et de sa rédactrice en chef Françoise Petry, revue avec laquelle nous proposons des actions conjointes. En particulier, Cerveau et Psycho a accepté de jouer le jeu de ces nouvelles Journées thématiques avec une série d'articles sur le thème du métabolisme et du cerveau. Cerveau et Psycho participe à nos actions en faveur des jeunes chercheurs par une action de tutorat pour la publication d'articles relatifs à la thèse des lauréats du Prix de thèse. Ce partenariat me semble porteur de nombreuses possibilités de communiquer autour de la SN et de mettre en valeur le travail des chercheurs de la société.

I.6 - Relations internationales

La SN participe de façon active aux principales instances internationales en Neurosciences que sont la FENS et l'IBRO. De plus, la SN développe depuis longtemps des relations privilégiées avec certains pays d'Afrique du Nord et avec l'Amérique du Sud.

I.6.1- Relations avec la FENS et l'IBRO

La SN est membre de la Federation of European Neuroscience Societies (FENS) qui regroupe 32 sociétés nationales. Son président participe de droit aux réunions plénières où sont discutées et décidées les actions de la FENS en terme de manifestations scientifiques européennes, de formation pour les chercheurs en neurosciences, les opérations grand public et les interactions avec d'autres sociétés comme la Society for Neuroscience. C'est aussi, par sa participation à la FENS que la SN exerce son influence principale auprès des institutions impliquées dans les politiques et financement de la recherche en Neurosciences (Commission et Parlement européen, gouvernements...), en particulier par le biais de l'EBC.

L'influence de la France s'est fortement accrue ces dernières années grâce à une présence et une participation très active des représentants français. Cette influence se manifeste aussi par l'élection de deux français au bureau de la FENS, Marianne Amalric au poste de Secrétaire Générale et Vincent Prévot au poste de Trésorier. De plus, Stéphane Oliet a été élu dans le comité de programme du futur Forum de la FENS à Milan en 2014. Enfin, Bordeaux a été choisi par la FENS et l'IBRO, avec Lisbonne, pour être le site majeur des formations pratiques en neurosciences, par le biais du nouveau programme « Cajal advanced courses in Neuroscience ». Les relations entre La SN et l'IBRO se sont renforcées ces dernières années. Laurent Fagni participe au Pan European Region Committee (PERC) de l'IBRO. Notre Société s'est engagée fortement par des actions de partenariat et de soutien aux jeunes neurobiologistes de pays émergents. Elles seront conduites dans les prochaines années avec l'IBRO. Le prochain congrès de l'IBRO se tiendra à Rio de Janeiro au Brésil, en 2015.

I.6.2 - Relations avec les pays du Sud de la Méditerranée, du Moyen-Orient

Abdelhamid Benazzouz s'occupe plus particulièrement des relations avec les pays méditerranéens, un engagement déjà ancien de la SN. La SN a favorisé la venue de jeunes chercheurs du Sud de la Méditerranée, pour participer au colloque Lyon- Grenoble (cf. I.3.1).

I.6.3 - Relations avec l'Amérique du Sud

La Société a attribué, en partenariat avec l'IBRO, des soutiens à de jeunes chercheurs Sud- Américains pour assister au Colloque de Lyon-Grenoble, complétés par deux prix attribués par la Société Brésilienne des Neurosciences. Ces six étudiants Sud-Américains ont profité aussi de leur venue en France pour visiter des laboratoires où ils pourront effectuer leur stage post-doctoral.

La SN brésilienne invite tous les ans un(e) neuroscientifique français à donner une Conférence plénière à l'occasion de leur congrès annuel, la conférence Denise Albe-Fessard (Brigitte Kieffer en 2013).

Une opération d'envergure est en cours de finalisation. Il s'agit du Groupement de Recherche international (GDRI) structuré autour des Sociétés de neurosciences de cinq pays, la France, le Brésil, l'Argentine, l'Uruguay et le Chili. Ce GDRI NeuroFrames aura pour mission de mettre en relation des laboratoires de ces différents pays avec la France et d'organiser des réunions et des actions de recherche conjointes. Le GDRI a été initié par le CNRS et l'INSERM sous l'impulsion de Daniel Shulz qui en a pris la coordination. Une première réunion de travail aura lieu à Buenos Aires en octobre 2014 pour discuter concrètement des actions à mener, avec 7 représentants de la SN, dont son président et son vice-président. C'est une perspective très enthousiasmante fermement soutenue par l'ITMO, pour laquelle la SN peut démontrer sa capacité à entraîner une partie de la communauté française des neurosciences dans une action internationale d'envergure.

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

II. RAPPORT FINANCIER par Abdelhamid Benazzouz

Compte de résultat au 31/12/2013

En 2013, la Société a décidé de reconduire l'ensemble de ses actions tout en faisant attention à réduire le déficit budgétaire enregistré en 2012 qui s'élevait à -67 649 €.

Le compte de résultat au 31/12/2013 montre que les recettes de la Société s'élèvent à 260 499 €, contre 176 738 € en 2012. Cette augmentation s'explique par le bilan positif généré par l'organisation de notre colloque biennal à Lyon. Les recettes se ventilent de la façon suivante : 130 653 € de cotisations, 124 545 € de subventions et

RECETTES	260 499
Cotisations	130 653
Subventions	124 545
Résultat financier	5 301
CHARGES	210 692
Charges de fonctionnement	19 530
Papeterie - timbrage - téléphone	779
Maintenance informatique	5 005
Assurance	471
Cabinet comptable	3 198
Frais de déplacement	7 129
Frais de banque	822
Dotations aux amortissements et créances	2 126
Frais de personnel	151 318
Fonctionnement	52 961
Activités	98 357
<i>Colloque biennal (43 719)</i>	
<i>Semaine du Cerveau (14 754)</i>	
<i>Prix et autres activités (14 754)</i>	
<i>Social Event (7 377)</i>	
<i>Communication/publication (14 754)</i>	
Activités	39 844
Semaine du Cerveau	18 159
Social Event	881
Soutiens jeunes chercheurs	16 504
Adhésion FENS	4 300
Charges de fonctionnement : 72 491	
Activités : 138 201	
RÉSULTAT	49 807

5 301 € des résultats financiers de nos placements. En ce qui concerne les charges, elles s'élèvent à 210 692 € en 2013, une nette diminution a été enregistrée par rapport à 2012 (244 387 €). Parmi celles-ci figurent les charges de fonctionnement qui s'élèvent à 19 530 €. et celles liées aux activités propres de la Société, à une hauteur de 39 844 €. Les frais de personnels s'élèvent à 151 318 €. Il faut rappeler avec force que le personnel employé par la SN est indispensable pour la vie de notre Société et joue un rôle clé dans la réussite des différentes activités menées. Ces dernières correspondent au fonctionnement propre de la Société (gestion administrative, gestion des cotisations, comptabilité, site web, ...) pour 35 % et à l'organisation des activités (Colloques, Semaine du cerveau, journées scientifiques, ...) pour 65 %.

Au total, la Société dégage en 2013 un résultat positif de 49 807 €.

Pour 2013, il est à noter qu'un partenariat a été établi avec la CASDEN/BPACA que nous remercions.

Afin de poursuivre nos activités futures sans retomber dans le déficit budgétaire, il est impératif de continuer à rechercher de nouveaux partenaires pouvant nous apporter des financements pérennes.

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

L'Assemblée Générale est levée à 15h30.



//

Le Conseil d'administration s'est réuni à Bordeaux le 20 octobre 2014. Les différents thèmes abordés ont été :

Colloque de Montpellier, mai 2015

Les inscriptions commenceront à partir de mi-décembre 2014.

Soutiens aux jeunes chercheurs

En 2015, la Société attribuera des prix de thèse, des soutiens Etudiants, des soutiens aux jeunes chercheurs d'Amérique du Sud et Sud Méditerranée pour leur participation au 12^e Colloque de la Société à Montpellier.

Journées thématiques

Après le succès des premières journées thématiques de la Société des Neurosciences organisées à Lille (19-20 mai 2014) par Luc Buée et Vincent Prévot, le Conseil d'administration a décidé de reconduire cette opération en lançant un appel d'offre pour 2016. Une pré-sélection sera faite en début d'année et une présentation sera demandée aux villes retenues au printemps.

Journées rencontres 2014

Sous l'impulsion du Bureau des Jeunes Chercheurs représenté par Clément Léna, des journées dédiées aux jeunes chercheurs non statutaires pour des échanges et les aider à s'insérer plus facilement professionnellement ont été mises en place dans trois villes : Bordeaux, Marseille et Paris.

Semaine du Cerveau

La prochaine édition de la Semaine du Cerveau aura lieu du 16 au 22 mars 2015.

Stand Washington, 15-19 novembre 2014

La Société des Neurosciences, en partenariat avec l'ITMO Neurosciences, Sciences cognitives, Neurologie, Psychiatrie, l'INSERM, l'ENP et la mission scientifique de l'Ambassade de France, renouvelle l'organisation du stand «Neuroscience in France - From Education to Research» lors du congrès annuel des Neurosciences Américaines à Washington.

Le stand vise à présenter l'organisation de la recherche française en neurosciences et les possibilités de financement les concernant.

Journées des Nouveautés de la Recherche Clinique (JNRC 2015) - Paris 16-17/01/2015

Un symposium commun Société Française de Neurologie et Société des Neurosciences aura lieu au cours des JNRC 2015. Marine Droguerre et Myriam Cayre feront une communication de 10 minutes. De même, trois membres de la Société des Neurosciences donneront une conférence de 30 minutes (V. Crépel, C. Rampon, D. Vivien). //

Lille

| PAR LUC BUÉE ET VINCENT PRÉVOT

Les premières journées thématiques de la Société des Neurosciences ont eu lieu à la Faculté de médecine de Lille, du 19 au 20 mai 2014.



de gauche à droite, Vincent Prévot, Christophe Mulle, Luc Buée, Patrick Vermersch (représentant du Doyen de la Faculté de médecine de Lille)

La petite communauté neuroscientifique lilloise est centrée sur deux thématiques majeures : la cognition et les maladies neurodégénératives et la neuroendocrinologie. Le grand écart a donc été tenté avec un thème intitulé « Perturbations métaboliques dans les maladies neurologiques et mentales ». Cette nouvelle formule a séduit près de deux cents personnes sur deux jours. Organisées sous la forme de sessions posters, de quatre symposiums, cinq conférences plénières et la Lecture Alfred Fessard donnée par Patrick Chauvel, ces journées ont adopté la langue de Shakespeare. En effet, elles ont réuni des orateurs du Canada, des États-Unis, de l'Italie et du Portugal. Les quatre symposiums ont couvert des thèmes aussi différents que « les facteurs environnementaux dans les maladies du Cerveau », « les nouveaux concepts à visée thérapeutiques dans les échanges sang-cerveau », « les événements moléculaires impliqués dans les dysfonctionnements métaboliques des maladies du cerveau » et « la neuro-imagerie dans le vieillissement et la maladie d'Alzheimer ». Quant aux conférences plénières, elles ont couvert des aspects aussi bien génétiques qu'environnementaux. Malgré un programme (très) chargé, la proximité des différents espaces (cafés, repas, posters, conférences) a permis de nombreux échanges scientifiques.

Vous avez aussi pu retrouver une partie des exposés de ces Journées dans la rubrique FOCUS du numéro 63 de Cerveau&Psycho < http://www.cerveauetpsycho.fr/ewb_pages/e/espace-numerique-detail.php?art_id=32905&num=63>.



Quelles conclusions peut-on en tirer ? Les Journées Thématiques sont un moyen d'agrèger les neuroscientifiques autour de sujets précis, permettant ainsi davantage de discussions scientifiques peut-être plus ciblées que lors du colloque biennal. Elles permettent à des villes où la communauté des neuroscientifiques n'est pas majeure de présenter leur savoir-faire et leurs atouts. À Lille, la thématique était un peu patchwork mais cela a permis d'intéresser différents acteurs qui ne se rencontrent pas toujours. Une organisation des symposiums avec un premier exposé plutôt introductif et les suivants plus spécialisés semble être une bonne solution.

Nous espérons que les Journées Thématiques lilloises feront des émules et que d'autres villes prendront le relais. Nous encourageons tous les membres à participer à ses journées.

Nous remercions le Conseil d'administration de la Société d'avoir choisi Lille pour l'organisation de ses premières journées. Nous remercions également l'ensemble de la communauté scientifique de Lille et nos sponsors (Faculté de Médecine de Lille, Université Droit et Santé, la Région Nord/Pas-de-Calais, les fonds FEDER, DN2M, TC2N, le LabEx DISTALZ et les laboratoires Servier) pour leur soutien. Enfin, un grand merci au secrétariat de la Société pour son aide efficace.

luc.buee@inserm.fr

vincent.prevot@inserm.fr



Pour 2016, la Société des Neurosciences lance un appel d'offre pour les communautés désireuses d'organiser les Journées thématiques : www.neurosciences.asso.fr

Lecture Alfred Fessard Patrick Chauvel

Emergence de la sémiologie dans les crises d'Epilepsies

| PAR CHRISTOPHE BERNARD

La Lecture Alfred Fessard 2014 a été donnée par Patrick Chauvel à Lille, le 19 mai.



Patrick Chauvel

Patrick Chauvel, médecin et neurophysiopathologiste, a suivi un parcours inhabituel en entamant sa carrière comme chercheur Inserm au sein de l'unité de recherche Inserm 97 sur l'épilepsie fondée par Jean Talairach en 1970, puis dirigée par Jean Bancaud et Michel Lamarche à l'hôpital Sainte-Anne à Paris. Il entreprend, à partir des années 1975, des recherches d'abord expérimentales, puis cliniques sur les mécanismes des épilepsies.

Sa démarche consiste à élaborer une modélisation expérimentale à partir de questions issues de la clinique, et à comprendre les dysfonctionnements du cortex épileptogène. Il utilise l'enregistrement direct du cerveau humain au moyen d'électrodes intra-cérébrales, non seulement pour guider un geste thérapeutique destiné à guérir une épilepsie, mais aussi pour étudier le fonctionnement et dysfonctionnement du cerveau humain.

La contribution première de Patrick Chauvel a été de démontrer que l'organisation de la zone épileptogène humaine était celle d'un réseau neural défini par un couplage fonctionnel anormal des structures initialement impliquées dans la décharge critique, concept qui s'oppose à la notion classique de "foyer épileptique". La sémiologie clinique des crises est elle-même déterminée par l'activation paroxystique des réseaux qui sous-tendent la cognition et le comportement. C'est dans le domaine des épilepsies frontales, de leur différenciation anatomo-fonctionnelle et de leur traitement chirurgical que Patrick Chauvel est reconnu comme un pionnier. Des progrès très importants ont également été accomplis par son équipe dans les mécanismes qui sous-tendent la dominance hémisphérique pour le langage et, notamment le rôle du cortex baso-temporal dans la production de celui-ci.

Durant toute sa carrière, Patrick Chauvel a pratiqué la multidisciplinarité entre la clinique et la neurophysiologie. Il poursuivra cet objectif à Rennes, à partir de 1990, en créant

un contrat jeune formation Inserm où les neurosciences cognitives vont se développer avec la stéréo-électro-encéphalographie. C'est à cette époque que les sciences pour l'ingénieur entrent dans l'équipe. Celles-ci faciliteront le développement des méthodes de traitement du signal, et des modèles computationnels qui permettent aujourd'hui de mieux comprendre les processus épileptogènes.

C'est sur ces mêmes objectifs qu'à Marseille, Patrick Chauvel a créé en 2012 l'Institut de neurosciences des systèmes. Cet Institut multi-disciplinaire associe des chercheurs en neurobiologie, en neurosciences cognitives et comportementales, en neurologie, en traitement du signal et en mathématiques appliquées. Sa forte originalité est d'introduire les neurosciences théoriques dans le domaine de l'épilepsie. Depuis 2013, Patrick Chauvel collabore activement avec l'Epilepsy Center de la Cleveland Clinic, de manière à développer, de l'autre côté de l'Atlantique, l'exploration pré-chirurgicale par la stéréo-électro-encéphalographie, méthode française créée au sein de l'Inserm.

Patrick Chauvel, héritier de l'École Bancaud-Talairach, a lui-même formé de nombreux cliniciens, maintenant à la tête de différents services en France. Sa vision unique, à la fois expérimentale et clinique, a aussi permis de former une nouvelle génération de chercheurs fondamentalistes ayant une approche concrète (clinicienne) de la recherche en épilepsie. La transmission de son savoir tient du compagnonnage. L'épilepsie, qu'on l'aborde sous l'aspect clinique ou fondamental, est une affaire d'observations et d'expérience.

christophe.bernard@univ-amu.fr

Vie de la Société

Semaine du Cerveau 2014

Un excellent cru pour la 15^e édition !

| PAR ROLAND SALESSE



Voici un bilan qui fait chaud au cœur dans le contexte morose actuel. En effet, la 15^e édition de la Semaine du Cerveau a une nouvelle fois battu des records ! Depuis 2012, nous avons enregistré une augmentation de la fréquentation

de nos manifestations, qui hissait déjà la Société des Neurosciences au premier rang européen de la Semaine du Cerveau. Cette année, nous avons fait mieux encore puisque nous sommes passés de 23000 participants l'an dernier à 35000 cette année, avec 34 villes impliquées (contre 25 en 2013). Il est notable de constater que de nouveaux comités locaux se sont proposés spontanément pour organiser des événements, avec des correspondants lointains comme à La Réunion ou au Maroc. Localement, plusieurs villes se sont regroupées sous une bannière régionale, comme en Limousin. Ce succès indéniable est, une fois de plus, à mettre au compte d'un nombre sans précédent de bénévoles, environ 700 recensés cette année (600 en 2013), avec le soutien de nos organismes de recherche.

Je voudrais citer quelques exemples, que les autres ne m'en veuillent pas ! À La Réunion, c'est une correspondante du milieu associatif qui a mobilisé des mécènes locaux et des conférenciers, avec l'appui d'un collègue de métropole. De nouveaux comités se sont montés à Brest et à Nancy. À Paris, l'implication croissante d'Universcience et la participation de nouveaux lieux (comme l'Institut du Monde Arabe) a permis de tripler le public. Au niveau national, le partenariat avec la Fédération de la Recherche sur le Cerveau (FRC) et le mensuel Cerveau&Psycho se sont renforcés avec des effets bénéfiques.

Désormais, la Semaine commence à être connue des médias, qui anticipent l'événement. Déjà, l'an dernier, nous

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2014	34	689	32619	95	19	281	9	6	67	29	17	3	4
2013	25	576	22217	74	20	74	6	9	23	18	10	2	
2012	23	400	23000	80	18	100		8	32	9	16	4	
2011	16	300	16000	60	13	12		7	18	11	20	1	

1 : villes participantes
2 : bénévoles
3 : participants
4 : conférences
5 : café des sciences
6 : interventions en milieu scolaire et pour les scolaires
7 : visites de laboratoires
8 : pièces de théâtre
9 : ateliers tout public
10 : films
11 : expositions
12 : rencontres littéraires
13 : émissions de radio

Le nombre élevé d'interventions scolaires est en grande partie dû aux nombreuses prestations d'Universcience.

Évolution des actions organisées depuis 2011 pour la Semaine du Cerveau



Caen



Côte d'Azur



Grenoble

avons eu une couverture médiatique sans précédent, y compris des télévisions nationales. Cette fois, les journalistes nous ont contactés bien avant la date pour s'informer des contenus. Heureusement, nous avons préparé nos programmes un peu plus tôt, dès janvier.

Ce succès montre combien les investissements des années précédentes commencent à payer et je suis heureux de remercier tous les partenaires locaux et nationaux qui nous ont aidés.

Mais rien ne se ferait sans l'enthousiasme des comités locaux. Grâce à leur activité, nous avons pu toucher un public nombreux, et notamment des scolaires. Merci à tous nos collègues et à tous ceux qu'ils ont entraînés dans cette aventure !

Je ne peux que souhaiter que le futur cru 2015 soit à la hauteur de nos ambitions. Alors, pour l'année prochaine, faites-vous plaisir en organisant des manifestations scientifiques, faites-les connaître, faites plaisir aux participants et espérons en recueillir les fruits pour nos recherches !

roland.salesse@jouy.inra.fr

Coordinateur national
pour la Société des Neurosciences

Dates 2015 : 16-22 mars
www.semaineducerveau.fr/2015/

1^{ère} édition de la Semaine de la mémoire à Caen et en Basse-Normandie

| PAR FRANCIS EUSTACHE

Une invitation à « *penser, réfléchir et discuter de la mémoire sous toutes ses formes* » : tel était l'objectif de la « Semaine de la Mémoire », organisée du 15 au 20 septembre 2014 à Caen et en Basse-Normandie par l'Observatoire B2V des mémoires, la plateforme d'imagerie Cyceron, la Maison de la Recherche en Sciences Humaines, et Relais d'osciences, structure de médiation scientifique, auxquels s'étaient joints le CNRS, l'Inserm, l'EPHE, différentes institutions et collectivités territoriales... La Basse Normandie avait été choisie comme région pilote pour cet événement d'ampleur nationale, car cette thématique de la mémoire y revêt une importance toute particulière : Mémorial de Caen, IMEC (Institut Mémoire de l'Édition Contemporaine), équipes de recherche reconnues à l'international... Cette première édition a attiré un vaste public qui a pu échanger avec de nombreux chercheurs français et étrangers, spécialistes du sujet.

La Semaine s'est ouverte avec le XIII^e colloque international sur le vieillissement cognitif, avant de proposer pas moins d'une quarantaine de manifestations pendant cinq jours : conférences, tables rondes, ateliers, discussions, projections, expositions... On retiendra tout d'abord le caractère très pluridisciplinaire de la manifestation avec la contribution de psychologues, de neurologues, de psychiatres, de neurobiologistes, d'épidémiologistes... Mais aussi d'écrivains, de spécialistes de sciences humaines et sociales : historiens, sociologues, philosophes, géographes... À la clef, une très grande diversité de sujets traités : des effets de la retraite sur la mémoire au comportement des visiteurs de mémoriaux, en passant par les maladies de la mémoire, la mémoire chez les animaux, l'impact du développement des mémoires numériques et artificielles sur nos propres mémoires... jusqu'aux apports de l'imagerie cérébrale, avec la visite de la plateforme Cyceron.

Cette Semaine de la mémoire aura aussi été marquée par une volonté de mettre spécialistes et grand public en interaction. Ainsi, toutes les conférences et tables rondes ont laissé une large place aux questions des nombreux auditeurs (plus de 300 pour certaines manifestations). Mais les organisateurs ont aussi tenu à donner la parole à des malades. On retiendra par exemple les témoignages d'un homme souffrant d'une amnésie d'identité, de cette femme atteinte de troubles cognitifs consécutifs à un cancer du sein, et aussi ce documentaire sur Odette, une femme atteinte de la maladie d'Alzheimer à un stade avancé, et encore pleine d'humour. Le moment le plus émouvant et le plus empreint d'humanité fut sans doute cette pièce de théâtre jouée dans le grand amphithéâtre Pierre Daure de l'université de Caen par des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, projet mené par Anne-Marie Ergis, professeur de neuropsychologie à l'université Paris-Descartes, et le metteur en scène Shuli Cohen. L'art avait toute sa place dans cette Semaine de la Mémoire : projections de films, installations interactives, danse, chant choral...

Enfin, on retiendra une forte volonté de vulgarisation, sous une forme ludique. Pour preuve, la Semaine de la mémoire



Le championnat de la mémoire

a reçu le label « Fête de la Science 2014 » et un effort particulier a été réalisé pour impliquer la jeune génération. Des collégiens et lycéens ont par exemple été invités à découvrir « XPIore », une animation sur l'intérêt de l'IRM pour étudier le cerveau ou bien encore à jouer au chercheur avec un rat de laboratoire virtuel pour lui faire comprendre et apprendre des consignes. Un championnat de la mémoire entre des collègues de la région a même été organisé. Chaque équipe était composée de deux collégiens et d'un adulte de leur entourage qui, ensemble, devaient mobiliser différents types de mémoire : sémantique, olfactive, visuelle, etc. On l'aura compris, cette Semaine de la Mémoire fut donc à la fois transdisciplinaire, transgénérationnelle et citoyenne avec comme objectif de faire prendre conscience de ce capital à la fois puissant, évolutif et fragile. La mémoire sous toutes ses formes est la préparation du futur mais aussi et surtout, l'apprentissage de la solidarité.

eustache-f@chu-caen.fr

Comptes rendus des colloques parrainés par la Société des Neurosciences

Congrès FEBS-EMBO
Paris, 30/08 au 4/09/2014



| PAR CHRISTINE EBEL

À l'occasion du centenaire de la Société Française de Biochimie et de Biologie Moléculaire (SFBBM) et du cinquantième des deux grandes organisations européennes de la discipline, la FEBS et l'EMBO, le congrès FEBS-EMBO 2014 a rassemblé à Paris 2500 chercheurs, de haut niveau ou jeunes scientifiques, dans le but de présenter les dernières découvertes scientifiques du domaine des sciences du vivant. De l'avis général, ce congrès d'ouverture scientifique a été particulièrement réussi, les conférenciers ayant réussi à faire part très pédagogiquement de leurs avancées scientifiques. Par exemple, en session d'ouverture, Catherine Dulac (Harvard University, Cambridge, US), qui identifie l'identité des neurones sensoriels et circuits de commande moléculaires associés aux réponses sociales spécifiques chez les mâles et les femelles, ou Svante Pääbo (Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Leipzig, DE), qui a montré que 2 % des génomes de l'homme moderne hors Afrique provient de Neandertal. Près de 200 conférenciers ont présenté leurs travaux, en sessions plénières ou paral-

lèles, et 2000 sous forme de posters. En outre, le congrès a comporté des sessions sur la politique, l'édition, la carrière, l'éducation scientifique, la place des femmes en science, et des activités pour les scientifiques aux premiers stades de leur carrière. La Société Française des Neurosciences a activement participé à cet événement : son Président, Christophe Mulle a participé au comité pour la sélection sur résumés des présentations orales et proposé des modérateurs pour quatre sessions, Optogenetics & behaviour, Circadian clocks, Neural circuits, et Neuronal function & imaging. La Société des Neurosciences a en outre participé à l'animation d'un stand présentant les sociétés savantes françaises associées à cet événement incontournable dans cette discipline en Europe.

christine.ebel@ibs.fr

2^e École d'été internationale NutriBrain Nutrition et Fonctions cérébrales Bordeaux, 1-12/09/2014

| PAR SOPHIE LAYÉ



La 2^e édition de l'école d'été internationale NutriBrain s'est déroulée avec succès à Bordeaux du 1^{er} au 12 septembre. Organisée par le laboratoire NutriNeuro (Dir. : Dr S. Layé), l'école NutriBrain propose aux jeunes chercheurs du monde entier une formation unique sur les relations complexes entre nutrition et cerveau, un thème innovant qui nécessite une approche intégrée et une connaissance pointue de ces deux domaines. Cette année, des conférenciers de renom (1) ont présenté des données récentes sur les processus cognitifs et motivationnels impliqués dans les choix alimentaires ainsi que les mécanismes par lesquels la consommation de diète palatable ou de lipides complexes influence ces processus. NutriBrain, dont la société des Neurosciences est partenaire, est organisée à l'Université de Bordeaux tous les deux ans, et propose une formation théorique et pratique de deux semaines aux jeunes chercheurs de tous pays, grâce à des soutiens financiers nationaux et internationaux (2). Elle a accueilli 18 doctorants et post-doctorants français et étrangers (Australie, Canada, Espagne, Italie, Hongrie, Pays-Bas, Portugal, Maroc, Mexico, USA). Elle proposait cette année 4 bourses d'inscription. Outre les conférences et les workshops en imagerie à haute résolution (BIC) et en recherche clinique (SANPSY), les jeunes chercheurs

élaborent et réalisent un projet scientifique dans les laboratoires partenaires de Bordeaux Neurocampus. Via ce programme complet, l'opportunité est donnée aux jeunes scientifiques d'interagir avec des spécialistes des domaines de la nutrition et des neurosciences ainsi que d'acquérir de nouvelles techniques sophistiquées et novatrices allant de la biologie moléculaire à l'étude du comportement, du modèle animal à l'Homme.

Autres Partenaires : Institut National de la Recherche Agronomique, Réseau Québécois de Recherche sur le Vieillessement, Société française de nutrition. Pour en savoir plus : <http://nutribrain.u-bordeaux.fr/>,

- (1) R. Bazinet (University of Toronto, Canada), S. Bouret (Children's Hospital Los Angeles, USA), D. Cota (INSERM, France), T. Davidson (American University, USA), Y. Dudai (Weizmann Institute, Israël), S. Fulton (University of Montreal Hospital Center, Canada), C. Junien (INRA, France), S. La Fleur (University of Amsterdam, Pays-Bas), S. Layé (INRA, France), T. Reyes (University of Pennsylvania, USA), Y. Ulrich-Lai (University of Cincinnati, USA)
- (2) Conseil Régional d'Aquitaine, Université de Bordeaux (programme Idex), le LabEx BRAIN, Bordeaux Neurocampus, l'Institut Carnot LISA, la société de Neuroendocrinologie et l'European Brain and Behaviour Society

Distinctions

Prix Lasker-DeBaakey 2014

| PAR SERGE PINTO & DAVID BLUM ex 318

Le Professeur Alim-Louis Benabid a reçu cet automne, conjointement avec le Professeur Mahlon DeLong, le prix Lasker-DeBaakey 2014 pour la recherche médicale clinique. Ce prix prestigieux récompense cette année un neurochirurgien de renommée internationale qui, par le développement de la technique de stimulation cérébrale profonde, a ouvert la voie à une recherche cruciale pour la compréhension des relations cortico-sous-corticales et de leurs dysfonctionnements. Cette approche, à l'interface entre recherche fondamentale et clinique, a contribué à une recherche de haut-niveau dans le domaine de la neurostimulation. Comme l'ont déjà fait nombre de nos collègues, nous adressons nos plus chaleureuses félicitations au Professeur Benabid.»

Prix Ariens 2014

Membre de la Société des Neurosciences, Mark J. Millan a reçu le prix Ariens 2014. Ce prix international, qui englobe l'ensemble des domaines de la pharmacologie, est organisé par la Société Hollandaise de Pharmacologie, en mémoire du Professeur Everhardus J. Ariens, pionnier de la pharmacologie moléculaire (agonistes et antagonistes, stéréochimie, inhibition compétitive). Parmi les lauréats précédents, on peut citer en 2010, Brian Kobilka (Prix Nobel 2012). Le Dr Millan est né à Edimbourg et a été formé à Cambridge. Il est Professeur honorifique à l'Université du Glasgow et travaille à l'Institut de Recherches Servier, en région parisienne. Lors de son « Ariens Lecture », il a parlé de « Course alteration for Schizophrenia ».



Promo Nutribrain



Société
des
Neurosciences



12^e COLLOQUE

Montpellier, 19 · 22 mai 2015

Inscriptions et propositions de résumés : décembre 2014

■■■■ www.neurosciences.asso.fr