

Sommaire

Éditorial	p. 2
Histoire des Neurosciences	p. 3
• Le syndrome de Wernicke-Korsakoff : un premier pas vers l'anatomie de la mémoire	
Clubs	p. 8
• Évolution du club de la BHE et naissance de la Société d'Étude des Interfaces entre le Sang et le Cerveau	
Dossier	p. 9
• La transgénèse au secours de la neuroanatomie	
Vie de la Société	p. 14
Jeunes chercheurs	p. 15
• Les soutiens de la <i>Société des Neurosciences</i> aux jeunes chercheurs	
Colloques thématiques de la Société des Neurosciences	p. 16
• Brain Diseases and Molecular Machines 2008: spotlights from evolution, development and network biology	
• NeuroComp08	
• Programming and epigenetics	
Brèves	p. 19

Éditorial

par Yves Tillet



C'est le premier éditorial d'un rédacteur en chef neurobiologiste à l'INRA (si ! si ! il y en a !), le second d'un neuroendocrinologiste depuis que Jacques Epelbaum a assuré cette fonction, au début de la *Lettre*. Dans les deux cas, j'espère qu'il y en aura d'autres. C'est pour moi un réel honneur et un lourd défi que de succéder à mes illustres et talentueux prédécesseurs, défi que je vais essayer de relever avec l'aide du Comité de rédaction, dont, je n'en doute pas, la stabilité me sera secourable. Je les en remercie par avance !

Certains s'étonneront peut-être de savoir qu'il y a des neurobiologistes à l'INRA, c'est bien pour ça qu'en rejoignant le *Comité de Rédaction* au printemps dernier, j'avais proposé de faire le point sur ce sujet. Les neurosciences ne sont pas très visibles à l'INRA et c'est bien dans l'intention d'améliorer leur visibilité que j'avais écrit cet article. Pour cela, j'ai enquêté le plus minutieusement possible dans les documents et rapport des départements et autres unités de l'Institut et je pensais bien avoir réussi à identifier toutes les unités qui développent des études sur le système nerveux, mais la dispersion était encore plus importante que je ne l'avais imaginée. Des collègues me l'ont gentiment rappelé : j'avais oublié l'unité "Physiologie de l'Insecte : Physiologie et Signalisation", une UMR INRA-Université P6, située à Versailles et à Paris 6, dirigée par Sylvia Anton à qui je présente mes plus plates excuses. Cette unité dynamique est rattachée au département de "Santé des plantes et Environnement", la localisation de ces équipes de Neurobiologie dans un département voué à l'étude des végétaux illustre bien la dispersion et le large spectre des thématiques concernées par les neurosciences.

Avec toute l'équipe de rédaction, nous avons essayé de préparer un numéro aussi attrayant que possible, avec un dossier sur les nouveaux traceurs en neuroanatomie. La découverte et le développement de nouvelles molécules fluorescentes associés au génie génétique permettent maintenant le marquage simultané de nombreuses populations de neurones. Plongez-vous dans l'article de Luc Dupuis, et vous verrez combien ces

nouvelles approches sont prometteuses. Je n'oublie pas la traditionnelle rubrique d'*Histoire des Neurosciences* remarquablement pilotée par Jean-Gaël Barbara ; cette fois-ci, vous pourrez lire un article de Jean-Claude Dupont et Francis Eustache consacré à Sergueï Korsakov et à ses travaux. Malgré notre perspicacité, nous n'avons pas réussi à recueillir les propos souhaités pour la *Tribune libre*, personne n'a désiré s'exprimer en cette période d'incertitude qui concerne tous les organismes, je ne dis pas les "Instituts", sans compter les Universités qui n'ont pas encore toutes pris la mesure de leur "autonomie"... nous ferons mieux la prochaine fois...

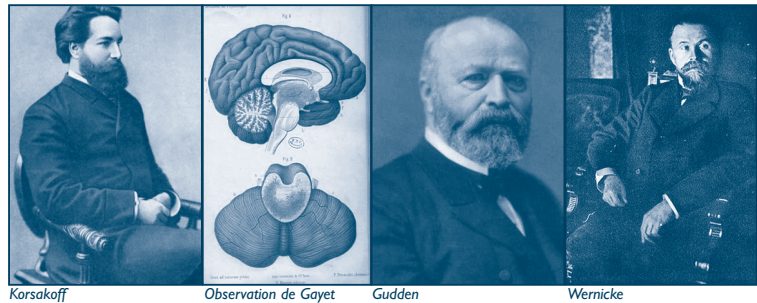
Notre Société est active dans de nombreux domaines avec le soutien aux colloques thématiques et vous trouverez dans ce numéro les comptes-rendus de trois réunions récentes, mais elle soutient aussi nos jeunes collègues doctorants ou post-doctorants par de nombreuses actions détaillées dans l'article de notre *Secrétaire générale*. Ces actions envers les étudiants sont importantes, car ils constituent les forces vives de nos laboratoires et nous nous devons de les aider au mieux pour leur permettre de poursuivre leurs recherches dans nos équipes. Le dynamisme de la *Société des Neurosciences* se traduit aussi par l'évolution des clubs et vous lirez avec attention l'évolution du *Club de la Barrière Hémato-Encéphalique* vers la toute nouvelle *Société d'Étude des Interfaces entre le Sang et le Cerveau* qui vient enrichir le paysage des neurosciences françaises.

Ce numéro est aussi celui de l'année du *Colloque de la Société à Bordeaux*. À ce sujet, nous avons essayé d'analyser les propositions de symposium, en augmentation constante, des quatre derniers colloques, ce qui signe, là aussi, le dynamisme de notre communauté, dynamisme qui, je n'en doute pas, nous permettra de nous retrouver nombreux à Bordeaux en mai prochain.

En attendant, je vous souhaite une bonne lecture à toutes et à tous ! ■

Le syndrome de Wernicke-Korsakoff : un premier pas vers l'anatomie de la mémoire

par Jean-Claude Dupont



Korsakoff

Observation de Gayet

Gudden

Wernicke

Serguei Korsakoff (1853-1900) est connu pour un fameux syndrome auquel il a laissé son nom, associant une amnésie antérograde caractéristique à la polynévrite alcoolique. Avec Korsakoff, pour la première fois, une atteinte psychique très spécifique est reliée à un trouble organique. C'est cependant Carl Wernicke (1848-1905) qui inaugure au niveau cérébral l'ère anatomopathologique de l'étude de la mémoire. Le syndrome de Wernicke-Korsakoff a conforté l'idée selon laquelle la mémoire n'est pas unitaire et que les processus de mémoire explicite et implicite font appel à des systèmes cérébraux distincts. On se propose ici de rappeler au tournant des XIX^e et XX^e siècles les premiers moments de cette construction ouvrant la voie à cette anatomie de la mémoire.

Le syndrome de Korsakoff

En 1887, le jeune psychiatre russe Serguei Korsakov, qui vient de soutenir une thèse en médecine sur les paralysies alcooliques, publie un long article intitulé "Les troubles des fonctions psychiques dans la paralysie alcoolique et leur relation avec la perturbation de la sphère psychique dans de multiples névrites d'origine non alcoolique"⁽¹⁾. Korsakov y décrit un groupe d'une vingtaine de patients, pour la plupart alcooliques, qui associent des troubles polynévritiques (paralysies, contractures, douleurs, atrophies musculaires, faiblesses, vertiges) et des troubles psychiques (perte de mémoire, irritabilité, anxiété, peur, dépression). Il décrit ainsi une "psychose polynévritique" (*psychosis polyneuritica*), en faisant l'hypothèse que la même cause qui affecte le système nerveux périphérique doit atteindre aussi certaines portions du système nerveux central.

En 1889, il présente d'autres cas dans deux articles supplémentaires. Les troubles polynévritiques peuvent être si légers qu'ils peuvent devenir indétectables chez les patients amnésiques. Les symptômes peuvent être associés non seulement à l'alcoolisme, mais à la fièvre typhoïde, la tuberculose ou les suppurations abdomino-pelviennes prolongées : infections puerpérales, occlusions intestinales. La cause pourrait en être une toxine, d'où le nouveau nom qu'il donne à l'affection : *cerebropathia psychica toxæmica*⁽²⁾. Dans son second article de 1889⁽³⁾, il décrit, simultanément à l'atteinte polynévritique, le début des symptômes psychiques, qui peuvent n'être qu'une légère irritation et une perte d'attention. Les symptômes évoluent ensuite soit vers un delirium tremens avec agitation extrême, peur, hallucinations et préservation relativement bonne de la conscience, soit vers une confusion mentale, dépressive ou maniaque, avec amnésie consécutive, soit vers une amnésie prédominante sur les autres symptômes mais où la conscience est préservée.

L'amnésie caractéristique est minutieusement décrite par Korsakoff : elle est antérograde, c'est-à-dire qu'elle concerne les faits postérieurs à l'installation des troubles. Le patient est incapable d'enregistrer les conversations et les explications qui lui sont données, d'où une désorientation spatio-temporelle : il parle des événements et des personnes d'une époque ancienne comme si elle était la sienne, mais oublie les événements et personnes actuelles. À l'amnésie peuvent donc s'associer répétitions (des lectures, des questions), fausses reconnaissances (le sujet croit reconnaître des personnes qu'il n'a jamais vues), et confabulations (déclarations erronées, inventions) cherchant à compenser les oublis. Le sujet est anosognosique à l'égard de son trouble. On note aussi une amnésie rétrograde relative, c'est-à-dire qui concerne les événements antérieurs au début des troubles mais seulement récents. Les souvenirs anciens peuvent être évoqués, de même que persistent les connaissances didactiques. Contrastant avec la gravité de l'atteinte de la mémoire autobiographique, les capacités intellectuelles du patient sont conservées et un certain apprentissage reste possible. L'amnésie n'est pas constante et varie selon l'état de fatigue du sujet.

Korsakoff souligne que les troubles cognitifs liés à l'alcoolisme avaient bien déjà été étudiés, notamment par le Suédois Magnus Huss (1807-1890)⁽⁴⁾. Mais ses prédécesseurs considéraient les troubles psychiques comme une simple complication de l'alcoolisme et ne les avaient pas décrits en détail. Il pense quant à lui, avoir délimité une

(1) Korsakoff, S. S. (1887). *Vestnik psikiatrii*, 4(2), 1-102.

(2) Korsakoff, S. S. (1889). *Medizinskoje Obozrenije*, 31(13), 3-18.

(3) Korsakoff, S. S. (1889). *Ejenedelnaja Klinicheskaja Gazeta*, 9(5, 6, 7).

(4) L'ouvrage de Huss publié à Stockholm en deux parties (1849, 1851), *Alcoholismus chronicus eller kronisk alkoholsjukdom*, avait été traduit en allemand par Gerhard von Dem Busch (1791-1868) (Leipzig, 1852). On peut y ajouter les observations de John Coakley Lettsom (1787), James Jackson (1822), Samuel Wilks (1868), Robert Lawson (1879).

Le syndrome de Wernicke-Korsakoff... (suite)

entité nosologique nouvelle, caractérisée par l'association de la polynévrite et des troubles psychiques, et dont l'étiologie n'est pas nécessairement liée à l'alcoolisme. Ses élèves l'appelleront la "maladie de Korsakoff".

Korsakoff publiera ses conceptions en français en 1889 dans la Revue Philosophique⁽⁵⁾. Il y rejoint les idées que Théodule Ribot (1839-1916) avait développées dans Les maladies de la mémoire (1881), prétendant que les souvenirs récents sont les plus fragiles⁽⁶⁾. Un autre mémoire paraîtra en russe en 1890 sur "Les troubles de la mémoire et leur diagnostic"⁽⁷⁾. Il y a peu à ajouter encore aujourd'hui sur les descriptions cliniques de Korsakoff de l'amnésie antérograde et de la confabulation⁽⁸⁾.

Une polémique qui mettra en jeu les auteurs allemands et russes naît cependant, remettant en cause l'association de la polynévrite et des troubles psychiques. Pour certains, l'association semblait inconstante, et on ne pouvait parler de "maladie". En 1897, lors du 12^e congrès international de Médecine organisé par Korsakoff à Moscou, Friedrich Jolly (1844-1904) propose le terme de "syndrome de Korsakoff" ou de "psychose de Korsakoff", pour nommer les troubles psychiques décrits par Korsakoff. Différents traumatismes, maladies, toxines et même la diète prolongée pourraient déterminer des atteintes périphériques, ou centrales, ou les deux et provoquer le syndrome de Korsakoff. Après la mort de Korsakoff, les cas décrits se multiplient et on tente de démonter la fabrication des confabulations chez l'amnésique.

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke

Ce qu'il manque à Korsakoff, malgré la précision de la clinique, ce sont des arguments anatomopathologiques. L'atrophie corticale chez les alcooliques semblait accréditer le fait d'une implication du cortex, censé par ailleurs être le siège des fonctions supérieures. Korsakov et son élève Vladimir Serbski (1858-1917) avaient cependant cherché en 1892 des lésions dans le cortex sans en trouver⁽⁹⁾.

Carl Wernicke examine lui aussi soigneusement le cerveau de ses malades. Tout à fait indépendamment de Korsakoff, il décrit en 1881 chez des patients alcooliques

et non alcooliques une encéphalopathie qu'il nomme *Polioencephalitis haemorrhagica superior*, qui sera bientôt connue sous le nom d'encéphalopathie de Wernicke⁽¹⁰⁾. Elle se manifeste par une démarche ataxique, une paralysie oculaire et une confusion mentale. Comme Korsakoff, Wernicke pense qu'à la différence de ses prédécesseurs, il a décrit une nouvelle entité pathologique.

Charles Gayet (1833-1904), chirurgien et ophtalmologiste, décrira cependant en 1875 une encéphalopathie similaire⁽¹¹⁾. Le sujet de Gayet était dénutri, avec somnolence, double ptosis, astasie-abasie et était décédé en trois mois. La maladie est connue par le public francophone sous le nom d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke.

Wernicke et Korsakoff n'avaient pas fait le parallèle de leurs travaux respectifs. C'est Karl Bonhoeffer (1868-1943) qui va montrer que la majorité des patients alcooliques ou non alcooliques atteints d'encéphalopathie de Wernicke développent plus tard un syndrome de Korsakoff, et que la plupart des patients atteints d'amnésie de Korsakoff montraient au début des signes d'encéphalopathies de Wernicke⁽¹²⁾. La discussion portera alors de nouveau sur l'association dans le temps des deux syndromes, ou leur indépendance. Au début du XX^e siècle, le syndrome combiné de Wernicke-Korsakoff apparaissait non seulement consécutif à l'alcoolisme, mais aussi aux tumeurs, infections, démences séniles, intoxications, neurosyphilis, dépressions, et même à certaines atteintes gastro-intestinales.

Aujourd'hui, on considère le syndrome de Wernicke, réversible sous traitement (voir plus loin), comme une urgence diagnostique et thérapeutique du fait d'une mortalité d'environ 15 % et d'une évolution possible vers un syndrome de Korsakoff, généralement irréversible, qui représente la phase chronique d'évolution lente.

L'implication du diencéphale

Si l'atteinte périphérique ne faisait aucun doute pour les troubles polynévritiques, il restait à identifier la lésion cérébrale responsable des troubles amnésiques. Selon

(5) Korsakoff, S. S. (1889). Étude médico-psychologique sur une forme des maladies de la mémoire. *Revue Philosophique de la France et de l'Étranger*, 28, 501-530.

(6) Ribot, T. (1881). *Les maladies de la mémoire*. Paris: Alcan.

(7) Korsakoff, S. S. (1890). *Moskva: Lisniera & Romana*.

(8) Korsakoff passe en Russie comme un des fondateurs de la psychiatrie dans ce pays. En dehors des paralysies alcooliques, il développera le concept de paranoïa. Son *Manuel de psychiatrie* (Moskva, 1893) fit longtemps autorité. Après sa mort prématurée, on donna son nom à une revue (*Zhurnal Nevropatologii i Psikhiiatrii imeni Korsakova*).

(9) Korsakoff, S. S., & Serbsky, W. (1892). Ein Fall von polyneuritischer Psychose mit Autopsie. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 23, 112-114.

(10) Wernicke, C. (1881). Die acute, hämorrhagische Polioencephalitis superior. In *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende* (Vol. 2, pp. 229-242). Berlin: Fischer.

(11) Gayet, C. J. A. (1875). Affection encéphalique (encéphalite diffuse probable) localisée aux étages supérieurs des pédoncules cérébraux et aux couches optiques, ainsi qu'au plancher du quatrième ventricule et aux parois latérales du troisième. *Archives de physiologie normale et pathologique*, 2(2), 341-351.

(12) Bonhoeffer, K. (1901). Die akuten Geisteskrankheiten der Gewohnheitstrinker. Eine klinische Studie. Jena: G. Fischer ; Bonhoeffer, K. (1904). Der Korsakowsche Symptomenkomplex in seinen Beziehungen zu den verschiedenen Krankheitsformen. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychologie*, 61, 744-752.

Wernicke, la substance grise à proximité du troisième ventricule et sur le plancher du quatrième ventricule devait être impliquée, car elle comportait de nombreuses petites lésions hémorragiques.

Cette région comprend les corps mamillaires. Johan Bernhard Aloys von Gudden (1824-1886), excellent anatomiste et psychiatre que Louis II de Bavière entraîna avec lui au fond du lac Herrenchiemsee, avait noté dès 1896, l'aspect rougeâtre des corps mamillaires chez les alcooliques présentant des troubles psychiques⁽¹³⁾. Les corps mamillaires furent alors l'objet de toutes les attentions. Dans les années vingt, E. Gamper décrit une vingtaine de cas d'altération de ces corps chez des malades atteints du double syndrome⁽¹⁴⁾. Commence alors l'ère anatomopathologique impliquant ces corps mamillaires : en Hongrie⁽¹⁵⁾, en Allemagne⁽¹⁶⁾, en France⁽¹⁷⁾, aux États-Unis⁽¹⁸⁾. Cependant d'autres régions pouvaient être atteintes, ainsi le noyau dorso-médian du thalamus. Une controverse naîtra alors entre les écoles européennes et américaines au sujet de l'implication respective de ces deux structures⁽¹⁹⁾. Quoi qu'il en soit, une lésion diencephalique était bien en cause.

L'avitaminose

Les causes de ces lésions restent mystérieuses à la fin du XIX^e siècle. Entre l'hypothèse toxique de Korsakoff et l'hypothèse inflammatoire de Wernicke, la première paraissait plus vraisemblable. Cependant l'alcool ne pouvait être lui-même la toxine, puisqu'il y avait des malades non-alcooliques, et que les lésions semblaient

persister même après que les alcooliques aient cessé de boire. D'où l'idée d'une toxine secondaire qui gagnerait le cerveau, qui pouvait être d'origine endogène (auto-intoxication) et dont l'apparition pouvait être liée à l'état déficient du malade. Il était clair par ailleurs qu'une meilleure alimentation, en dehors de l'abstinence alcoolique, pouvait améliorer l'état des malades. Karl Neubürger (1890-1972) insiste dans les années trente sur l'état de dénutrition des malades atteints du syndrome de Wernicke-Korsakoff, accréditant l'idée d'une étiologie nutritionnelle⁽²⁰⁾.

À la fin du XVIII^e siècle, on avait montré que les marins nourris de riz décortiqué développaient les symptômes polynévritiques du béribéri, et que les troubles cessaient après un régime de riz cru. Casimir Funk (1884-1967) isole en 1911 une substance cristalline hydrosoluble des écorces de riz qui guérit les pigeons atteints de polynévrites suite à un régime de riz décortiqué. Il nomme cette substance vitamine. Ce n'est pas avant le milieu des années trente que l'on envisage la cause du syndrome de Wernicke-Korsakoff comme un déficit vitaminiq ue spécifique. Les rats et les pigeons privés de vitamine B1 présentent d'un point de vue anatomopathologique les mêmes lésions hémorragiques que les malades atteints du syndrome de Wernicke-Korsakoff⁽²¹⁾. Ainsi, l'alcoolisme et les états de dénutrition entraînent par avitaminose B1 la lésion diencephalique.

Cette phase d'expérimentation animale sera suivie naturellement d'une phase thérapeutique, au cours de laquelle on administrera aux malades de larges doses de thiamine avec succès, moins d'ailleurs sur l'amnésie proprement dite que sur les autres symptômes. La discussion de plusieurs déficits vitaminiq ues impliqués se poursuit. Mais la mise en évidence de l'étiologie carencielle du syndrome de Wernicke-Korsakoff eut des conséquences thérapeutiques considérables et le traitement consiste toujours (aujourd'hui) principalement en l'administration de vitamine B1.

Une implication précoce de l'hippocampe et du lobe temporal médian

D'un point de vue plus fondamental, dès la fin du XIX^e siècle, d'autres territoires cérébraux sont incriminés dans l'amnésie. L'implication de l'hippocampe (logé dans la partie interne des lobes temporaux) dans les troubles de la mémoire commence avec les expériences de Sanger

(13) Gudden, H. (1896). *Klinische und anatomische Beiträge zur Kenntniss der multiplen Alkoholneuritis nebst Bemerkungen über die Regenerationsvorgänge im peripheren Nervensystem*. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 28(3), 643-771.

(14) Gamper, E. (1928). *Zur Frage der Polioencephalitis haemorrhagica der chronischen Alkoholiker, Anatomische Befunde beim Alkoholischen Korsakow und ihre Beziehungen zum klinischen Bild*. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 102, 122-129.

(15) Benedek, L., & Juba, A. (1944). *Beiträge zur Pathologie des Diencephalon. III. Histologische Befunde beim chronisch-alkoholischen Korsakoff-Syndrom*. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 177(1), 282-292.

(16) Conrad, K., & Ule, G. (1951). *Ein Fall von Korsakow-Psychose mit anatomischem Befund und klinischen Betrachtungen*. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 165(5), 430-445.

(17) Delay, J., & Brion, S. (1954). *Syndromes de Korsakoff et corps mamillaires*. *Encéphale*, 43, 193-200.

(18) Malamud, N., & Skillickorn, S.A. (1956). *Relationship between the Wernicke and the Korsakoff syndrome; a clinicopathologic study of seventy cases*. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 76(6), 585-596.

(19) Cf. Adams, R. D., Collins, G. H., & Victor, M. (1962). *Troubles de la mémoire et de l'apprentissage chez l'homme. leurs relations avec les lésions des lobes temporaux et du diencephale*. In P. Passouant (Ed.), *Physiologie de l'hippocampe* (pp. 272-296). Paris: Editions du CNRS; Victor, M. (1964). *Observations on the amnesic syndrome in man and its anatomical basis in brain function*. In M. Brazier (Ed.), *Brain Function: RNA and Brain function memory and learning* (pp. 311-340). Berkeley: University of California Press; Delay, J., & Brion, S. (1969). *Le syndrome de Korsakoff*. Paris: Masson.

(20) Neubürger, K. (1931). *Über Hirnveränderung nach Alkoholmissbrauch*. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 135, 159-209.

(21) Alexander, L. (1940). *Wernicke's disease. Identity of lesions produced experimentally by B1 avitaminosis in pigeons with hemorrhagic polioencephalitis occurring in chronic alcoholism in man*. *American Journal of pathology*, 16(1), 61-70.

Le syndrome de Wernicke-Korsakoff... (suite)

Brown (1852-1928) et Edward Albert Schäfer (1850-1935) d'ablation des lobes temporaux chez le singe⁽²²⁾.

Mais le premier cas humain est présenté par Vladimir Bekhterev (1857-1927), celui d'un malade souffrant de troubles mnésiques atteint d'une lésion bilatérale de l'hippocampe, du gyrus unciné et du cortex temporal⁽²³⁾.

Pendant longtemps, les lobes temporaux et l'hippocampe sous-jacent n'éveillent cependant guère l'attention, malgré les autopsies de malades atteints de démences (maladie d'Alzheimer, maladie de Pick, maladie de Creutzfeld-Jakob) et présentant des troubles de la mémoire de type korsakovien avec, entre autres atteintes, celles de ces zones. Plusieurs éléments vont relancer l'intérêt pour ces zones et pour la mémoire récente : la description du circuit hippocampo-mamillo-thalamique par James Papez (1883-1958)⁽²⁴⁾ ; la stimulation électrique du lobe temporal et de l'hippocampe par Wilder Penfield (1891-1976) qui provoque des phénomènes mémoriels de type "flash-back"⁽²⁵⁾, et au milieu des années cinquante la description de nouveaux cas de lésions hippocampiques accompagnés d'amnésie.

La neurochirurgie va apporter ensuite sa pierre à l'édifice anatomique : vers la fin des années quarante et le début des années cinquante, se multiplient de nombreuses tentatives pour soigner les malades atteints de troubles neurologiques et psychiatriques : lobotomie préfrontale, section du corps calleux, ablation de l'amygdale. On propose ainsi la résection du lobe temporal pour soigner l'épilepsie sévère et les troubles psychotiques. Le fameux cas H.M. de William Beecher Scoville (1906-1984), qui a subi une double exérèse du lobe temporal médian, suivi pendant de nombreuses années par Brenda Milner (née en 1918), confirme l'implication de l'hippocampe⁽²⁶⁾.

Selon Scoville et Milner, l'hippocampe et les corps mamilloires étaient fonctionnellement liés. Les lésions responsables du syndrome de Korsakoff se trouvent intéresser de façon bilatérale, mais non forcément symétriquement, le circuit hippocampo-mamillo-thalamique.

- (22) Brown, S., & Schäfer, E. A. (1888). An investigation into the functions of the occipital and the temporal lobes of the monkey's brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London (Biology)*, 179, 303-327.
- (23) Bekhterev, V. (1900). Demonstration eines Gehirns mit Zerstörung der vorderen und inneren Theile der Hirnrinde beider Schläfenlappen. *Neurologisches Zentralblatt*, 19, 990-991.
- (24) Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 38, 725-743.
- (25) Penfield, W. (1952). Memory mechanisms. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 67, 178-198.
- (26) Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20, 11-21.

Les symptômes de l'amnésie après lésion du lobe temporal médian se révèlent similaires à ceux qui accompagnent le syndrome de Korsakoff. Les atteintes hippocampiques bilatérales (hippocampectomies) s'accompagnent d'une amnésie antérograde avec oubli à mesure, bien que sans fabulation. Dans les deux cas, les amnésiques perdent leur mémoire explicite (déclarative), celle des faits et des événements, surtout récents, et gardent leur mémoire implicite (non déclarative), notamment celle des savoir-faire.

Par la suite, se poursuivra avec les neurosciences cognitives le fractionnement fonctionnel de la mémoire. En attendant, à la fin du XIX^e siècle, la distinction entre mémoire déclarative et non déclarative est déjà présente chez Ribot, selon lequel la mémoire déclarative, particulièrement celle des souvenirs récents, est plus fragile que la mémoire des actes automatiques. Selon la loi de la dissolution de la mémoire, ce qui est nouveau disparaît plus rapidement que ce qui est ancien, et ce qui est complexe disparaît plus tôt que ce qui est simple : la psychopathologie laisse déjà transparaître la multiplicité fonctionnelle de la mémoire. Il restait à planter un décor anatomique supportant cette multiplicité fonctionnelle, qui pourrait servir à l'étude ultérieure de mécanismes spécifiques. La chose est entreprise tout aussi précocement par l'anatomopathologie, qui propose que l'atteinte de la mémoire récente corresponde à celle des structures diencephaliques, et selon certains comme Bekhterev, du lobe temporal interne. ■

Jean-Claude Dupont

Jean-Claude.Dupont@u-picardie.fr



Jean-Claude Dupont
Charcot
À la conquête du cerveau
Les Génies de la Science.
Novembre 2008 -
Janvier 2009.

SS Korsakoff, l'humaniste

SS Korsakoff est connu des médecins et des neuroscientifiques du monde entier pour le syndrome amnésique qui porte son nom. La sémiologie continue d'en être précisée dans des travaux modernes de neuropsychologie qui s'appuient sur de nouveaux concepts et de nouvelles méthodologies. De plus, les méthodes d'imagerie cérébrale contribuent à une lecture renouvelée de la physiopathologie de ce syndrome. Enfin, les études de ces patients continuent de faire évoluer les théories de la mémoire humaine en soulignant la préservation de certaines capacités fonctionnelles chez ces grands amnésiques (comme l'acquisition de nouvelles connaissances conceptuelles ; Pitel et al., 2009 ; Eustache et Desgranges, 2008 pour revue). Dès la fin du XIX^e siècle, Korsakoff avait remarqué qu'un patient profondément amnésique (atteint d'un syndrome de Korsakoff) change de comportement lors de sa deuxième rencontre avec le médecin (alors qu'il n'en a pas de souvenir conscient) : il ne lui tend plus la main pour le saluer, comme il l'avait fait la première fois. Korsakoff a vu dans le comportement de cet amnésique le caractère composite de la mémoire et a ouvert la voie aux théories multisystèmes qui nous font progresser encore aujourd'hui.

Mais d'autres facettes de l'œuvre de ce neuropsychiatre russe sont largement méconnues, tout du moins en occident (Witkowski et al., 2008). Korsakoff a exercé dans différentes institutions de Moscou où il a acquis une notoriété du fait de ses approches thérapeutiques novatrices qui tranchaient avec les méthodes carcérales d'un autre temps. Il a ensuite pris la direction de la clinique psychiatrique Morozova (du nom des donateurs) qui deviendra ultérieurement la clinique SS Korsakoff.

Il supprime notamment la contention largement utilisée à cette époque. Il privilégie les relations humaines entre les personnels et les patients. Korsakoff s'intéresse particulièrement aux rapports sociaux responsables du développement de maladies mentales, parmi lesquels il relève un milieu social défavorable, les difficultés économiques ainsi que le manque d'éducation. Il introduit ce qui est appelé aujourd'hui l'art-thérapie et cela sous des formes diverses. Pour l'anecdote, la propriété de Léon Tolstoï jouxte le jardin de la clinique psychiatrique et une petite porte permet à l'écrivain d'y entrer librement. Il réalise d'ailleurs des spectacles avec les acteurs-patients.

Korsakoff se consacre également à la formation des médecins de son époque en développant les enseignements théoriques et pratiques de cette nouvelle psychiatrie clinique. Son dévouement pour les étudiants se retrouve dans les nombreuses demandes de bourses écrites de sa main. Mais en tant que Président de l'"association pour l'aide aux étudiants nécessiteux", il indique clairement ce qu'il attend d'eux : "Avant tout, je souhaite que tous les étudiants reconnaissent la nécessité absolue de l'éducation, qu'ils aiment profondément la science et la connaissance, et qu'ils dédaignent l'ignorance". Korsakoff a contribué à la création du premier laboratoire de psychologie expérimentale en Russie ; en tant que Professeur de neurologie et de psychiatrie de l'université de Moscou, il a structuré l'enseignement de la psychiatrie en Russie et a organisé différentes réunions scientifiques internationales. Mais, au total, le projet cohérent à visée profondément humaniste est une facette méconnue de l'œuvre de SS Korsakoff qui méritait d'être soulignée aux lecteurs de la Lettre des Neurosciences.

Thomas Witkowski

neurohtp@ch-aunay.fr

Francis Eustache

neuropsych@chu-caen.fr

Références :

- Eustache F, Desgranges B. MNESIS: Towards the Integration of Current Multisystem Models of Memory. *Neuropsychol Rev*, 2008, 18, 53-59.
 Pitel AL, Beaunieux H, Guillery-Girard B, et al. How do Korsakoff patients learn new concepts? *Neuropsychologia*, 2009, 47, 879-886.
 Witkowski T, Pitel AL, Beaunieux H, et al. Sergueï Sergueïevitch Korsakoff: "le savant, le penseur, le psychiatre, l'humaniste". *Rev Neurol*, 2008, 164, 291-298.



La Clinique SS Korsakoff à Moscou (Photo F. Eustache)

Évolution du club de la BHE et naissance de la Société d'Étude des Interfaces entre le Sang et le Cerveau

par François Lasbennes

Aussi loin que me portent mes souvenirs, la barrière hémato-encéphalique (BHE) est un thème omniprésent de mon activité de chercheur. Mes premiers pas dans le laboratoire de Physiologie Animale à Nancy dirigé par le Pr. J. Gayet m'ont conduit à travailler sur des microvaisseaux isolés du cerveau de rat. Plus tard, dans le laboratoire de Physiopathologie Cérébrovasculaire dirigé par le Dr. J. Seylaz, j'ai participé à des essais de culture de cellules endothéliales cérébrales. Mon laboratoire n'était pas le seul à travailler dans ce domaine à la faculté de médecine Lariboisière-St Louis. Le Dr. Jeanne-Marie Lefauconnier y poursuivait des études sur le passage des acides aminés au cours du développement du cerveau. Forts de la multiplicité de nos approches et du rayonnement de notre Université dans ce domaine, nous avons organisé le Club de la Barrière Hémato-encéphalique qui a vu le jour en 1991. Depuis cette date, avec Jeanne-Marie, puis après son départ, avec le Dr. Françoise Roux, nous avons programmé des réunions annuelles.

Le club a vu se multiplier les centres d'intérêt. Par exemple, la jonction serrée dont l'expression est à l'origine même de la notion de barrière suscite toujours de nombreuses recherches et sa composition moléculaire est de mieux en mieux connue. En revanche, elle n'est plus considérée comme un verrou inviolable mais comme un édifice dynamique autorisant le passage des leucocytes et des cellules métastatiques du sang vers le cerveau. Les notions relatives au rôle des transporteurs furent pour leur part l'objet de l'évolution inverse. Ils ont longtemps été considérés comme des voies de passage permettant de contourner les jonctions serrées mais la découverte des pompes d'efflux a mis un terme à cette notion. En effet ces pompes, par leur capacité de rejet, participent à la restriction du passage des molécules du sang vers le cerveau. Ce champ de recherche n'est que partiellement exploré et suscite beaucoup d'espairs au plan pharmacologique. Les modèles d'étude se sont diversifiés. *In vivo*, la méthode du Brain Uptake Index (BUI) est remplacée par la méthode de perfusion *in situ* ou par la microdialyse mais ces modèles présentent des inconvénients : nécessité de respecter les règles éthiques, faible rendement des résultats, utilisation de molécules radioactives. Les modèles *in vitro* pallient en grande partie ces inconvénients. Il existe maintenant des souches de

cellules endothéliales immortalisées et les co-cultures de cellules endothéliales et astrocytes permettent de maintenir le phénotype spécifique de la barrière. Ces développements techniques s'appuient sur la connaissance des interactions entre cellules endothéliales, astrocytes et neurones. Si le siège de la barrière n'est pas remis en cause, il est admis que ces trois éléments doivent être pris en compte pour appréhender les relations sang-cerveau dans les capillaires cérébraux. D'autre part, à l'échelle du système nerveux, ces relations doivent également tenir compte des plexus-choroïdes. La diversité, la puissance des systèmes de transport qu'ils expriment et les relations particulières qu'ils entretiennent avec le liquide céphalo-rachidien les placent au premier plan dans l'homéostasie du système nerveux.

Le Club de la barrière hémato-encéphalique a permis de débattre des travaux en cours, échanger des idées et partager des informations. Bien que dépendant de la bonne volonté de chacun, son succès est allé grandissant. L'augmentation du nombre de participants nous a incités à donner à nos rencontres une structure plus formelle. Nous avons donc fondé une société savante et, profitant de ce changement de statut pour tenir compte des évolutions récentes, nous avons choisi le nom de Société d'Étude des Interfaces entre le Sang et le Cerveau (S.E.I.S.C, site internet de la S.E.I.S.C : <http://seisc.free.fr/>). Nous souhaitons aussi profiter de ce changement pour sortir d'une routine qui voyait régulièrement revenir les mêmes sujets et quelquefois, les mêmes orateurs. Nous avons donc décidé de partager nos réflexions avec l'une ou l'autre des communautés nationales voisines. Dans cet esprit, la première réunion de la S.E.I.S.C aura lieu à Strasbourg les 24 et 25 avril 2009. Elle est organisée par le réseau Neurex qui regroupe les trois universités du Rhin supérieur : Bâle, Fribourg et Strasbourg. Nos collègues allemands qui avaient l'habitude de se réunir non loin de Karlsruhe se joindront à nous, ainsi que des collègues suisses. Nous tenons à conserver la convivialité qui était celle de notre Club et toute personne intéressée par cette réunion peut prendre contact avec le Dr. P.E. Ceccaldi à l'adresse suivante : pierre-emmanuel.ceccaldi@pasteur.fr. ■

lasbenne@neurochem.u-strasbg.fr
Président de la S.E.I.S.C

La transgénèse au secours de la neuroanatomie

par Luc Dupuis



Introduction

À l'aide d'instruments et de techniques rudimentaires comparées à ceux dont nous disposons aujourd'hui, Ramon y Cajal a décrit au XIX^e siècle la diversité des cellules du système nerveux central (SNC) avec une finesse et une précision absolument remarquables. Malgré une somme de connaissances et de travail colossal depuis ces travaux fondateurs, les successeurs de Ramon y Cajal sont, toujours, confrontés aux mêmes problèmes pour décrire l'anatomie du système nerveux.

Il y a deux niveaux de complexité principaux dans la description du SNC (figure 1). Le premier d'entre eux est la grande diversité, sans doute encore largement sous-estimée, des types cellulaires présents dans notre cerveau. Les très nombreux types de neurones possèdent chacun des caractéristiques uniques, comme leur équipement en récepteur(s) ou leur expression de neurotransmetteurs, qui permettent d'expliquer leurs particularités fonctionnelles. Dans certains cas, il est aisé d'identifier un type neuronal par sa morphologie, sa taille ou sa position anatomique. Ainsi, les motoneurones inférieurs sont facilement identifiables dans la corne antérieure de la moelle épinière grâce à leur très grande taille. Cependant, les critères de localisation et de morphologie ne sont pas toujours suffisants. Par exemple, des neurones apparemment similaires peuvent avoir des fonctions complètement différentes. C'est le cas des neurones épineux du striatum qui sont de deux types différents, D1 et D2, en fonction du récepteur à la dopamine qu'ils expriment.

Ces deux types de neurones sont impliqués dans des circuits neuronaux différents et ne remplissent pas les mêmes fonctions. Pourtant, leur morphologie ou leur localisation sont identiques et il est nécessaire d'utiliser des marqueurs moléculaires pour les distinguer. Cette diversité cellulaire ne se restreint pas aux neurones et il existe sans aucun doute de très nombreux types de cellules gliales. Cependant, leur étude, plus récente, n'a pas encore dévoilé complètement leur probable diversité. Dans le cas des astrocytes, on sait déjà que ceux de la moelle épinière expriment des marqueurs distincts en fonction de leur position [1] et qu'il existe donc probablement des sous types astrocytaires susceptibles d'être impliqués dans des fonctions différentes. Le phénotypage des différentes populations cellulaires du SNC n'est donc encore que très imparfait.

Cette hétérogénéité des types cellulaires du SNC n'est que le premier niveau de sa complexité. En effet, en plus d'être très diverses, les cellules du SNC sont extrêmement interconnectées : chaque neurone est susceptible de recevoir de très nombreux influx et est lui-même capable d'innervier plusieurs autres cellules. De façon évidente, les connexions que font (ou ne font pas) les neurones entre eux conditionnent leur(s) fonction(s). Une description complète du système nerveux central ne devrait donc pas se limiter à une énumération des différents types cellulaires, mais être complétée par une cartographie extensive des connexions anatomiques entre ces différentes cellules (figure 1) pour comprendre leurs interrelations. Une telle description permettrait sans aucun doute de mieux comprendre la physiologie du SNC, mais pourrait aussi avoir des répercussions importantes dans la compréhension que nous avons des pathologies nerveuses.

Certains développements récents dans la description du système nerveux central ont été amenés par la création de nouvelles lignées de souris transgéniques. Grâce à ces nouveaux outils, nous pouvons espérer accéder à une description la plus précise possible de notre cerveau. L'objet de ce dossier est de présenter plus en détail deux avancées technologiques dans ce domaine. La technique TRAP permet de mieux caractériser la diversité cellulaire du SNC tandis que les souris Brainbow aideront à une cartographie des connexions neuronales.

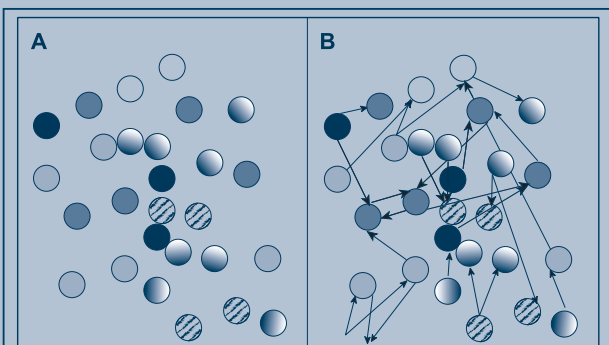


Figure 1 : deux problèmes pour décrire le SNC

A : le SNC comporte de très nombreux types cellulaires de localisation et morphologie proches bien que de fonctions très différentes.

B : ces types cellulaires sont de plus très interconnectés.

Les techniques actuelles de description du SNC

La description de la diversité des types cellulaires du système nerveux central, il est utile de purifier sélectivement ces types cellulaires ou leurs composants. Pour cela, la technique la plus simple consiste en une dissection, la plus précise possible du type cellulaire considéré. Les microdissecteurs laser permettent ainsi de séparer différentes parties de tissu et de les analyser biochimiquement séparément. Dans certains cas, cette approche a permis des résultats significatifs. Par exemple, les équipes d'Ann Kato et de Don Cleveland ont microdisséqué des corps cellulaires de motoneurons spinaux au sein de la corne ventrale de la moelle épinière [2-4]. En combinant microdissection et transcriptomique, ces équipes ont pu caractériser les gènes exprimés par ce type cellulaire à l'âge adulte, mais aussi, en parallèle, isoler certains gènes dont l'expression est modifiée au cours des maladies du motoneurone. Obtenir une telle information sur des moelles épinières entières aurait été impossible car les motoneurons ne représentent qu'une toute petite fraction des cellules de ce tissu.

Ce qui est simple pour les motoneurons, des neurones très grands et morphologiquement identifiables, l'est beaucoup moins pour d'autres que l'on ne peut pas distinguer des neurones voisins. On peut ainsi imaginer combiner la microdissection avec des techniques d'identification du type cellulaire par des marqueurs immunologiques. Dans d'autres cas, il est possible d'utiliser une particularité anatomique, comme leur zone de projection. Cette technique a été utilisée avec succès par l'équipe de Jeffrey Macklis et Paola Arlotta pour caractériser les neurones moteurs corticospinaux [5,6]. Cette population neuronale était très mal définie, malgré une grande importance dans le contrôle de la motricité et dans le développement des maladies du motoneurone. Cette équipe a tout d'abord marqué ces cellules par traçage rétrograde, grâce à un traceur fluorescent, puis isolé les cellules fluorescentes dans la région d'intérêt par tri cellulaire. Le transcriptome des cellules isolées a ensuite été déterminé. Ces travaux ont abouti à la découverte de plusieurs marqueurs de ces neurones moteurs corticospinaux qui peuvent être maintenant étudiés directement par immunohistochimie.

Ces approches de microdissection ou de tri cellulaire ont plusieurs limites intrinsèques. Tout d'abord, la quantité de matériel obtenu est très faible et nécessite le plus souvent, de passer par des étapes d'amplification. Cela limite la sensibilité des techniques et il est donc probable que certains marqueurs moléculaires, peu exprimés, mais néanmoins significatifs du point de vue fonctionnel, soient en dessous du seuil de détection. Ces techniques

sont aussi peu spécifiques car il est difficile d'obtenir une résolution cellulaire par microdissection. Enfin, il ne peut être exclu que ces techniques soient soumises à des artefacts biologiques, comme le stress induit par la dissociation nécessaire au tri cellulaire, ou techniques, liés par exemple à l'extraction d'ARN de tissus précédemment fixés.

Le deuxième niveau de complexité de l'anatomie du SNC réside dans la description des circuits neuronaux. Ces études sont classiquement basées sur les techniques de coloration sélective et sur des protocoles de traçage utilisant un marqueur transporté ou diffusé à partir d'un site d'injection donné. Les techniques de coloration comme le marquage de Golgi ont permis les travaux initiaux de Ramon y Cajal mais ont plusieurs inconvénients. En particulier, quand de très nombreux axones sont marqués, il devient impossible de les tracer individuellement. De plus, cette technique ne permet que la reconstruction de réseaux locaux. L'utilisation de traceurs rétrogrades ou antérogrades a permis de nombreuses avancées dans la cartographie du cerveau, mais cette technique a, elle aussi, de nombreuses limites. En particulier, l'introduction du traceur est la plupart du temps chirurgicale, ce qui risque d'altérer le système étudié. De plus, l'ensemble d'un tractus est marqué de façon uniforme, ce qui permet de déterminer un réseau global, mais ne permet pas de tracer la connexion individuelle d'un neurone. Enfin, il existe des possibilités d'artefacts liés, par exemple à une fuite du traceur hors du site d'injection.

Au cours des dix dernières années, les techniques de traçage ont été améliorées grâce à la création de souris génétiquement modifiées exprimant des variants de la GFP (green fluorescent protein), une protéine initialement découverte dans une espèce de méduse. La découverte de la GFP et la mise au point de ces variants spectraux ont été récompensées par le prix Nobel de chimie en 2008 (Shimomura, Tsien & Chalfie). La GFP vaut surtout pour la multiplicité de ses applications en génie génétique. En effet, il s'agit d'une petite protéine qui peut être introduite par des techniques de biologie moléculaire classiques dans de très nombreux types cellulaires. Son expression dans une cellule eucaryote crée un marquage vital, observable à l'aide de microscopes à épifluorescence ou confocaux classiques. Au cours des dix dernières années, une dizaine de variants de la GFP ont été créés par mutagenèse dirigée et aléatoire, ce qui permet d'avoir accès à des protéines fluorescentes bleues, jaunes, rouges, oranges ou vertes. La diversité de variants spectraux existants permet d'envisager d'exprimer une protéine fluorescente verte dans un type cellulaire et une rouge dans un autre, et d'observer l'expression dans des cellules vivantes, ce qui facilite énormément d'études, en particulier dans le système nerveux central

(SNC). Une première application de la GFP dans la caractérisation du SNC adulte a été fournie par Feng et collaborateurs en 2000 [7]. Ces auteurs ont créé une série de lignées transgéniques exprimant des variants spectraux de la GFP dans différents sous-types neuronaux. Ces lignées ont notamment révolutionné l'analyse de la jonction neuromusculaire, en permettant une coloration vitale des fibres nerveuses. Un peu plus récemment, Bareyre et collaborateurs [8] ont mis au point une lignée de souris transgéniques où l'expression de la GFP est limitée aux neurones corticospinaux. Une telle lignée transgénique permettra de faciliter l'étude de la régénération axonale à la suite de lésions de la moelle épinière. Dans le même ordre d'idée, un développement passionnant concerne la mise au point de traceurs génétiques trans-synaptiques. Deux équipes ont mis au point en 1999 des souris transgéniques exprimant des marqueurs trans-synaptiques, basées sur des lectines de plantes comme la "wheat germ haemagglutinin" [9-11]. En principe, de telles lignées permettraient de déterminer l'ensemble des neurones innervant un sous-type de neurones. Il semble cependant que les résultats obtenus par l'utilisation de ces lignées soient peu fiables. Ainsi, le laboratoire de Linda Buck avait généré une lignée de souris transgéniques exprimant un marqueur transneuronal sous le contrôle du promoteur d'un récepteur olfactif. En théorie, cette lignée de souris devait permettre de déterminer les neurones corticaux recevant les informations olfactives d'un type donné de récepteur. Dans une première étude, le laboratoire de Linda Buck avait utilisé cette lignée transgénique pour déterminer la cartographie du cortex olfactif mais, malheureusement, l'ensemble de l'étude a été rétracté car les auteurs n'arrivent pas à reproduire leurs résultats initiaux. À l'heure actuelle, l'utilisation de marqueurs transneuronaux fluorescents, très élégante en théorie, reste donc limitée en pratique. En conclusion, la création de souris exprimant des variants de GFP dans les différents sous types de neurones a facilité, mais pas bouleversé, la description des circuits neuronaux.

La technique TRAP : une nouvelle façon d'appréhender la diversité des types cellulaires du SNC

La caractérisation des types cellulaires du SNC adultes repose actuellement sur des techniques de microdissection, de tri cellulaire et d'histologie. Comme cela a été exposé précédemment, ces techniques ont des limites et des inconvénients assez importants. Récemment, l'équipe de Nathaniel Heintz a mis au point une nouvelle technique appelée TRAP ("translating ribosome affinity purification") qui apporte une réponse élégante à ces

problèmes [12,13]. Le TRAP consiste en un étiquetage sélectif des ribosomes du type d'intérêt. Les auteurs ont d'abord rendu fluorescente l'une des protéines constituant le ribosome par addition d'un variant de la GFP à cette protéine. La protéine fluorescente, incorporée dans le ribosome, n'interfère pas avec l'efficacité de la traduction. Pour caractériser les gènes exprimés dans un type cellulaire donné, ces auteurs y ont exprimé la protéine ribosomique fluorescente par transgénose. Ils ont ensuite purifié les ribosomes de ce type cellulaire en immunoprécipitant la GFP à partir d'extraits tissulaires des souris transgéniques. Les ARN en cours de traduction dans les cellules d'intérêt sont co-purifiés et analysés par des techniques de biologie moléculaire classique, notamment transcriptomique (figure 2). Les auteurs ont pu démontrer que cette technique, qui évite les étapes de microdissection, était beaucoup plus sensible que les techniques classiques et permettait de découvrir des mécanismes physiologiques importants. Par exemple, en comparant les résultats obtenus entre une lignée exprimant la construction TRAP dans les neurones D1 du striatum avec une autre lignée exprimant la même construction dans les neurones D2 du striatum, mais pas les D1, exprimait Grp6, le récepteur à la sphingosine 1 phosphate (SIP), et étaient sensibles à l'addition de SIP. De même, en utilisant les mêmes lignées TRAP, cette équipe a montré que la cocaïne altérait la signalisation GABAergique dans les neurones D1 du striatum. La technique TRAP permet donc d'identifier des mécanismes nouveaux, grâce à sa grande sensibilité et permettra de mieux caractériser les différents types cellulaires du SNC. En effet, ce principe est potentiellement utilisable pour tous les types cellulaires et l'équipe de Heintz a d'ailleurs déjà développé une vingtaine de lignées transgéniques exprimant la protéine ribosomale marquée dans de très nombreux types de

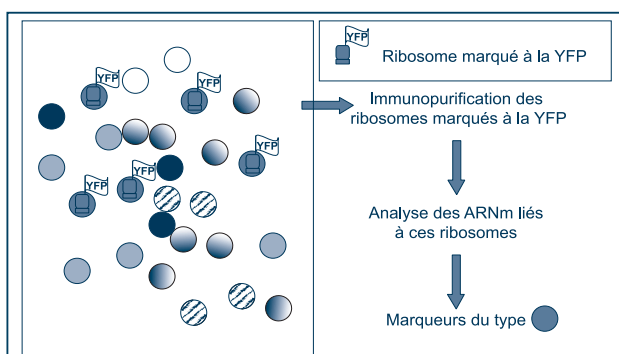


Figure 2 : principe de la technique TRAP

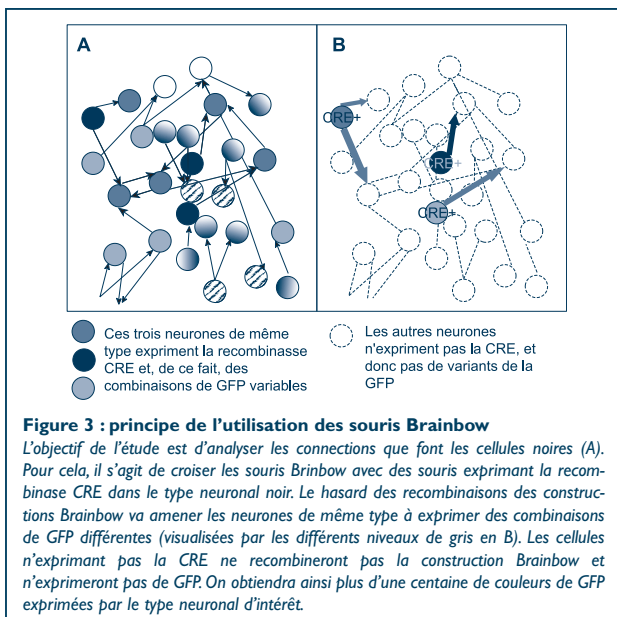
Des souris transgéniques exprimant dans un type cellulaire spécifique une protéine ribosomique étiquetée par un variant de la GFP (YFP) ont été créées. Grâce à ces souris, la technique TRAP permet d'isoler sélectivement les ARN messagers traduits dans le type cellulaire d'intérêt.

neurones et cellules gliales. À partir de ces lignées transgéniques, les auteurs ont réalisé une analyse comparée de 24 types cellulaires du SNC qui a permis de découvrir de nouveaux marqueurs de nombreux types cellulaires et a révélé une extrême diversité des profils d'expression des sous types neuronaux [12,13]. Cette technique, ou d'autres, similaires, permettront de caractériser de façon extensive la diversité des types cellulaires du système nerveux central.

Les souris Brainbow : une nouvelle façon de décrire la connectique du SNC

En dépit de leurs très nombreux intérêts, les lignées de souris surexprimant la GFP ou ses variants de façon restreinte ne permettent pas d'obtenir plus d'informations que les techniques de traçage classique. Le marquage unicolore obtenu ne permet pas ainsi d'individualiser des axones voisins. Pour ce faire, il serait nécessaire de marquer génétiquement individuellement chaque axone. Comment arriver à un tel résultat ? Pour cela, il faut s'en remettre au hasard. C'est ce qu'a réalisé le laboratoire de Jeff Lichtman. Les chercheurs ont mis au point une série de constructions génétiques appelées Brainbow (de brain et rainbow) utilisant à la fois différents variants spectraux de la GFP et des événements de recombinaison par la recombinaison CRE [14]. Quand une cellule exprime une construction Brainbow et la recombinaison CRE, plusieurs événements de recombinaison, de probabilité identique, mais mutuellement exclusifs, peuvent se produire. Chacun d'entre eux permet la production d'une GFP différente (bleue, verte ou rouge). Ainsi, le hasard détermine l'événement

de recombinaison ayant lieu et la GFP produite, un peu comme un dé moléculaire. La conséquence est que deux neurones voisins, identiques, pourront exprimer une GFP différente. Les souris Brainbow, créées par Livet et collaborateurs [14] expriment ces constructions brainbow en copies multiples dans les neurones. Ces multiples copies, en présence de la recombinaison CRE, aboutissent à plusieurs événements de recombinaison indépendants (plusieurs lancers de dé), et donc à la production de combinaisons de GFP variables. Le résultat : Livet et collaborateurs ont pu dénombrer plus d'une centaine de couleurs différentes produites dans les souris brainbow. Quel est l'intérêt de ces souris ? Pour déterminer de façon fine les connexions d'un type de neurone donné, il suffira de croiser les souris brainbow avec une souris transgénique exprimant la CRE dans le type neuronal d'intérêt. Les souris double transgéniques verront le type neuronal d'intérêt exprimer différents variants de GFP, ce qui permettra des reconstructions quasi individuelles et à longue distance des connexions de ce type de neurone. Étant donné que de très nombreuses souches de souris exprimant la CRE de façon spécifique dans les différents types de neurones sont actuellement disponibles [15], on peut espérer obtenir des cartes de connexions beaucoup plus fines que celles disponibles actuellement. Lichtman estime ainsi que l'utilisation de Brainbow permet de gagner un ordre de grandeur en terme de temps nécessaire pour établir une cartographie précise des motoneurones innervant un muscle. On peut espérer que cet outil, à terme nous permettra de définir beaucoup plus finement l'architecture des connexions synaptiques de nombreux types de neurones.



Conclusion : des applications multiples, de la recherche fondamentale à la préclinique

Les outils transgéniques disponibles permettent de plus en plus d'augmenter la résolution de notre connaissance du système nerveux central. À ce titre, les souris Brainbow ou TRAP sont des outils précieux pour la recherche fondamentale. Leur création va cependant avoir des répercussions importantes dans des domaines des neurosciences plus proches de la clinique. La connaissance des altérations spécifiques de certains types cellulaires ou la caractérisation des dysfonctionnements de réseaux neuronaux typiques de certaines maladies neurologiques seront grandement améliorées par l'utilisation de ces outils. ■

ldupuis@neurochem.u-strasbg.fr

Références

- Hochstim C, Deneen B, Lukaszewicz A, Zhou Q, Anderson DJ (2008) Identification of positionally distinct astrocyte subtypes whose identities are specified by a homeodomain code. *Cell* 133: 510-522.
- Perrin FE, Boisset G, Lathuiliere A, Kato AC (2006) Cell death pathways differ in several mouse models with motoneurone disease: analysis of pure motoneurone populations at a presymptomatic age. *J Neurochem* 98: 1959-1972.
- Perrin FE, Boisset G, Docquier M, Schaad O, Descombes P, et al. (2005) No widespread induction of cell death genes occurs in pure motoneurons in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *Hum Mol Genet* 14: 3309-3320.
- Lobsiger CS, Boillee S, Cleveland DW (2007) Toxicity from different SOD1 mutants dysregulates the complement system and the neuronal regenerative response in ALS motor neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 7319-7326.
- Molyneux BJ, Arlotta P, Hirata T, Hibi M, Macklis JD (2005) Fezl is required for the birth and specification of corticospinal motor neurons. *Neuron* 47: 817-831.
- Arlotta P, Molyneux BJ, Chen J, Inoue J, Kominami R, et al. (2005) Neuronal subtype-specific genes that control corticospinal motor neuron development in vivo. *Neuron* 45: 207-221.
- Feng G, Mellor RH, Bernstein M, Keller-Peck C, Nguyen QT, et al. (2000) Imaging neuronal subsets in transgenic mice expressing multiple spectral variants of GFP. *Neuron* 28: 41-51.
- Bareyre FM, Kerschensteiner M, Misgeld T, Sanes JR (2005) Transgenic labeling of the corticospinal tract for monitoring axonal responses to spinal cord injury. *Nat Med* 11: 1355-1360.
- Horowitz LF, Montmayeur JP, Echelard Y, Buck LB (1999) A genetic approach to trace neural circuits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 3194-3199.
- Yoshihara Y, Mizuno T, Nakahira M, Kawasaki M, Watanabe Y, et al. (1999) A genetic approach to visualization of multisynaptic neural pathways using plant lectin transgene. *Neuron* 22: 33-41.
- Maskos U, Kissa K, St. Clément C, Brulet P (2002) Retrograde trans-synaptic transfer of green fluorescent protein allows the genetic mapping of neuronal circuits in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 10120-10125.
- Doyle JP, Dougherty JD, Heiman M, Schmidt EF, Stevens TR, et al. (2008) Application of a translational profiling approach for the comparative analysis of CNS cell types. *Cell* 135: 749-762.
- Heiman M, Schaefer A, Gong S, Peterson JD, Day M, et al. (2008) A translational profiling approach for the molecular characterization of CNS cell types. *Cell* 135: 738-748.
- Livet J, Weissman TA, Kang H, Draft RW, Lu J, et al. (2007) Transgenic strategies for combinatorial expression of fluorescent proteins in the nervous system. *Nature* 450: 56-62.
- Gong S, Doughty M, Harbaugh CR, Cummins A, Hatten ME, et al. (2007) Targeting Cre recombinase to specific neuron populations with bacterial artificial chromosome constructs. *J Neurosci* 27: 9817-9823.

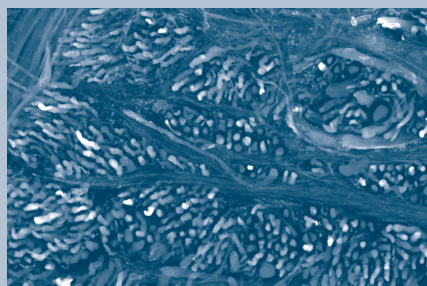
Utilisation des souris Brainbow : reconstruire les circuits neuronaux et visualiser les interactions cellulaires

par Jean Livet

Les circuits neuronaux du cerveau sont formés par un agencement extraordinairement complexe de cellules nerveuses interconnectées. Une tendance émerge aujourd'hui en neurosciences : reconstruire le plus complètement possible, voire intégralement cette architecture cellulaire chez les mammifères. Le but de cette approche "connectomique" est triple : mieux comprendre le fonctionnement des circuits, les principes qui régissent leur organisation et comment ils peuvent être affectés par des pathologies. Cependant, accéder au connectome représente un challenge technologique considérable. Dans la continuité des études pionnières réalisées chez le ver *C. elegans* [1], une première stratégie pour relever ce défi utilise la microscopie électronique sériée [2], tandis qu'une autre approche se base sur la microscopie optique [3]. Dans les deux cas, un problème majeur est l'impossibilité de vérifier l'identité des neurones tracés, et donc l'exactitude de la reconstruction. La mosaïque de couleurs générée par les transgènes Brainbow offre un moyen aisé de distinguer des neurones adjacents. De plus, la couleur de chaque cellule peut être utilisée pour identifier cette dernière à différents niveaux d'un échantillon. À l'Institut de la Vision, nous développons une approche de reconstruction de circuits basée sur le marquage Brainbow. À partir d'images obtenues par microscopie confocale sur des coupes sériées de cerveaux de souris Brainbow, nous traçons le contour des objets cellulaires (neurites, corps cellulaires) présents dans l'échantillon. Plusieurs difficultés techniques doivent être résolues : acquisition des données sans perte d'information entre deux coupes, montage des images, automatisation partielle ou complète du processus de segmentation, perte du signal de fluorescence en profondeur... Deux restrictions importantes font pour l'instant obstacle à une application générale de cette méthode. En premier lieu, la résolution est limitée, comme pour toute méthode optique, par la diffraction de la lumière. On peut contourner ce problème si l'on se contente de marquer une fraction des neurones (marquage éparé). Pour nous en affranchir complètement, nous tentons en ce moment de reconstruire un circuit présentant des axones de diamètre largement supérieur à la limite de la diffraction : le circuit binaural du système auditif et ses synapses géantes appelées calices de Held. Dans un futur proche, le problème de la résolution pourrait être résolu grâce aux méthodes émergentes de nanoscopie qui se développent à un rythme rapide. La deuxième limite de souris Brainbow actuelles est que le promoteur *Thy1* utilisé pour exprimer les protéines fluorescentes ne marque pas, de manière égale, toutes les populations neuronales. Nous cherchons donc à développer des souris présentant une forte expression des transgènes Brainbow dans

plusieurs types neuronaux jusqu'ici mal marqués, notamment les interneurons inhibiteurs ou les neurones de la circuiterie rétinienne. Au-delà de la seule reconstruction de circuits, il est clair que la stratégie Brainbow peut être employée pour marquer tout type cellulaire. Une application très simple de ce marquage se trouve dans l'étude de contacts entre cellules, qu'elles soient neuronales (synapses, situations de compétition entre axones pour une même cible post-synaptique) ou non-neuronales (zones de contacts entre cellules adjacentes, étude du "tiling" d'un tissu par un type cellulaire donné). Certaines lignées Brainbow présentant un marquage dans des cellules gliales (glie de Bergmann ou de Müller) sont déjà disponibles pour ce type d'étude. Nous cherchons à en générer d'autres en utilisant des promoteurs spécifiques, en particulier, avec l'équipe d'Alain Chédotal (Institut de la Vision), pour marquer les oligodendrocytes responsables de la myélinisation des axones centraux. Signalons aussi une dernière possibilité en principe offerte par l'approche Brainbow : accélérer l'analyse du lignage cellulaire en marquant simultanément plusieurs clones de cellules dans un même animal avec des couleurs différentes. En conclusion, sous réserve de disposer d'un promoteur fort permettant une bonne expression dans les types cellulaires d'intérêt, la stratégie Brainbow apparaît utile pour observer les interactions cellulaires dans de nombreuses situations : traçage des circuits, visualisation des contacts intercellulaires, analyse clonale. ■

jean.livet@inserm.fr



Axones du tronc cérébral. Coupe parasagittale d'une souris Brainbow. Les axones géants du circuit binaural, vus ici en coupe au microscope confocal, sont marqués avec une multitude de combinaisons de couleurs.

Références

- White JG, Southgate E, Thomson JN, Brenner S (1976) The structure of the ventral nerve cord of *Caenorhabditis elegans*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 275: 327-348.
- Briggman KL, Denk W (2006) Towards neural circuit reconstruction with volume electron microscopy techniques. *Curr Opin Neurobiol* 16: 562-570.
- Lu J, Tapia JC, White OL, Lichtman JW (2009) The Interscutularis Muscle Connectome. *PLoS Biol* 7: e32.

Analyse des propositions de symposiums pour l'organisation des colloques

par Maurice Garret et Yves Tillet

Dans l'élaboration du programme d'un colloque, il est de plus en plus fréquent de lancer des appels d'offre pour recueillir les propositions de symposiums des membres des sociétés. Cette pratique permet aux futurs participants de construire tout ou partie du programme en y intégrant leurs thèmes de recherche favoris. Les colloques de Neurosciences n'échappent pas à cette pratique, qu'ils soient européens ou français. Il nous a paru intéressant d'analyser ces propositions. Nous avons utilisé pour cela les archives de la Société sur les quatre derniers colloques, y compris le prochain, qui se tiendra à Bordeaux au mois de mai. L'échantillon est faible, mais il permet une première analyse.

Globalement le nombre de propositions est en nette progression et suit assez fidèlement l'augmentation du nombre des membres de la Société. Le nombre d'inscrits au Colloque augmente également régulièrement. L'augmentation du nombre de propositions se traduit par un plus grand nombre de propositions rejetées. Ceci étant, l'accroissement du nombre d'inscrits et de propositions souligne le dynamisme de notre Société.

On note une forte motivation locale pour la proposition de symposiums quand le congrès se tient dans sa ville. Il est très probable que le nombre d'inscrits provenant de la ville organisatrice est très important, cependant les symposiums dont le thème est retenu ne peuvent pas être re-proposés au colloque suivant, ceci peut expliquer la diminution du nombre de propositions émanant d'une ville précédemment organisatrice lors du

proposants). Pour Montpellier et Bordeaux, nous avons considéré la discipline choisie par les proposants.

Les propositions les plus nombreuses émanent des disciplines qui regroupent le plus grand nombre d'adhérents, comme "Neurobiologie Moléculaire et cellulaire" (1081 en 2007) ou "Sciences cognitives, Sciences du comportement, Neurosciences théoriques" (560 en 2007), mais ce n'est pas forcément dans ces disciplines que le pourcentage de symposiums retenus est le plus élevé. En effet, ces disciplines sont hétérogènes et regroupent beaucoup de "sous-disciplines" différentes. Cet aspect est également illustré par le nombre important de membres inscrits dans la discipline "Neurophysiologie" et le faible nombre relatif de symposiums proposés dans cette discipline. La neurobiologie clinique ou la neuroendocrinologie qui sont des disciplines peut-être plus homogènes ont des pourcentages de symposiums retenus plus importants et de manière plus régulière. Cette tendance se dessine pour la "Neurobiologie du développement", ce dernier point illustre aussi l'évolution des disciplines au cours du temps. ■

	Rouen 2003	Lille 2005	Montpellier 2007	Bordeaux 2009
Propositions	39	29	51	59
Inscrits	740	830	1230	nc
Membres	2577	2348	2445	2664*

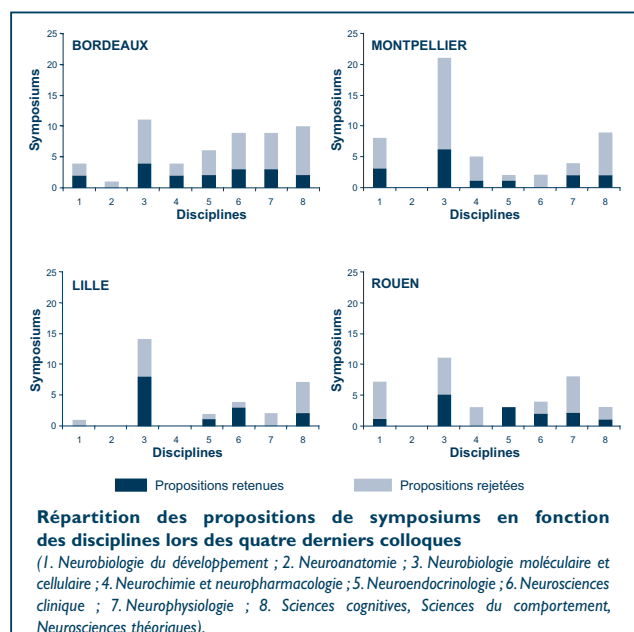
Nombre de propositions, de participants au Colloque et d'inscrits à la Société
* au 31 janvier 2009

	Rouen 2003	Lille 2005	Montpellier 2007	Bordeaux 2009
Rouen	3/3	0/0	0	2/0
Lille	3/3	7/2	3/0	1/0
Montpellier	0	0	10/2	5/0
Bordeaux	7/4	4/4	4/1	15/5

Propositions faites/propositions retenues issues des villes organisatrices des quatre derniers colloques.

colloque suivant. Cela indique aussi que la motivation pour participer aux réunions scientifiques est réelle mais que le manque de moyens financiers (frais de voyage et de logement) peut constituer un frein majeur.

Nous avons analysé les propositions par discipline selon le découpage de la Société. Pour Rouen, la discipline la plus appropriée, parmi celles proposées a été retenue. Pour Lille, la discipline a été évaluée en fonction du titre et du contenu des propositions (pas d'indexation par les



Les soutiens de la *Société des Neurosciences* aux jeunes chercheurs

par Lydia Kerkerian Le Goff

Parce que notre Société a pour vocation de promouvoir le développement de la recherche en Neurosciences, les jeunes chercheurs y occupent naturellement une place importante. Ils contribuent à la vitalité de notre Société, sont garants de l'avenir de notre discipline dans ses différents champs, et il paraît essentiel que leur voix soit entendue et leur investissement encouragé et valorisé.

Pour cet objectif, la *Société des Neurosciences* a mis en place diverses actions. Depuis plusieurs années sont décernés des Prix de thèse, qui visent à encourager, par la reconnaissance de la qualité de leurs travaux de thèse, les jeunes chercheurs dans une étape cruciale dans leur orientation professionnelle. Les modalités de candidature et de sélection sont spécifiées plus bas. Plus récemment, ont été mis en place les prix "aide au retour" qui ciblent une autre période critique, souvent difficile, celle du retour professionnel en France des post-doctorants à l'étranger. Il est clair qu'aujourd'hui, les jeunes chercheurs ne sont plus que rarement recrutés dans les laboratoires où ils ont effectué leur thèse. La préparation de leur retour professionnel implique une étape de visites de Laboratoire susceptibles de les accueillir, pour laquelle il existe peu de soutien spécifique. Pour les aider dans cette étape, la *Société* décerne des prix (montant individuel maximal de 1500 euros), qui financent des voyages permettant aux post-doctorants membres de la *Société* de visiter des laboratoires français et prendre des contacts pour une candidature future. Pour une meilleure adéquation avec les projets des post-doctorants, deux sessions annuelles sont programmées (clôture des soumissions de candidature au 31 mars et 30 septembre). La sélection prend en compte l'excellence des travaux scientifiques ainsi que la pertinence des contacts programmés. Il ne s'agit pas ici de financer le voyage de jeunes chercheurs qui sont déjà inscrits aux différents concours, et ce prix ne peut en aucun cas servir de financement à un recrutement potentiel déjà programmé par les laboratoires d'accueil. Le couplage des visites de laboratoires avec la tenue du Colloque de la *Société* ou de la Fédération Européenne des Sociétés des Neurosciences (FENS) permet d'élargir le champ de contacts, mais n'est pas une obligation. La *Société des Neurosciences* décerne par ailleurs des prix qui constituent une aide (500 euros) pour la participation des doctorants au congrès de la FENS et mettra en place pour le 10^e Colloque de la *Société* (2011), des prix (prise en charge des frais d'inscription) pour favoriser la participation des étudiants au Colloque. Elle attribue également, dans le cadre de son soutien au développement des Neurosciences dans les Pays du Sud de la Méditerranée et en partenariat avec l'IBRO, des prix

pour les doctorants et jeunes chercheurs d'Afrique du Nord et du Moyen Orient pour assister au Colloque de la *Société*. Elle espère que cette aide pourra être étendue dans les années à venir aux pays d'Amérique latine.

Concernant les prix de thèse, un seul appel d'offre est lancé en début d'année, avec une date limite de réception des dossiers début ou mi-février. Plusieurs prix de thèse sont décernés annuellement. En 2008, 4 prix de thèse "2007" ont été attribués sur un total de 15 candidatures, toutes de très haut niveau⁽¹⁾. Chacun de ces prix, d'un montant de 1000 euros est officiellement remis lors du Colloque de la *Société des Neurosciences*, pour les années impaires, et de la *Journée Alfred Fessard*, pour les années paires. Les candidats au prix de thèse doivent être membres de la *Société*, avoir soutenu leur thèse entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre de l'année précédant l'appel d'offre et avoir déposé leur thèse sur le site de la *Société*. Le dossier de candidature comprend une lettre de candidature, un *curriculum-vitae*, un exposé des travaux de 3-4 pages, les avis des rapporteurs du jury de thèse, ainsi que le projet de stage post-doctoral. Un exemplaire de la thèse est également demandé. La sélection repose sur une double évaluation : une évaluation par l'ensemble des membres du Conseil d'Administration sur la base du dossier synthétique, une évaluation plus poussée du mémoire de thèse par un rapporteur désigné parmi les membres du Conseil d'administration.

La *Société des Neurosciences* encourage vivement les jeunes chercheurs travaillant dans les différents champs des Neurosciences à déposer leur thèse sur le serveur et à présenter leur candidature à ces prix, prix de thèse et prix aide au retour, pour lesquels les dossiers reçus sont généralement d'excellent niveau, mais en nombre souvent trop restreint par rapport au nombre de thèses de très grande qualité soutenues chaque année et de jeunes chercheurs prometteurs qui souhaiteraient préparer leur retour professionnel en France. ■

kerkerian@ibdml.univ-mrs.fr

⁽¹⁾ Note de la rédaction : Les résumés des 4 prix de thèse 2008 sont disponibles sur le site de la *Société* à l'adresse suivante : http://www.neurosciences.asso.fr/Theses/Theses_frame.html

*En 2008,
trois colloques
thématiques
de la Société des
Neurosciences
ont été organisés*

Brain Diseases and Molecular Machines 2008: spotlights from evolution, development and Network biology

par Christian Néri

Paris, 25-28 mars 2008

APPEL D'OFFRES COLLOQUES THÉMATIQUES

*Deux ou trois colloques
thématiques intéressant les
membres de la Société
seront co-financés en 2010
par la Société
des Neurosciences
pour un montant maximum
de 20 000 € chacun.*

Date limite : 2/10/2009

Consultez :
www.neurosciences.asso.fr

PRIX AIDES AU RETOUR DE JEUNES CHERCHEURS EN NEUROSCIENCES

*La Société des
Neurosciences
attribuera, en 2009,
10 prix d'un montant maxi-
mal de 1500 €
à des jeunes chercheurs
désirant préparer
leur retour professionnel en
France et leur
permettre de prendre des
contacts en vue
d'une candidature future.*

Date limite : 30/09/2009

Consultez :
www.neurosciences.asso.fr

Le premier colloque international *Brain Diseases and Molecular Machines* (BDMM) a eu lieu à Paris en mars 2008 à la Bibliothèque Nationale de France. Ce colloque a permis de réunir une centaine de personnes autour d'une quarantaine de spécialistes internationaux. Sur l'idée d'un groupe de scientifiques comprenant Juan Botas (USA), Carl Johnson (USA), Christian Néri (France), Guy Rouleau (Canada) et Wolfgang Wurst (Allemagne), ce colloque avait pour ambition d'explorer et de montrer comment les recherches fondamentales à la croisée de plusieurs disciplines pouvaient inspirer et orienter les recherches sur la thérapie des maladies neurodégénératives et des maladies psychiatriques. Durant quatre jours, et tout au long des différentes sessions sur l'évolution moléculaire, la biologie systémique, le développement du système nerveux central, la longévité, les cellules souches et la physiopathologie (maladie de Huntington, maladie de Parkinson, Maladie d'Alzheimer, schizophrénie), les intervenants ont fourni plusieurs exemples précis qui mettent en lumière des pistes et des méthodes prometteuses pour la recherche translationnelle sur ces maladies. Le colloque a permis d'aborder plusieurs questions importantes

comme l'exploitation biomédicale des connaissances sur le développement et la longévité des organismes, les voies modulatrices de la survie neuronale, le passage des maladies rares aux maladies fréquentes, ou l'interface recherche fondamentale - recherche pré-industrielle. Les participants ont particulièrement apprécié la grande qualité des conférences, l'exposé de plusieurs données non publiées, le temps consacré aux questions et le format à la fois spécialisé et pluridisciplinaire de ce *Colloque thématique de la Société des Neurosciences*. Le colloque BDMM 2008 avait par ailleurs pour sponsors la région Ile-de-France - Neuropole, le Centre de Psychiatrie et de Neurosciences Inserm U894, Medesis Pharma, Sanofi-Aventis, Trophos et Zeiss, avec un appui logistique et administratif de la part de la Fédération Réaumur et de l'Inserm. Vu l'enthousiasme exprimé par les participants lors de cette première édition du colloque BDMM, les organisateurs envisagent de renouveler l'expérience en 2010. Le programme peut toujours être consulté à : www2.broca.inserm.fr/%7E1bg/bdmm/index.php. ■

neri@broca.inserm.fr

Deuxième conférence française de Neurosciences Computationnelles, Neurocomp08

par Laurent Perrinet

Marseille, 8-11 octobre 2008
<http://2008.neurocomp.fr>



La deuxième conférence française de Neurosciences Computationnelles, *Neurocomp08*, s'est déroulée à la Faculté de Médecine de Marseille du 8 au 11 octobre 2008. Cette conférence, organisée par le groupe de travail Neurocomp, a permis de réunir les principaux acteurs français du domaine (francophones ou non). Le champ des Neurosciences Computationnelles porte sur l'étude des mécanismes de calcul qui sont à l'origine de nos capacités cognitives. Cette approche nécessite l'intégration constructive de nombreux domaines disciplinaires, du neurone au comportement, des sciences du vivant à la modélisation numérique.

Avec ce colloque, nous avons offert un lieu d'échanges afin de favoriser des collaborations interdisciplinaires entre des équipes relevant des neurosciences, des sciences de l'information, de la physique statistique, de la robotique. Cette édition a également été l'occasion d'ouvrir le cadre à de nouveaux domaines (modèles pour l'imagerie, interfaces cerveau-machine...) notamment grâce à des ateliers thématiques (une nouveauté dans cette édition).

Certains des principaux enjeux du domaine ont été présentés par quatre conférenciers invités : Ad Aertsen (Freiburg, Allemagne), Gustavo Deco (Barcelone, Espagne), Gregor Schöner (Bochum, Allemagne), Andrew B. Schwartz (Pittsburgh, USA). Des interventions orales plus

courtes et plus spécifiques étaient également au programme, sur la base d'une sélection du comité de lecture. Une cinquantaine de posters ont également été présentés au cours de ces journées. Le premier jour était consacré aux modèles de la cellule neurale, aux modèles des traitements visuels et corticaux et enfin, aux modèles de réseaux de neurones bio-mimétiques. La seconde journée était consacrée aux interfaces cerveau-machine, à la dynamique des grands ensembles de neurones, à la plasticité fonctionnelle et aux interfaces neurales. La dernière journée de samedi était consacrée à des ateliers thématiques, l'un sur les interfaces cerveau-machine, l'autre sur la vision computationnelle.

Cette conférence a connu un beau succès de par l'affluence (200 personnes environ) et la qualité des interventions. Ce succès tient également au fort soutien financier et organisationnel qu'elle a obtenu de ses partenaires. Les organisateurs remercient le CNRS, la Société des Neurosciences, le Conseil Régional de la région Provence Alpes Côte d'Azur, le Conseil Général des Bouches de Rhône, la mairie de Marseille, l'université de Provence, l'IFR "Sciences du cerveau et de la cognition", l'INRIA, ainsi que la faculté de médecine de Marseille et l'Université de la Méditerranée qui ont hébergé la conférence. ■

laurent.perrinet@incm.cnrs-mrs.fr

PRIX INTERNATIONAL FONDATION FYSSEN

Discipline pour le Prix International 2009, d'un montant de 50 000 € : Neuropsychologie.

Renseignements :
 Fondation Fyssen
 194, rue de Rivoli
 75001 Paris

Date limite : 30/10/2009

Consultez :
www.fondation-fyssen.org

FONDATION THÉRÈSE ET RENÉ PLANIOL POUR L'ÉTUDE DU CERVEAU

En 2009, la Fondation Planiol propose 55 000 € pour l'aide à la recherche et à la formation : Prix Jeune Chercheur (moins de 35 ans) : 5 000 €.

Soutien de programmes de recherches : 35 000 €. Aides à la mobilité et à la formation (en France et à l'étranger) : 15 000 €.

Pour toutes ces demandes la priorité sera donnée aux études portant sur le cerveau humain.

Date limite : 30/09/2009

Consultez :
www.fondation-planiol.fr

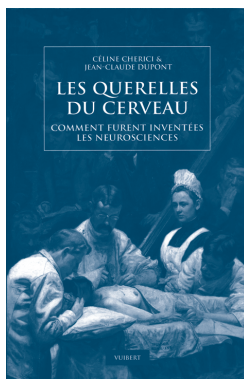


Programming and epigenetics

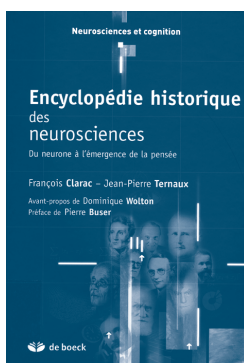
par Stefania Maccari et Sara Morley-Fletcher

Lille, 15-16 décembre 2008

<http://www.programing-epigenetics-lille.univ-lille1.fr>



Céline Cheric,
Jean-Claude Dupont (éds.)
*Les querelles du cerveau :
Comment furent inventées les
neurosciences*
Paris, Vuibert, 2008



François Clarac,
Jean-Pierre Ternaux
*Petite encyclopédie
historique des neurosciences :
du neurone à l'émergence
de la pensée*
De Boeck, 2008

In biology, the term epigenetics refers to heritable changes in phenotype caused by mechanisms other than changes in the underlying DNA sequence (hence the name epi - “in addition to” - genetics). These changes may remain through cell divisions for the remainder of the cell's life. Epigenetics thus provides a means by which genetic material can respond to changing environmental conditions. The environment can thus prompt epigenetic changes that affect future generations.

Data from human studies as well as animal models are providing evidence that the environment can affect epigenetic marks, and as results, gene function. It is likely that many environmental factors contribute to the variation of the epigenome, but diet and early experiences are emerging as potential key players. In this line, the activity of non-genetic factors early in life that result in the permanent organization or imprinting of physiological systems is known as perinatal “programming”. Perinatal stress, as exposure to excess glucocorticoids, the stress hormones, or altered maternal behaviour, might provide the link between foetal and postnatal maturation and adult pathophysiology.

Exposure of the developing brain to severe and/or prolonged stress may be associated with hyper-activity of the stress system, defective glucocorticoids-negative feedback, altered cognition, novelty seeking, increased vulnerability to addictive behaviour, and mood-related disorders. The molecular mechanisms that underlie

perinatal programming might reflect permanent changes in the expression of specific transcription factors, including the glucocorticoid receptor; tissue specific effects reflect modification of one or more of the multiple alternative first exons or promoters of the glucocorticoid receptor gene. Aim of the Programming and Epigenetics Symposium held at University of Lille I organised by Pr Stefania Maccari and Dr Sara Morley-Fletcher was to provide an overview of research progress in the field of developmental programming and epigenetics. The symposium comprised two sessions. The “Programming of the epigenome” session had speakers' contribution (Szyf, Bouret, Moles, Maccari) on several animal models of early environmental manipulation (prenatal restraint stress; maternal separation; perinatal over-nutrition) and variations in maternal care (Szyf), giving deeper insight to the understanding on perinatal acquired predisposition to later disease such as obesity and mood/addiction disorders.

The “Epigenesis of adult diseases” session presented recent research progresses in molecular and cellular mechanisms involved in glucocorticoids-related memory mechanism (Datson), drug addiction (Caboche) and neurodegeneration, as well as disorders of glycosylation (Lefebvre, Michalski). ■

stefania.maccari@univ-lille1.fr
sara.morley-fletcher@univ-lille1.fr

7^e FENS FORUM AMSTERDAM, 3-7 JUILLET 2010

L'organisation
du Fens Forum 2010
à Amsterdam est en bonne voie.

Les propositions
de symposiums et ateliers
vont être sélectionnés
par le Comité scientifique
début avril et le programme
préliminaire sera publié début
juillet 2009.

Les inscriptions et soumissions
de résumés débiteront
en décembre.

**Pour plus d'informations,
nous vous invitons
à vous connecter
régulièrement :**

forum.fens.org/2010

<http://forum.fens.org/2010>

7th FENS
FORUM OF
EUROPEAN
NEUROSCIENCE

July 3-7, 2010
Amsterdam | The Netherlands

A must in Europe for
neuroscientists all over the world

Go to the website for information and
put the dates July 3-7, 2010 in your
agenda!
Receive regular information by an
'empty' e-mail to info@fensforum2010.eu.

 FENS Neuro Federation

10^e RÉUNION FRANCOPHONE SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER ET LES SYNDROMES APPARENTÉS

*Cité Internationale des Congrès
Nantes, 20-22 octobre 2009*

*Date limite de l'appel
à communication : 28/05/2009*

Renseignements :
mail@ams.fr

Consultez :
www.alznantes2009.org

7th INTERNATIONAL CONGRESS OF NEUROENDOCRINOLOGY (ICN2010) Rouen, 11 au 15 Juillet 2010

Les congrès ICN ont lieu tous les
quatre ans et rassemblent tous les
spécialistes mondiaux dans le domaine
de la neuroendocrinologie.

Renseignements : H. Vaudry
hubert.vaudry@univ-rouen.fr

Consultez : icn2010.univ-rouen.fr

DÉCÈS DE RAUL LAGUZZI par Michel Hamon

Raul Laguzzi, directeur de recherches au CNRS, membre de la *Société des Neurosciences* depuis toujours, est décédé brutalement d'un arrêt cardiaque en novembre 2008 à son domicile parisien. C'était un passionné, qui continuait de venir régulièrement au laboratoire depuis son départ en retraite, deux ans auparavant. Lors de sa réception de la médaille du CNRS, tous lui avaient souhaité une superbe "jubilation" (retraite en espagnol), qu'hélas, il n'aura pas vécue. Raul avait alors exprimé sa vive reconnaissance à la France, et au CNRS, de l'avoir accueilli, de lui avoir permis de se reconstruire et de réaliser une œuvre scientifique de tout premier plan. De fait, son parcours mérite d'être connu.

Pharmacien de formation, Raul obtient son doctorat en biochimie à l'Université de Buenos Aires en 1970. C'est à Lyon, chez Michel Jovet, à la grande époque de la découverte du rôle des monoamines dans le contrôle du sommeil, qu'il effectue son stage post-

doctoral. Il retourne ensuite à Buenos Aires où ses talents d'enseignant-chercheur et son charisme le conduisent au poste de Doyen de la Faculté de Pharmacie puis de Recteur de l'Université, en 1974, à 33 ans, avec une brillante carrière en perspective. Mais l'idéal humaniste qu'il défend courageusement dans la période trouble que connaît alors l'Argentine lui vaut d'être victime d'un attentat fasciste dans lequel son très jeune fils est assassiné. Il se réfugie d'abord au Mexique, où il est nommé professeur à l'université métropolitaine de Mexico, pour finalement revenir en France grâce au soutien de Coco Gerschenfeld. À l'U3 de l'INSERM, dirigée par Jean Scherrer au CHU Pitié-Salpêtrière, il fait équipe avec Joëlle Adrien, et est recruté au CNRS en 1980. Il part ensuite en année sabbatique chez Donald Reis, à l'Université Cornell à New York, où il développe un modèle expérimental d'une grande originalité grâce auquel il démontre le rôle clé de la sérotonine dans les régulations neurovégétatives. À son

retour, c'est sur cette thématique qu'il s'engage pour participer à la création de l'Unité INSERM (U288 puis U677), que j'ai eu le privilège de diriger pendant 24 ans sur le site Pitié-Salpêtrière. Raul n'y comptait que des amis, comme d'ailleurs dans le monde des neurosciences en général. Son humanité, sa générosité, son enthousiasme rendaient la vie tellement agréable à ses côtés. Comme chercheur aussi, il faisait l'unanimité tant ses contributions à l'analyse des mécanismes neurobiologiques des contrôles cardiovasculaires ont été majeures.

Bien sûr, Raul est parti beaucoup trop tôt, et sa disparition est une immense douleur pour ses proches. Mais il y a deux ans, il avait enfin pu obtenir que le crime odieux dont il avait été victime fût reconnu comme "crime d'état". Il avait alors reversé les indemnités de l'état argentin à des associations caritatives. Raul Laguzzi, un grand Monsieur. ■

michel.hamon@upmc.fr

Avril 2009

**La Lettre des Neurosciences est éditée
par la Société des Neurosciences**

Université Victor Segalen Bordeaux 2 • case 67
146, rue Léo-Saignat • 33076 Bordeaux cedex

► Téléphone: 05 57 57 37 40

► Télécopie: 05 57 57 37 50

► Messagerie: info@societe-neurosciences.fr

► Internet: www.neurosciences.asso.fr

Directeur de la publication
Rédacteur en Chef Yves Tillet
INRA - PRC - CNRS UMR 6175
Univ. de Tours - HN
Centre de Recherche de Tours
37380 Nouzilly
► Télécopie : 02 47 42 77 43
► Mèl : yves.tillet@tours.inra.fr

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

Concept maquette Mazarine communication

Impression Techniques et Impressions

Comité de rédaction J.-G. Barbara (Paris),
L. Buée (Lille),
D. Blum (Lille),
F. Castets (Marseille),
L. Dupuis (Strasbourg),
F. Eustache (Caen),
S. Gaillard (Strasbourg),
M. Garret (Bordeaux),
Y. Tillet (Tours).

Ont participé à ce numéro J.-C. Dupont, F. Eustache,
L. Kerkerian Le Goff, M. Hamon,
F. Lasbennes, J. Livet, S. Maccari,
S. Morley Fletcher, C. Néri,
L. Perrinet, T. Witkowski.

Dessins P. Ciofi (philippe.ciofi@inserm.fr)

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 :

marquage présynaptique de la jonction neuromusculaire
chez les souris exprimant la YFP dans les motoneurones.

Voir le dossier "La transgénèse au secours de la neuroanatomie" dans ce numéro)