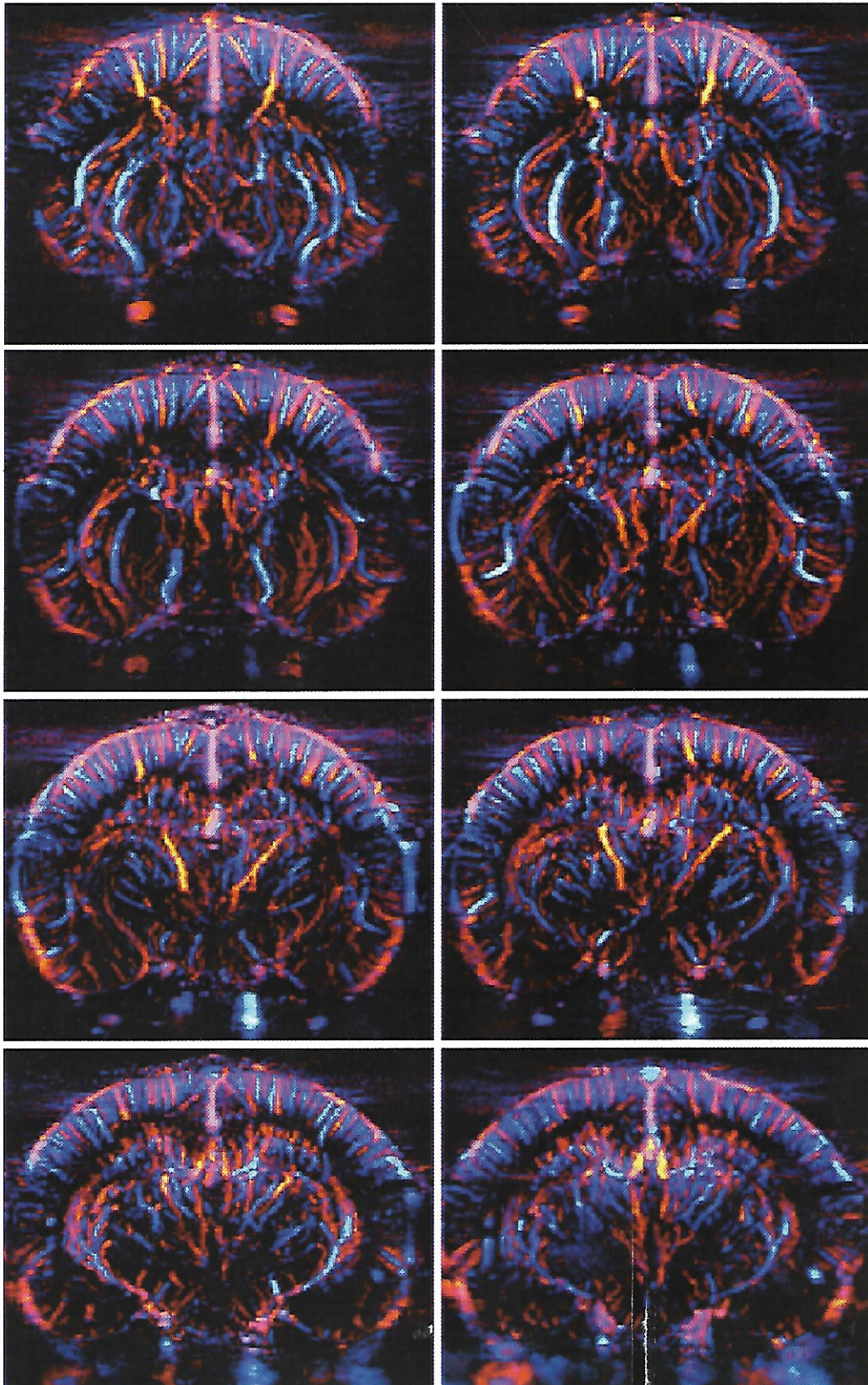


La Lettre

LA LETTRE DES NEUROSCIENCES / PRINTEMPS-ÉTÉ 2012

NUMÉRO

42



■
Éditorial 3

Nouveautés en neurosciences 4

Les ultrasons fonctionnels : voir le cerveau en action par ultrasons

Histoire des Neurosciences 8

Les élèves de Claude Bernard

Dossier 12

Les maladies neurologiques à travers les études pan-génomiques (Genome Wide Association Studies - GWAS)

Tribune libre 23

Le triple A, Shanghai et l'évaluation technocratique tuent la recherche biomédicale !

Vie de la Société 25

- Compte rendu colloque
Workshop « Electrophysiological Recordings and Optical Imaging in Neurosciences »

- Soutien Jeunes Chercheurs

- Coordinateurs de la Société

Bureau des Jeunes Chercheurs

Relations public/privé

La Lettre des Neurosciences
est éditée par la **Société des Neurosciences**
Université Segalen Bordeaux 2 · case 67
146, rue Léo-Saignat
33076 Bordeaux Cedex · France
Tél. : +(0)5 57 57 37 40 | Fax : +(0)5 57 57 37 50
info@societe-neurosciences.fr
www.neurosciences.asso.fr

Directeur de la publication-Rédacteur en Chef :
Yves Tillet | INRA - PRC - CNRS UMR 7247
Univ. de Tours | IFCE Centre de Recherche de Tours
37380 Nouzilly | Fax : 02 47 42 77 43
yves.tillet@societe-neurosciences.fr

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

Concept maquette : Mazarine communication

Impression : Montligeon

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

Ont participé à ce numéro : E. Audinat,
Y. Ben-Ari, M. Casado, H. Chneiweiss, N. Dupré,
E. Hirsch, J.-C. Lambert, E. Macé, M. Martinez,
N. Ramoz, B. Sablonnière, G. Szapiro, A.-M. Trudelle,
P.-L. Weil-Dubuc.

**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 : coupes coronales
(espacées de 800 μ m) de cerveau de rat
illustrant la microvascularisation visualisée par
le nouveau mode Doppler à la base des ultrasons
fonctionnels (Page 5).

Avec le printemps, la Lettre fait peau neuve !

Elle est désormais enregistrée et déposée à la Bibliothèque Nationale de France et pourvue de pas moins de deux ISSN (International Standard Serial Number), un pour la version imprimée et un second pour la version électronique. Cet enregistrement devrait améliorer sa visibilité et élargir notre lectorat. Je remercie tout spécialement Stéphane Gaillard d'avoir effectué cette démarche.

Avec le Dossier du précédent numéro (*La Lettre n° 41*), consacré à l'autisme, la Lettre s'est retrouvée au centre de l'actualité. Espérons que notre contribution à ce sujet aura permis à nos lecteurs de mieux comprendre cette pathologie, et les nouvelles directions de recherches qui lui sont consacrées, au-delà de la polémique sur la place de la psychiatrie dans la thérapie.

Le **Dossier** de ce numéro aborde l'impact des études pan-génomiques pour la compréhension et le traitement des maladies neurologiques. Ces approches, dont le développement a été permis par les progrès prodigieux des capacités de séquençage du génome et l'augmentation non moins prodigieuse de la puissance des outils informatiques pour le traitement de ces données, apportent un éclairage nouveau sur les maladies neurologiques. Les articles de ce dossier dressent un état des lieux très précis sur l'apport de ces études dans la compréhension des principales maladies du système nerveux. Il nous a semblé important de faire le point sur ce sujet au moment où les avis divergent sur les capacités réelles ou supposées de ces approches dans la compréhension des pathologies et dans la mise en œuvre de nouveaux traitements.

Dans la rubrique **Nouveautés en Neurosciences**, nous avons souhaité mettre en avant une nouvelle méthode d'imagerie fonctionnelle, un outil privilégié pour étudier le fonctionnement cérébral. Cette technique, basée sur l'utilisation des ultrasons et développée par nos collègues de l'Institut Paul Langevin, s'avère être une approche très prometteuse. Avec leur facilité de mise en œuvre alliée à leur grande discrimination temporelle, l'utilisation des ultrasons devrait permettre d'étudier différemment le fonctionnement cérébral et de prendre sa place entre l'imagerie photonique et l'IRM. Avec le cerveau, l'échographie aborde

ainsi l'un des derniers organes encore absent de son champ d'investigation. Pour en savoir plus, je vous conseille de vous précipiter sur l'article d'Émilie Macé, l'un des principaux acteurs de cette découverte.

Dans ce numéro, nous gardons également un œil sur le passé, en sciences également, le présent se mesure à l'aulne de l'histoire : Jean-Gaël Barbara nous présente ici un nouvel éclairage sur l'héritage de Claude Bernard. Dans cet article, il s'est attaché à montrer comment l'œuvre de Claude Bernard a été intégrée dans les travaux des générations de chercheurs qui lui ont succédé, sans être seulement des « continuateurs médiocres », mais comment, au contraire, ils ont su faire évoluer cet héritage au sein de nouvelles disciplines.

Ne manquez pas la **Tribune Libre** de notre ami Yehezkel Ben-Ari qui prend le relais de Joël Bockaert dans une analyse critique de la gestion catastrophique de notre système de recherches (*voir La Lettre n° 41*). Ensemble, ils ont entamé une démarche de protestation qu'ils nous engagent à soutenir et à suivre, vous trouverez les détails à la fin de l'article. Nous espérons tous qu'ils seront entendus et que des propositions réalistes et des actions concrètes sortiront de cette période d'agitation électorale.

Cette année, le colloque biennal fait relâche, et, cet été, les neurosciences seront catalanes avec le traditionnel **Forum de la FENS à Barcelone** en juillet. Un programme attractif nous est proposé par nos collègues de la Société de Neurosciences espagnole. Mais les neurosciences seront aussi parisiennes avec la **Lecture Alfred Fessard** en mai : ne manquez pas cette journée autour de notre ami **Alain Prochiantz**, récent lauréat de l'Inserm, le programme est des plus attractifs et j'espère vous y retrouver nombreux.

yves.tillet@societe-neurosciences.fr



Les ultrasons fonctionnels : voir le cerveau en action par ultrasons

| PAR ÉMILIE MACÉ

Un des enjeux majeurs de la neuroimagerie fonctionnelle est de réussir à produire des images de l'activité cérébrale de l'ensemble du cerveau tout en assurant une résolution spatio-temporelle et une sensibilité maximale. Les ultrasons fonctionnels représentent une toute nouvelle technique basée sur l'imagerie des microflux cérébraux par Doppler ultrasonore qui permet de réconcilier profondeur de champ et performances. Technique peu onéreuse, portable et miniaturisable, les ultrasons fonctionnels ont le potentiel de s'imposer dans le domaine de l'imagerie fonctionnelle du petit animal ainsi qu'en clinique car ils sont directement applicables de façon non invasive en pédiatrie.



NEUROIMAGERIE FONCTIONNELLE : UNE PLACE À PRENDRE POUR LES ULTRASONS ?

L'imagerie fonctionnelle cérébrale occupe une place centrale en Neurosciences. Pouvoir produire des images de l'activité cérébrale avec une qualité toujours meilleure est crucial tant pour la recherche afin de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau, que pour la pratique clinique afin d'améliorer le diagnostic des pathologies neurologiques.

Parmi les modalités de neuroimagerie fonctionnelle existantes, on distingue deux catégories :

1) les techniques permettant de visualiser l'ensemble de l'encéphale, comme l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et la tomographie par émission de positons (TEP). L'IRMf a pris une place majeure du fait de sa bonne résolution spatiale ($\approx 1 \text{ mm}^3$) et de son caractère non invasif qui la rend utilisable de façon routinière sur l'homme. Cependant, elle reste limitée en résolution temporelle ($\approx \text{s}$) et en rapport signal sur bruit. De même, la TEP possède différentes limites comme une résolution spatiale moindre et la nécessité d'utiliser des marqueurs radioactifs. Le coût et l'encombrement des appareillages IRM et TEP peuvent également être prohibitifs pour certaines applications.

2) les techniques qui produisent des images fonctionnelles uniquement de la surface du cerveau. Elles sont principalement basées sur des contrastes optiques comme l'imagerie optique intrinsèque, l'imagerie de sondes potentiel sensibles ou l'imagerie biphotonique.

Même si elles requièrent une approche invasive due à l'opacité du crâne à la lumière, ces techniques présentent l'avantage de posséder une très bonne résolution spatio-temporelle (10 μs , 10 μm), c'est pourquoi elles sont les plus prisées par les neurophysiologistes pour étudier finement le fonctionnement du cerveau sur les modèles animaux. Cependant, leur limite de pénétration reste un frein à l'avancée des connaissances.

On voit qu'il existe un chaînon manquant entre ces deux types de modalités. En effet, il n'existe actuellement aucune technique capable d'imager l'activité cérébrale dans les zones profondes du cerveau avec une bonne résolution spatio-temporelle et une bonne sensibilité, même à travers une fenêtre crâniale.

Les ultrasons possèdent des atouts uniques pour prendre cette place. Grâce aux modes Doppler, les échographes ont déjà la capacité d'imager les flux sanguins en temps réel à partir d'un appareil pratique, portable, très peu cher et sans effets nocifs pour les tissus. Potentiellement donc, les ultrasons pourraient permettre d'imager la réponse hémodynamique engendrée par l'activité neuronale sans limite de profondeur et avec une bonne résolution spatio-temporelle. De fait, il était déjà possible de faire des mesures fonctionnelles avec un échographe en mesurant les variations de flux dans les grosses artères cérébrales (1). Cependant deux difficultés ont empêché le développement d'une réelle imagerie fonctionnelle par ultrasons. La première difficulté est que le crâne atténue fortement les ultrasons. Ceci a sans doute freiné les efforts de recherche car le domaine de l'écho-

graphie a toujours été très tournée vers la pratique médicale et les applications cliniques d'une approche invasive sont forcément restreintes. Pourtant, dans le cadre de la recherche sur les modèles animaux, le recours à des craniotomies ou à des amincissements du crâne est une pratique éprouvée. Outre le problème du crâne, la difficulté majeure qui a limité l'application des ultrasons pour l'imagerie du cerveau jusqu'à aujourd'hui est son manque de sensibilité. En effet, les modes Doppler des échographes actuels pouvaient détecter uniquement les gros vaisseaux. Or, dans le cerveau, la réponse hémodynamique fonctionnelle est principalement localisée au niveau des artérioles et des capillaires, beaucoup plus petits.

Pour augmenter la sensibilité du Doppler ultrasonore, deux stratégies sont envisageables : utiliser des agents de contraste pour augmenter le signal du sang (2) ou repenser complètement le mode Doppler classique. Cette deuxième option était jusqu'à maintenant techniquement difficile car les échographes actuels ne laissaient que très peu de flexibilité sur l'émission, la réception et le traitement des ondes ultrasonores. Cependant, cet état de fait a changé avec la révolution de l'imagerie ultrarapide. L'imagerie ultrarapide, concept développé à l'Institut Langevin de l'École de Physique et de Chimie Industrielles à Paris, consiste à utiliser non plus des tirs focalisés comme les échographes classiques, mais des ondes planes permettant l'acquisition d'images échographiques à des cadences bien plus élevées (≈ 20 kHz) (3,4). Ceci a entraîné récemment le développement et la commercialisation d'échographes ultrarapides entièrement programmables qui permettent de développer de nouveaux modes d'imagerie. En se basant sur cette nouvelle technologie plus performante, il a été possible d'améliorer le mode Doppler afin de voir les petits vaisseaux dont les variations hémodynamiques sont couplées à l'activité neuronale locale et ainsi donner naissance aux ultrasons fonctionnels (5).

LE PRINCIPE : VISUALISER LA MICROVASCULARISATION CÉRÉBRALE PAR ULTRASONS

L'imagerie Doppler est basée sur la détection du mouvement du sang (6). L'acquisition consiste à envoyer successivement des pulses ultrasonores dans le milieu et à enregistrer les échos produits après chaque pulse. En présence de sang à la position du pixel, l'intensité du signal enregistré fluctue au cours du temps à cause du mouvement des globules rouges avec une fréquence caractéristique appelée fréquence Doppler, directement proportionnelle à leur vitesse. Après une étape de filtrage qui permet d'éliminer les mouvements parasites provenant des tissus, on peut extraire différentes informations sur le flux sanguin à partir de ce signal, appelé signal Doppler, comme la vitesse ou le volume de sang à la position du pixel.

Le point critique pour l'imagerie Doppler est la cadence de répétition des pulses qui doit être élevée (≈ 1 kHz) afin de bien échantillonner le signal Doppler. Le mode Doppler classique, qui consiste à scanner le milieu ligne par ligne avec



Figure 1

Coupes coronales (espacées de 800 μ m) de cerveau de rat illustrant la microvascularisation visualisée par le nouveau mode Doppler utilisant les ultrasons fonctionnels.

un tir focalisé, est trop lent pour acquérir une image entière, ce qui nécessite de diviser l'image en plusieurs secteurs scannés successivement. Ceci additionné à la contrainte d'obtenir une image en temps réel pour les échographes commerciaux fait que le mode Doppler classique utilise peu de tirs pour chaque ligne, typiquement 15. L'estimation de la vitesse ou du volume sanguin à partir d'un signal Doppler aussi court est difficile, c'est pourquoi les petits vaisseaux ne sont pas détectables avec cette méthode.

Les ultrasons fonctionnels se fondent sur une nouvelle façon de faire l'imagerie Doppler. Avec l'imagerie ultrarapide, une unique onde plane est requise pour reconstruire une image totale. La cadence d'imagerie n'est alors plus une limite puisque des cadences de l'ordre de 20 kHz peuvent être atteintes. Il est également possible de gagner significativement en rapport signal/bruit par rapport au mode Doppler classique en combinant astucieusement plusieurs images issues d'ondes planes d'incidences différentes (7). Parallèlement, comme il n'y a aucune perte de temps pour scanner l'image par secteurs, le nombre de pulses « vus » par chaque

pixel est augmenté pour atteindre typiquement 200 pulses. La combinaison d'un rapport signal sur bruit amélioré et d'un plus long signal Doppler permet d'augmenter la sensibilité du mode Doppler d'un facteur allant de 30 à 100.

Grâce à ce nouveau mode Doppler, il est possible d'obtenir de très belles images de la microvascularisation cérébrale, comme l'illustre la figure 1. Ces images ont été réalisées à travers une fenêtre craniale chez le rat. Elles affichent une mesure du volume sanguin pour chaque pixel, le code couleur indiquant la direction du flux: rouge pour les flux montants et bleu pour les flux descendants. On remarque que les artérioles pénétrantes, dont le diamètre est de l'ordre de 30 μm , qui irriguent le cortex sont visibles et que la pénétration des ultrasons est suffisante pour visualiser toutes les structures profondes sur un champ d'imagerie très large. D'autre part, ces images, acquises en seulement 200 ms, ont une bonne résolution spatiale (100 μm^2 dans le plan imagé) qui peut être améliorée en augmentant la fréquence des ultrasons. Finalement, les ultrasons fonctionnels consistent à acquérir de telles images Doppler au cours du temps afin de suivre en chaque pixel les variations significatives de volume sanguin liées à l'activation neuronale sous-jacente.

Validation *in vivo* et application à l'épilepsie

Les ultrasons fonctionnels ont tout d'abord été validés chez le rat pour différents stimuli sensoriels classiques comme la stimulation des vibrisses. Pour cela, la sonde ultrasonore est placée dans le plan coronal au-dessus du cortex des barils exposé par crâniotomie et une série d'images Doppler est acquise pendant la présentation successive de 10 stimuli consistant à stimuler mécaniquement les vibrisses gauches de l'animal. Cette série d'images donne pour chaque pixel la variation temporelle du volume sanguin dans la gamme de vaisseaux détectés. Un simple calcul de corrélation entre le signal de stimulation et ce signal hémodynamique permet de produire une carte d'activation (figure 2 gauche). Cette carte montre un afflux sanguin significatif provoqué par la stimulation dans deux zones bien distinctes: le cortex des barils opposé aux vibrisses excitées (noté BF, zone du cortex somatosensoriel affectée à cette tâche) et une structure plus profonde, le noyau thalamique VPM (relais connu

de cette information sensorielle). Grâce à la sensibilité et la résolution spatiale importante des ultrasons fonctionnels, ce même protocole permet de détecter une activation dans le cortex suite à une stimulation d'une unique vibrisse, c'est-à-dire l'activation d'une unique colonne corticale, « unité fonctionnelle » mesurant environ 200 μm (figure 2 droite).

Cette première validation *in vivo* a mis en évidence la sensibilité très importante des ultrasons fonctionnels: des variations de volume sanguin significatives sont observées en un pixel unique sans avoir besoin de moyennage spatialement ou sur plusieurs essais. Pour ce type d'expériences cependant, la sensibilité n'est pas critique puisque rien n'empêche de répéter le stimulus de nombreuses fois et de faire une moyenne.

Par contre, pour imaginer un phénomène transitoire complexe qui n'est pas forcément reproductible comme une crise d'épilepsie, la sensibilité est un atout majeur, qui fait défaut à de nombreuses techniques d'imagerie fonctionnelle, dont l'IRMf. De plus, une crise d'épilepsie peut mettre en jeu tout le cerveau, d'où la limite des techniques d'imagerie limitées à la surface du cortex. Après le déclenchement expérimental d'une crise épileptiforme, par l'injection d'un bloqueur de canaux potassiques (4-aminopyridine), les ultrasons fonctionnels permettent de suivre le déclenchement et la propagation de l'hyperactivité neuronale synchrone caractéristique des crises sur toute la profondeur du cerveau, avec une bonne résolution spatio-temporelle. En particulier, des vagues lentes ont été observées se propageant dans tout le cortex (figure 3) mais aussi dans les structures sous corticales. Dans le cortex, il a été vérifié, à l'aide d'électrodes extra-cellulaires, que la réponse hémodynamique imagée est corrélée à l'activité neuronale locale. De telles observations sont à ce jour inaccessibles aux autres techniques d'imagerie fonctionnelle.

L'une des limites majeures de ce type d'expériences reste la nécessité d'enlever la majeure partie du crâne pour pouvoir observer tout le cerveau. Pour pallier ce problème, nous avons plus récemment testé avec succès la faisabilité des ultrasons fonctionnels à travers le crâne aminci, stratégie

chirurgicale moins invasive qui permet de suivre l'animal pendant plusieurs semaines. L'imagerie fonctionnelle d'une tâche sensorielle dans cette configuration chronique montre une qualité similaire à celle observée précédemment et stable au cours du temps.

Perspectives pour la recherche sur les modèles animaux

Dans le cadre de l'imagerie *in vivo* sur les modèles animaux, les ultrasons fonctionnels pourraient devenir un outil majeur en s'imposant dans le créneau laissé vacant par les techniques actuelles du fait de leurs limites intrinsèques. Nous avons vu par exemple le cas de l'épilepsie pour lequel ce nouvel outil permet d'apporter de nouvelles

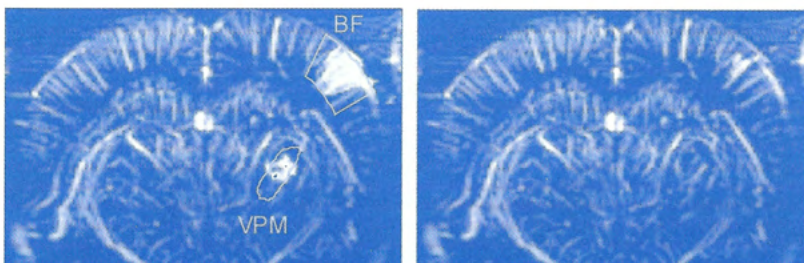


Figure 2

Carte d'activation cérébrale obtenue par ultrasons fonctionnels pendant la stimulation de toutes les vibrisses gauches (image de gauche) et d'une seule vibrisse (image de droite) superposée à une image de la microvascularisation. (BF: cortex des barils opposé aux vibrisses excitées; VPM: ventral posterior medial nucleus)

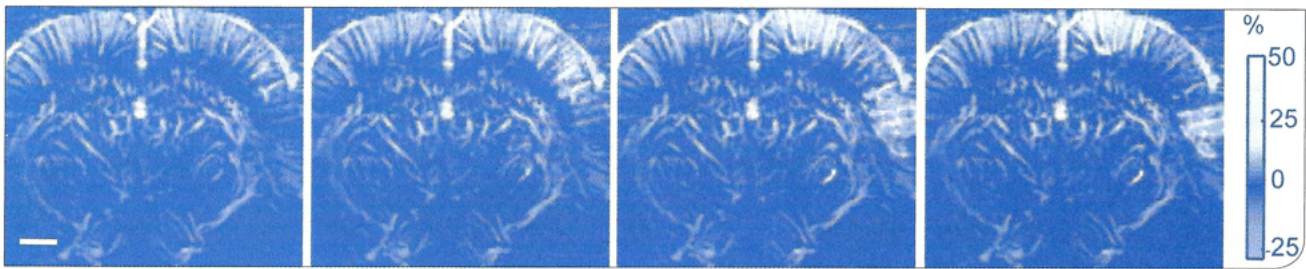


Figure 3

Images successives montrant les variations relatives de volume sanguin (échelle de couleur à droite) induites par la propagation d'une crise d'épilepsie dans le cortex (barre d'échelle = 2 mm)

informations sur la dynamique spatio-temporelle des crises. Ces travaux sont actuellement appliqués à des modèles animaux de pathologies humaines comme les crises d'absence dans l'espoir de mieux en comprendre les mécanismes qui restent aujourd'hui mal connus.

La praticité, la portabilité et le faible coût sont sans aucun doute des atouts majeurs des ultrasons fonctionnels pour la recherche sur l'animal. Plus encore, la marge d'amélioration des ultrasons fonctionnels dans ce domaine est très importante. Jusqu'ici, des sondes commerciales ont été utilisées, peu adaptées, mais rien n'empêche la miniaturisation de celles-ci puis leur implantation chronique sur le crâne de l'animal au dessus d'une zone amincie. Il sera alors possible de faire de l'imagerie fonctionnelle de tout le cerveau sur un animal vigile et non contraint, ce qui est impossible à ce jour. Ceci ouvre le champ d'application à toutes les études comportementales.

Dans le futur, on peut également envisager l'utilisation de sondes matricielles pour faire de l'imagerie 3D. Rappelons enfin que la résolution spatiale peut être améliorée en augmentant la fréquence des ultrasons (mais au prix d'une perte de pénétration) et que la résolution temporelle n'était pas maximale pour ces premières expériences à cause de simples limites de mémoire de l'échographe ultrarapide utilisé.

Perspectives cliniques

Malgré la barrière du crâne, plusieurs applications cliniques sont très prometteuses pour les ultrasons fonctionnels. La première et la plus importante est l'imagerie du nouveau-né. En effet, les ultrasons fonctionnels sont directement applicables de façon non invasive sur les bébés à travers la fontanelle qui offre une fenêtre acoustique naturelle sur le cerveau.

L'échographie et l'échoDoppler sont déjà des examens très courants en pédiatrie néonatale, mais les informations morphologiques ou vasculaires qu'elles apportent sont restreintes. Même sans aller jusqu'à l'imagerie fonctionnelle, les images Doppler de la microvascularisation statiques proposées par cette nouvelle approche vont sans aucun doute représenter un apport crucial sur le diagnostic des pathologies cérébrovasculaires périnatales. Enfin, l'imagerie fonctionnelle pourrait permettre de tester l'état d'activité

cérébrale des enfants prématurés ou ayant souffert à la naissance afin d'affiner les pronostics médicaux. L'intérêt est d'autant plus fort que cet examen peut s'ajouter comme un examen échographique complémentaire, avec tous les avantages que présente l'échographie en pédiatrie : portabilité au lit du patient, faible coût et rapidité, sans nécessité d'immobilisation ou d'anesthésie de l'enfant.

Pour l'adulte, les ultrasons fonctionnels ont le potentiel d'un nouvel outil d'imagerie utilisable dans la salle d'opération. Dans le cas d'opérations à crâne ouvert, les images de la microvascularisation et l'imagerie fonctionnelle pourraient permettre aux neurochirurgiens de se guider ou de tester en direct les fonctions cérébrales du patient.

Déjà modalité d'imagerie la plus utilisée en radiologie, les ultrasons démontrent aujourd'hui tous leurs potentiels pour l'imagerie du seul organe qui leur était *a priori* inaccessible, potentiels qui laissent espérer de belles découvertes en Neurosciences, tant cliniques que fondamentales.

emilie.mace@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Knecht S, Deppe M, Drager B, Bobe L, Lohmann H, Ringelstein EB, Henningsen H. Language lateralization in healthy right-handers. *Brain* 2000;123:74-81.
- (2) Van Raaij ME, Lindvere L, Dorr A, He J, Sahota B, Foster FS, Stefanovic B. Functional micro-ultrasound imaging of rodent cerebral hemodynamics. *Neuroimage* 2011;58:100-108.
- (3) Sandrin L, Catheline S, Tanter M, Hennequin X, Fink M. Time-resolved pulsed elastography with ultrafast ultrasonic imaging. *Ultrason Imaging* 1999;21:259-272.
- (4) Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51:396-409.
- (5) Mace E, Montaldo G, Cohen I, Baulac M, Fink M, Tanter M. Functional ultrasound imaging of the brain. *Nat Methods* 2011;8:662-664.
- (6) Evans D, McDicken WN. *Doppler Ultrasound: Physics, Instrumentation and Signal Processing*, 2nd ed: John Wiley, 2000.
- (7) Montaldo G, Tanter M, Bercoff J, Benech N, Fink M. Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2009;56:489-506.

Les élèves de Claude Bernard

| PAR JEAN-GAËL BARBARA

Claude Bernard expérimentant dans le caveau au Collège de France. Tableau de Léon Augustin Lhermitte illustrant l'ambiance studieuse des vivisections pratiquées en groupe. Sont présents debout de gauche à droite, Nestor Gréhant, Victor Alphonse Amédée Dumontpallier, Paul Bert, Arsène d'Arsonval, Claude Bernard et Jules Lesage. Assis au premier plan Charles Louis Malassez et Albert Dastre prenant des notes. En plus du père Lesage, un autre garçon de laboratoire est montré de dos.



Si Claude Bernard a joué le rôle de figure tutélaire de la physiologie et de la médecine expérimentale, il n'a jamais été question d'en faire le savant unique qui a découvert les clés essentielles de la recherche expérimentale sur les organismes vivants. Prendre conscience de l'enracinement de l'œuvre de Bernard dans celle de François Magendie et de façon plus lointaine dans l'héritage scientifique du XVIII^e siècle redonne à sa recherche un caractère dynamique historique – enthousiasmant pour le domaine de la physiologie nerveuse – que l'on a parfois perdu, en restreignant certains de ses écrits à leur dimension uniquement philosophique.

■
L'expérimentalisateur Claude Bernard est étudié avec rigueur et avec minutie par quelques historiens et scientifiques soucieux que l'on conserve une connaissance exacte de cette œuvre exemplaire. Le fil continu de la chaire de médecine expérimentale du Collège de France témoigne de cette tradition suivie et de l'attachement à un esprit bernardien universel dans l'étude du vivant qui traverse les siècles comme l'ont fait les valeurs hippocratiques en médecine. Mais le regard dynamique qu'on applique à la genèse de l'œuvre de Bernard pour en saisir les ressorts intimes ne doit-il pas s'appliquer symétriquement à son dénouement ? Partant de là, on peut faire un double pari : celui que l'étude réalisée dans une perspective historique critique des derniers travaux de Bernard éclaire les limites épistémologiques de son heuristique et les raisons de son succès. Le second est de mieux comprendre la continuité du bernardisme avec les nouvelles disciplines qui se constituent au tournant du XX^e siècle par les travaux d'une nouvelle génération de chercheurs, et qui demeurent étroitement associées à la physiologie expérimentale, mais cependant distinctes.

Contrairement à une idée reçue, les élèves de Claude Bernard n'ont pas seulement été des continuateurs médiocres ou des chercheurs ayant suivi modestement la méthode bernardienne en l'abandonnant finalement. Ils furent des physiologistes brillants et des élèves fidèles, imprégnés de l'épis-

témologie du maître, qui surent faire évoluer des disciplines aussi diverses que la chimie physiologique, la physiologie physique, l'histologie, l'électrophysiologie, l'endocrinologie, l'énergétique, l'immunologie ou le transformisme sur le terrain de la recherche la plus fondamentale, et ce le plus souvent dans le souci d'applications médicales innovantes.

La conception de cette recherche s'est constituée à partir de l'étude initiale des carrières de Louis Ranvier et d'Auguste Chauveau, élèves de Claude Bernard, mais aussi de l'analyse de la polémique entre Claude Bernard et l'élève de Pierre Flourens, Alfred Vulpian, sur la question du mode d'action du curare (1). L'heuristique bernardienne privilégie une réflexion à l'échelle de l'organisme en favorisant un mode d'action du curare sur le sang ou un découplage des actions des centres nerveux sur les nerfs, alors que le nouveau réductionnisme de Vulpian qui prend en compte l'histologie fine de la plaque motrice et les concepts de l'électrophysiologie allemande (la variation négative) aboutit à l'idée que le curare bloque la transmission entre le nerf et le muscle. Dans chaque cas, la physiologie bernardienne est dépassée par la génération suivante, sans attaques frontales générales, mais par des réorientations épistémologiques subtiles. L'heuristique bernardienne a été remplacée par celle résultant d'une plus grande spécialisation des techniques, d'une différenciation et d'une intégration plus entière des sous-disciplines ; mais

le message de Claude Bernard a été conservé dans ses grandes lignes.

Un sens étroit du concept d'« école scientifique » – basé sur une relation maître-élève classique et hiérarchique – n'est pertinent que pour la phase d'élaboration précoce d'une école, alors qu'une analyse plus fine est requise pour rendre compte de sa diversité ultérieure et des champs disciplinaires nouveaux ouverts dans de nouvelles perspectives, en interaction avec les recherches des pays voisins. Le cheminement complexe de chacun des élèves soutenus par son maître et poursuivant sa voie avec une grande liberté et un bagage intellectuel et technique renouvelé, ouvre des perspectives nouvelles, des sous-disciplines valorisant de nouveaux instruments physiologiques et des champs théoriques issus d'autres domaines scientifiques.

Arsène d'Arsonval fut l'élève et l'ancien préparateur de Bernard. Il prend sa succession au Collège de France dans sa chaire de médecine expérimentale, six années après le décès de Bernard et jusqu'en 1932, après le passage de Charles-Édouard Brown-Séquard. Ses travaux sont étroitement associés au développement d'instruments physiques qu'il utilise déjà en collaboration avec Bernard. Les rapports entre les travaux de Claude Bernard et d'Arsène d'Arsonval sont étroits et complexes, avec une grande proximité des deux hommes, une continuité de leurs œuvres, sans négliger cependant l'originalité propre de d'Arsonval, la postérité d'une œuvre largement dédiée à la médecine et son rôle capital dans les progrès de l'électrophysiologie, notamment du système nerveux.

Parmi les élèves de Claude Bernard, Paul Bert est certainement à la fois le plus connu et le plus méconnu, respectivement pour son rôle politique et pour ses travaux expérimentaux dont ses fameuses expériences d'autogreffe et de régénération des nerfs (2). L'estime entre Bert et Bernard était sans conteste réciproque et sans faille. Bert succède à Bernard à la chaire de physiologie en Sorbonne et comme Président de la Société de Biologie. La carrière scientifique de Bert aboutira également à des applications pratiques sur l'adaptation aux conditions extrêmes en altitude et en plongée, ainsi qu'au développement des anesthésiques. Mais son orientation politique le mènera au ministère de l'Instruction publique et à la grande loi sur l'enseignement primaire, laïque, gratuit et obligatoire. Paul Bert s'est inspiré de Claude Bernard, dans sa méthode expérimentale en particulier, et le message bernardien a pu s'épanouir dans une réflexion politique et un contexte sociopolitique large dans lesquels la science tient une place de premier plan.

Le renouvellement de la physiologie générale à la faculté des sciences de Paris, avec une large place accordée à la physiologie nerveuse, est l'œuvre d'Albert Dastre. Dastre fut également un préparateur de Claude Bernard, il occupa pendant près de quarante années, après le décès inopiné de Paul Bert, la chaire de physiologie de Bernard en Sorbonne. Dastre a laissé une œuvre physiologique en parfaite continuité avec celle de son maître. Il choisit précisément de poursuivre des recherches dans plusieurs domaines défrichés par lui, comme les réflexes vaso-moteurs, l'anes-

thésie, la nutrition ou le métabolisme intermédiaire. Mais s'il fut hautement loué par ses contemporains et élèves, qui ont par ailleurs rendu des témoignages admiratifs sur l'étendue de ses connaissances scientifiques et la sûreté de sa critique, c'est essentiellement pour ses qualités d'« éveillé » et de « mainteneur ». Sa curiosité toujours en éveil le portait à préconiser l'importation dans les sciences physiologiques de concepts empruntés à des disciplines nouvelles pratiquées à l'étranger, telles que la chimie physique. Dastre se fit surtout l'apôtre des doctrines de Claude Bernard et le défenseur de sa mémoire, non sans commettre parfois des injustices par exemple envers Brown-Séquard. Grâce à sa culture et ses talents littéraires, Dastre écrivit des ouvrages célèbres (3) ou des articles publiés dans la Revue des Deux-Mondes qui ont contribué à maintenir l'intérêt du grand public pour les sciences de la vie. Physicien de formation, mais aussi naturaliste, il défendit tout comme Bernard l'idée que la physiologie est une science autonome : si elle emprunte ses méthodes à la physique et à la chimie, c'est afin de mettre en évidence le déterminisme spécifique des phénomènes caractéristiques de la vie. L'analyse de la position de Dastre permet de nuancer ce jugement, et d'éclairer ainsi l'originalité autant que les limites de la physiologie générale telle que la pratiquaient les physiologistes français au tournant du XX^e siècle, au moment où la naissance de disciplines nouvelles – l'endocrinologie notamment – le recours aux explications mécanistes et l'introduction de l'écologie et des conceptions évolutionnistes en renouvelaient les approches. Le développement de la physiologie physique et de la physique médicale est réalisé par Nestor Gréhan. Son parcours original de licencié ès sciences physiques l'amène à un poste de préparateur et chef de travaux en physique et chimie avant d'entrer au service de Bernard comme préparateur et d'y demeurer pendant presque quinze années. Ce début de carrière lui vaut d'être présenté, comme d'autres le furent aussi, comme le disciple le plus cher, le plus brillant de Bernard. Lui-même use de sa proximité avec le maître pour acquérir le droit de poursuivre son enseignement au Muséum. Le point le plus significatif de cette œuvre concerne l'innovation technologique et le développement d'outils simples pour tous – contrairement à ceux de l'électrophysiologie jugés trop complexes et donnant des résultats parfois douteux – dans le but de populariser la recherche physiologique. Il y a dans cette attitude une volonté d'étendre l'école de Bernard, y compris dans la sphère médicale, par le développement d'une nouvelle instrumentation adaptée aux physiologistes. Mais ce faisant, Gréhan développe une nouvelle discipline à laquelle il consacre un traité : la physique médicale. En ce sens, il y a évolution disciplinaire, même si, sur un plan épistémologique, le tournant est négligeable.

La naissance de l'anatomie générale à l'échelle microscopique et celle de l'énergétique biologique correspondent aux carrières de Louis Ranvier (4) et d'Auguste Chauveau. Il est possible d'analyser comment l'œuvre de Claude Bernard a suscité l'émergence de ces nouvelles disciplines à travers les travaux de ces deux élèves. Dans chacun des cas, on peut retracer le programme bernardien à l'origine de

ces deux carrières, et suivre pas à pas leurs transformations en de nouveaux champs disciplinaires acquérant peu à peu la maturité requise pour fonder véritablement de nouvelles disciplines physiologiques.

Avec Louis Ranvier, c'est à la mutation de l'histophysiologie expérimentale en une nouvelle « anatomie générale » microscopique que nous assistons dans le domaine de l'anatomie du système nerveux (5). Louis Ranvier fut un élève indépendant de Bernard, demeurant à l'écart des autres, en raison de son caractère, mais sûrement également de par l'isolement requis pour sa discipline, la microscopie récemment introduite dans la médecine expérimentale dans un contexte parisien peu favorable. Les remarquables progrès réalisés dans les techniques de marquage des fibres nerveuses, que Ranvier enseignait au Collège de France en n'omettant pas la technique de son collègue Golgi, furent adoptées pour l'étude de l'anapathologie du système nerveux notamment à la Salpêtrière par Dejerine et Babinski. Ces avancées permettent à Ranvier de décrire des détails anatomiques avec minutie, comme les étranglements annulaires des fibres nerveuses, les « nœuds de Ranvier ». Si Ranvier ne figure pas sur le célèbre tableau de Lhermitte où Claude Bernard est représenté entouré de ses préparateurs, sa proximité avec le maître ne fait aucun doute. Leurs familles se connaissaient et Bernard a facilité les débuts de Ranvier en lui permettant de créer un petit laboratoire d'histologie à l'École Pratique des Hautes Études. Ranvier est séduit par l'adoption de Claude Bernard de la théorie cellulaire, alors qu'il lit déjà et apprécie les travaux de Rudolf Virchow (6). Mais il ne néglige pas de se former à la physiologie en participant directement aux expériences de Claude Bernard. Bien qu'il abandonne assez vite la vivisection, mais en continuant la pratique des autopsies, Ranvier n'en reste pas moins attaché à une certaine idée de la physiologie qu'il met en pratique dans son histologie (l'histophysiologie ou histologie d'éléments anatomiques dissociés vivants). Son objectif est d'attribuer une fonction physiologique aux éléments anatomiques par des expériences histophysiologiques, par exemple sur la fibre nerveuse. Ranvier développe ses recherches dans un style bernardien, mais il s'oppose au maître sur un plan théorique au sujet de la déduction anatomique récusée par Bernard. Les thèmes de recherche initiaux de Ranvier sont dictés largement par la théorie cellulaire et le grand thème bernardien de la nutrition. Par la suite, Ranvier poursuit son chemin de façon plus autonome notamment dans ses recherches sur les fibres nerveuses, leur dégénérescence et leur régénération, domaine dans lequel il se rapproche des études germaniques, en s'opposant parfois aux travaux de la Salpêtrière, et en demeurant fidèle aux conceptions bernardiennes sur les régulations nerveuses de la nutrition. L'étude de la carrière d'Auguste Chauveau permet de comprendre le parcours d'un élève de Claude Bernard jusqu'à l'essor de la bioénergétique française qui se focalise surtout sur les muscles, alors que le domaine s'étendra aux nerfs par les travaux du physiologiste britannique Archibald Vivian Hill (1886-1977). Chauveau apparaît, à partir de 1856, comme un élève critique de Claude Bernard, puisque ses mesures

de glycémie dans différents territoires sanguins suggèrent une consommation de glucose dans tout l'organisme, et non pas seulement dans les poumons, selon la conception lavoisienne adoptée par Bernard. Celui-ci reprend d'ailleurs ces études à son compte en 1858, tandis que Chauveau part étudier la contraction rythmique du cœur chez Étienne-Jules Marey. Mais vingt ans après, Chauveau peut enfin reprendre son sujet, il possède les moyens techniques et la formation multidisciplinaire requis. En 1886, Chauveau déclare que ses mesures de glycémie de 1856 constituaient un fait primordial, car, selon lui, chaque muscle est le siège d'une combustion, d'une consommation de glucose, d'une production de chaleur et de création d'un travail mécanique. Mais quels sont les liens entre ces phénomènes ? Le muscle fonctionne-t-il comme une machine à vapeur – la chaleur constituant un élément intermédiaire entre énergie chimique et énergie mécanique – ou bien, la chaleur est-elle un produit dérivé, un « excretum » ? Les travaux de Chauveau semblent combler un fossé entre une physiologie vitaliste, qui n'a pas recours à la physique et aux mathématiques, et une physiologie mécaniste physico-chimique, qui toutes deux ne se parlent encore pas ou peu. Son œuvre de bioénergétique démontre l'alliance de la tradition bernardienne avec les travaux de Marey et l'école de physiologie allemande. En ce sens, Chauveau apparaît à la fois comme un continuateur de l'œuvre de Claude Bernard, tout en poursuivant la convergence entre le vitalisme bernardien et l'approche physico-chimique qui gagne du terrain dans la physiologie parisienne au tournant du siècle.

Bien d'autres domaines, qui sortent du cadre de la physiologie nerveuse, de la physiologie musculaire et même de la physiologie générale, ont été marqués par la réflexion bernardienne. La naissance de la discipline du transformisme expérimental n'est pas sans lien avec l'œuvre bernardienne, si l'on en juge par l'analyse de quelques néolamarckiens français dont surtout Gaston Bonnier et Félix Le Dantec. Nous ne sommes plus dans le cercle étroit des élèves de Bernard, mais dans des sphères proches où le bernadisme demeure un référent essentiel et qui est un moteur de la réflexion. La distinction entre continuité de pensée et évolution disciplinaire est là encore subtile, et les aspects paradoxaux de cette proximité-répulsion entre néolamarckiens et tenants de la pensée bernardienne aboutissent à une tension particulièrement créatrice. Le point de départ de l'analyse est la conception de la cellule par Claude Bernard, élément anatomique qu'il faut repérer au microscope (Ranvier) et étudier physiologiquement (histophysiologie de Ranvier), et une « forme » essentiellement seconde, puisque les propriétés physiologiques résideraient plutôt dans le protoplasme. Par le jeu de l'étude du déterminisme physico-chimique de la forme des organismes par le milieu (les plantes chez Bonnier), les néolamarckiens développent un transformisme expérimental qui se rapproche méthodologiquement de l'expérimentation bernardienne, tout en tenant la forme pour une essence déterminée par la constitution protoplasmique. Dès lors, ce transformisme, qui s'oppose au bernadisme sur un plan épistémologique en ce qui concerne la forme, s'en

rapproche-t-il non seulement d'un point de vue méthodologique, mais aussi plus fondamentalement puisqu'il convient d'étudier la physiologie du protoplasme pour rendre compte des effets du milieu sur la forme des organismes. Cette foi en une essence duale de la vie dépendant autant de la forme que de la constitution physico-chimique est une idée fondamentale – que Weissmann résout à sa manière – et que l'on retrouve aussi chez les morphologistes comme Ranvier du cercle bernardien dans une perspective essentiellement physiologique.

Les legs du physiologiste Charles Richet envers Claude Bernard et Étienne-Jules Marey sont nettement discernables dans son œuvre. Il est possible de comprendre la conception de Richet sur l'usage du film dans l'enseignement physiologique et médical. Dans cette œuvre de pédagogie, les deux traditions se confondent et les rapports maître-élèves semblent fidèles à la conception bernardienne visant à une implication active de l'élève requérant imagination, créativité et autonomie. En 1923, Charles Richet fils, successeur de son père à la chaire de physiologie de la faculté de médecine de Paris, écrit un article remarquable sur la méthode et la philosophie de l'enseignement de la physiologie. L'article soutient vivement l'utilisation du film médical notamment pour perfectionner la capacité d'observation des étudiants et former à l'investigation du vivant. Ce témoignage de deuxième génération d'un élève de Claude Bernard vise à s'interroger sur son legs dans un domaine où la technique de reproduction cinématographique fait penser davantage à Marey qu'à Bernard. Mais l'œuvre cinématographique, ici le film médical, chemine entre la technique d'enregistrement et le contenu enregistré. Ainsi, une étude plus détaillée des « films de physiologie » des trois premières décennies après l'invention du cinématographe permet de tracer une double filiation – Bernard et Marey – pour ce qui pourrait être désigné comme une actualisation de l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale (7) de 1865 un demi-siècle plus tard.

Les usages rhétoriques de Claude Bernard dans l'instauration de son école et l'importance d'un certain vitalisme comme facteur unificateur de cette école sont deux thèmes importants. Il ne s'agit pas de démontrer que la rhétorique bernardienne vise à tromper les apparences, comme Gerald Geison a tenté de le démontrer à propos de Louis Pasteur, ou qu'elle était une manœuvre comme Janet Browne l'a proposé dans sa biographie de Charles Darwin. Cette rhétorique était nécessaire pour l'établissement d'une nouvelle tradition expérimentale. Il existe selon lui un rapport inverse entre rhétorique et école, puisque plus un programme de recherche se développe, moins il requiert une justification. Autrement dit, la justification rhétorique semble requise pour rassembler des élèves, des collaborateurs et des fonds nécessaires pour instaurer un nouveau champ de recherche, la rhétorique appuyant essentiellement un discours programmatique et constructif. C'est en ce sens que la comparaison des écoles de recherche de Bernard et du physiologiste allemand du Bois-Reymond pointe leurs résistances différentes à une mort lente qui rappelle celle de la bourgeoisie au XIX^e siècle, où le succès de leurs valeurs aboutit inexorablement à leur déclin.

L'une des valeurs de l'école de Bernard est le maintien d'un certain vitalisme qui a largement été commenté pour le style de pensée de Claude Bernard et sa postérité chez ses élèves. Les œuvres de Paul Bert, de Charles Richet et d'Arsène d'Arsonval présentent des éléments vitalistes dans les écrits théoriques et politiques. Le vitalisme bernardien est compris comme une approche holistique, dynamique et critique, inhérente à la physiologie expérimentale française et influente de manière plus générale dans la pensée française. La richesse de la pensée physiologique au tournant du XX^e siècle en France dans le cercle des élèves de Claude Bernard est perceptible dans les évolutions scientifiques les plus significatives réalisées dans le respect d'une tradition qui s'efface progressivement, mais qui donne aux nouvelles disciplines un style particulier et une tension entre les approches réductionnistes et une vision intégrée qui demeure largement active. Un après-Claude Bernard est révélé localement, dans la proximité immédiate de sa « famille scientifique », dans le nouveau champ des recherches surtout physiologiques qui se dessine par la multiplication des nouvelles disciplines.

Jean-gael.barbara@snv.jussieu.fr

- (1) Lettre des neurosciences, n° 37.
- (2) Barbara J.-G. La naissance du neurone. Paris, Vrin, 2010, p 45.
- (3) Dastre A. La vie et la mort. Paris, Flammarion, 1903.
- (4) Lettre des neurosciences, n° 28.
- (5) Cornil V, Ranvier L. Manuel d'histologie pathologique. Paris, Baillière, 1869, 1873, 1876. Ranvier, L. Traité technique d'histologie. Paris, Savy, 1875. Voir Barbara, J.-G. « Louis Ranvier (1835-1922): the contribution of microscopy to physiology, and the renewal of French general anatomy », *J Hist Neurosci*, 2007, 16, 413-431.
- (6) Rudolf Virchow (1821-1902).
- (7) Bernard, Claude, Introduction à l'étude de la médecine expérimentale, Paris, Baillière, 1865.



LES ÉLÈVES DE CLAUDE BERNARD

*Les nouvelles disciplines
physiologiques en France au
tournant du XX^e siècle*

Sous la direction
de Jean-Gaël Barbara
Pierre Corvol

Éditions Hermann
Janvier 2012
Histoire des Sciences

Remerciements à Yves Tillet et Chantal Barbara pour leurs commentaires. Ce texte est une version modifiée d'une partie de l'introduction de l'ouvrage collectif, Les élèves de Claude Bernard, sous la direction de Jean-Gaël Barbara et Pierre Corvol, avec les contributions de Christian Bange, Jean-Gaël Barbara, Christian Bonah, Pierre Corvol, Patrice Decormeille, Gabriel Finkelstein, Laurent Loison, Sebastian Normandin, Louis Patard, William Rostène et Pierre Vayre.

Les maladies neurologiques à travers les études pan-génomiques (Genome Wide Association Studies - GWAS)

| PAR DAVID BLUM, ANNE DIDIER et JOSE-LUIS GONZALEZ DE AGUILAR

Depuis quelques années, la généralisation des études d'association pan-génomiques fait entrer dans les esprits que les maladies neurologiques sporadiques puissent être des entités génétiques à part entière. L'utilisation de méthodes à haut débit de plus en plus puissantes, dans des cohortes de plus en plus importantes, a permis de mettre en évidence des gènes de susceptibilité inconnus jusqu'à présent qui nous renvoient vers de nouvelles hypothèses physiopathologiques. Dans ce dossier, nous tentons de faire le point sur ces nouvelles avancées dans le domaine de la génétique sans occulter les questionnements inhérents dans le domaine biologique et sociétal.

LES ÉTUDES DE GWAS : DES OUTILS PERFORMANTS POUR LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES THÉRAPEUTIQUES

BERNARD SABLONNIÈRE (Univ. de Lille-Nord de France)

La génomique actuelle utilise les informations obtenues depuis le séquençage du génome humain en 2004. La diversité du message génétique a révélé l'existence de variants c'est-à-dire d'un changement du message génétique correspondant le plus souvent à la substitution d'une base par une autre à une localisation définie (1). Ces variants dénommés SNP (pour Single Nucleotide Polymorphisms) sont bi-alléliques c'est-à-dire que le changement du message est présent à l'état homozygote ou hétérozygote. Les fréquences des génotypes, par exemple pour un SNP donné : CC, ou CT ou TT, ou bien des allèles (ici C ou T) est comparée ; et si un génotype ou un allèle est plus fréquemment observé chez les malades que chez les témoins, le SNP est considéré comme associé avec la maladie. Il existe plus de 14 millions de SNP dans le génome humain, dont environ 3 millions sont différents lorsque l'on compare la séquence génomique de deux individus non apparentés pris au hasard. Parmi ces SNP environ 7 millions représentent un degré de polymorphisme assez fréquent puisque l'allèle mineur est présent chez plus de 5 % des individus. L'arrivée des techniques de puces de génotypage en 2002, suivie des résultats du projet HapMap, ont identifié environ 500 000 blocs haplotypiques dans le génome humain dont chacun peut être détecté par ce que

l'on dénomme un tag-SNP. Le projet HapMap consistait en une identification précise des régions du génome contenant des SNP très proches et donc liés génétiquement, définissant ainsi ces blocs haplotypiques. Ainsi, l'utilisation de puces interrogeant de 300 000 et 500 000 SNP furent rapidement disponibles. De plus en ciblant tous les tag-SNP on peut recueillir une information globale du degré de polymorphisme de l'ensemble du génome (2). À partir de ces progrès, les scientifiques ont pu réaliser des études d'association sur l'ensemble de ces SNP, c'est-à-dire comparer la fréquence génotypique de chaque variant entre une population témoin et une population atteinte d'une maladie. En 2005 fut ainsi publiée la première étude d'association utilisant un grand nombre de variants génétiques et dénommée ainsi GWAS pour Genome-wide Association Study (3). À la fin de l'année 2011, le catalogue international des études de GWAS répertoriait environ 5 000 SNP associés à des pathologies diverses et issues d'environ un millier de publications. Très rapidement, les statisticiens ont démontré l'intérêt d'augmenter la puissance des tests d'association en augmentant la taille des cohortes de patients étudiés (4). En effet le seuil d'association utilisé pour chaque SNP ($p < 5 \times 10^{-8}$) correspond au seuil de Bonferroni. La correction s'applique donc pour avoir la certitude qu'une différence de fréquence observée entre une cohorte de témoins et de malades possède une significativité réelle et non liée au hasard. Cette approche moderne de l'étude du rôle de déterminants génétiques dans la contribution au risque de développer une maladie multi-

factorielle va probablement accroître le développement de nouvelles approches thérapeutiques dans les 10 prochaines années (5, 6). En effet, la plupart des maladies multifactorielles comme le diabète, l'hypertension artérielle, la maladie d'Alzheimer ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont une composante héréditaire. Cette hérédité est polygénique en ce sens qu'elle résulte de la combinaison de l'effet de nombreux variants avec d'autres facteurs liés à l'effet de l'environnement. Dans la plupart des maladies fréquentes étudiées à l'heure actuelle par les GWAS, de nombreux SNP ont été identifiés expliquant au total entre 10 et 30 % de l'héritabilité de chacune de ces maladies. Dans la majorité des cas, les SNP identifiés représentent un effet faible dans le calcul du risque (Odds Ratio entre 1,10 et 1,30). Ce résultat est lié à l'analyse des tag-SNP qui pour la plupart ont une fréquence allélique supérieure à 5 %. Les puces actuelles et les données obtenues par l'étude de SNP rares (fréquence < 5 %), vont permettre de poursuivre l'identification de nouveaux gènes contribuant au risque des maladies multifactorielles.

bernard.sablonniere@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Glazier A.M., Nadeau J.H., Aitman T.J. Finding genes that underlie complex traits. *Science* 2002;298:2345-2349.
- (2) Frazer K.A., Murray S.S., Schork N.J., Topol E.J. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet* 2009;10:241-251.
- (3) Klein R.J., Zeiss C., Chew E.Y., Tsai J.Y., Sackler B.S., Haynes C., Henning A.K., SanGiovanni J.P., Mane S.M., Mayne S.T., Bracken M.B., Ferris F.L., Ott J., Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-389.
- (4) Mc Carthy M.I., Abecassis G.R., Cardon L.R., Goldstein D.B., Little J., Ioannidis P.A., Hirschhorn J.N. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet* 2008;9:356-369.
- (5) Ku C.S., Loy E.L., Pawitan Y., Chia K.S. The pursuit of genome-wide association studies: where are we now? *J Hum Genet* 2010;55:195-206.
- (6) Hirschhorn J.N., Gajdos K.Z. Genome-wide association studies: results from the first years and potential implications for clinical medicine. *Annu Rev Med* 2011; 62:11-24.

LA GÉNÉTIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER AVANT 2009

JEAN-CHARLES LAMBERT (Institut Pasteur, Lille)

La découverte de mutations responsables des formes autosomiques dominantes et donc monogéniques de la Maladie d'Alzheimer (MA), a profondément influencé notre compréhension du processus pathologique de l'affection. En 1991 était mise en évidence la première mutation sur le gène du précurseur du peptide amyloïde (APP), protéine dont le métabolisme produit les peptides amyloïdes, principaux composants des dépôts amyloïdes. Puis en 1995 étaient mises en évidence des mutations sur les gènes des présénilines 1 et 2. Dans près de 10 % des formes monogéniques de la MA, le gène responsable n'est toutefois toujours pas caractérisé. Au niveau de notre compréhension des processus pathophysiologiques mis en jeu, l'étude de ces formes familiales a eu une importance considérable consécutivement à l'observation que toutes ces mutations ont pour conséquence de

déséquilibrer le métabolisme de l'APP vers une augmentation de la production des peptides amyloïdes. Le lien de causalité entre mutations, fonction des gènes mutés et développement de la maladie a alors permis l'émergence d'une hypothèse physiopathologique: l'hypothèse de la cascade amyloïde. Selon cette hypothèse, la production de peptides amyloïdes serait au centre des processus pathologiques, induisant le développement de la dégénérescence neurofibrillaire via un mécanisme encore non déterminé puis, par conséquent, la mort neuronale (1).

Cependant, même si l'importance des mutations des gènes APP, PS1 et PS2 est incontestable, elles ne sont responsables que de moins de 1 % de l'ensemble des cas. En effet, la plupart des formes de la MA sont définies comme sporadiques, c'est-à-dire sans transmission mendélienne classique, ceci sous-entendant qu'il n'existe pas de preuves évidentes d'une transmission familiale. Néanmoins, il est maintenant clairement établi que le risque attribuable à des déterminants génétiques pour ces formes est d'au moins 60 % (2). Dès 1993 était mis en évidence l'impact majeur de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E sur le risque de développer la MA. Les individus porteurs d'au moins une copie de cet allèle ont un risque 3 à 4 fois plus important de développer l'affection, tout en la commençant plus tôt (4). Cette première découverte essentielle a pu laisser croire que la caractérisation de la génétique des formes sporadiques de la MA serait rapide. Or, depuis ce gène et malgré la multiplication des analyses -soit plus de 500 gènes candidats étudiés entre 1993 et 2009-, aucun consensus n'avait pu être obtenu quant à la caractérisation de nouveaux déterminants génétiques, ces échecs répétés étant essentiellement liés à des limites méthodologiques (3).

Une révolution méthodologique et technologique

Ces limites ne présageaient pas forcément d'une évolution favorable de notre compréhension de la génétique de la MA. Cependant, comme la plupart des maladies multifactorielles dont l'étude de la composante génétique était soumise aux mêmes limitations, ce domaine a bénéficié d'importantes évolutions méthodologiques et technologiques.

En 2002, le projet HapMap (haplotype map) a été développé pour détecter et analyser le plus de polymorphismes possibles dans différentes populations (caucasienne, africaine et asiatique), ceci afin de construire des cartes de déséquilibre de liaison applicables de façon générale aux populations disponibles dans les laboratoires. Cette notion de déséquilibre de liaison implique que des marqueurs génétiques ne sont pas indépendants les uns des autres et qu'étudier l'un d'entre eux permet de recueillir une information pertinente pour tous ceux en déséquilibre de liaison important avec lui. Ceci a alors permis de montrer que l'étude d'environ 500 000 polymorphismes permettait de recouvrir près de 80 % du génome. Ce constat théorique n'aurait eu qu'un intérêt limité si dans le même temps, des outils technologiques puissants n'avaient été développés permettant justement d'analyser des centaines de milliers de polymorphismes par individu.

Cet apport technologique remarquable a alors conduit au développement d'études appelées « Genome Wide Association Study » (GWAS) dont la première a été menée avec succès en 2005. Depuis, ce type de travail a été réalisé dans la plupart des maladies multifactorielles, permettant la caractérisation de nombreux déterminants génétiques de ces pathologies.

Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, entre 2007 et 2009, plusieurs approches GWAS avaient ainsi été développées mais toutes ces études étaient basées sur un faible nombre de cas et de témoins (moins de 1000 individus par groupe), limitant de fait la capacité de ces travaux à caractériser de nouveaux déterminants génétiques de la MA et ne s'affranchissant pas des biais décrits précédemment (3). En fait, ces études pointaient du doigt la problématique d'une compétition exacerbée entre les laboratoires conduisant à une difficulté à se concerter et à collaborer. Cependant, deux groupes internationaux, principalement européens, se sont finalement formés afin de palier cette limite et regrouper le plus grand nombre possible d'échantillons d'ADN de cas et de témoins.

Caractérisation de nouveaux déterminants génétiques de la MA

Le groupe collaboratif « European AD initiative (EADI) » coordonné par notre laboratoire, a permis l'analyse de 537 029 polymorphismes sur 2 032 patients et 5 328 témoins français. Les polymorphismes indépendants du locus de l'APOE et montrant une association potentielle ($p < 10^{-5}$) avec le risque de développer la MA dans cette GWAS, ont alors été analysés dans des études cas-témoins originaires de Belgique, Espagne, Finlande et Italie, soit au total 3 978 cas et 3 297 témoins. Des polymorphismes au sein du gène CLU (Clusterin) sur le chromosome 8 et du gène CR1 (complement component (3b/4b) receptor 1) sur le chromosome 1, ont ainsi pu être validés par cette étude de réplication (4). Au même moment, le consortium Genetic and Environmental Risk in AD (GERAD) publiait une étude permettant de montrer que le même polymorphisme dans le gène CLU était associé au risque de développer une MA, répliquant de facto des résultats obtenus par le groupe EADI pour ce gène. De plus, cette étude a mis en évidence l'association d'un autre gène avec le risque de développer la MA, PICALM (phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein), localisé sur le chromosome 11 (5).

Vers une collaboration de plus en plus poussée

Récemment, la première tentative dans le cadre de la MA pour réaliser une méta-analyse des différentes GWAS disponibles, impliquant les consortiums CHARGE (Cohort for Heart and Ageing Research in Genomic Epidemiology), EADI et GERAD, a été publiée. Ce travail regroupant au final 8 371 cas et 28 174 témoins, a alors permis la mise en évidence de l'association avec le risque de MA de polymorphismes du gène BIN1 (bridging integrator 1) localisés sur le chromosome 2 (6). La découverte du gène BIN1 indique que les premières GWAS analysées de façon individuelle, pouvaient ne pas être assez puissantes pour mettre en évidence de nouveaux déterminants génétiques. Deux nouvelles méta-analyses

ont alors été récemment menés pour prendre en compte ce problème, chacune regroupant un nombre toujours plus important de cas et de témoins. Ces études ont permis de caractériser 5 nouveaux facteurs de susceptibilité génétiques

... « Ce projet consiste à séquencer le génome complet de 1 000 individus d'origine ethnique différente grâce aux nouvelles générations de séquenceurs à très haut débit. »...

de la MA : ABCA7, CD33, EPHA1, MS4A6A CD2AP (7,8). Par ailleurs, les approches par méta-analyse prennent encore plus leur sens avec la finalisation du projet « 1 000 génomes ». Ce projet consiste à séquencer le génome complet de 1 000 individus d'origine ethnique différente grâce aux nouvelles générations de séquenceurs à très haut débit. Ce travail a pour objectif, entre autres, de caractériser de façon exhaustive la variabilité génétique inter-individuelle à la fois pour les variants fréquents et rares. À partir de ces résultats, nous sommes d'ores et déjà capables d'étudier près de 9 millions de polymorphismes suite à leurs imputations dans les bases de données déjà disponibles, l'imputation permettant de recréer un génotype pour un polymorphisme donné à partir d'outils statistiques et de cartes haplotypiques. Cette approche est actuellement appliquée dans le cadre du consortium I-GAP (International Genomic Alzheimer Project), regroupant tous les principaux acteurs mondiaux de la génétique de la MA et que notre laboratoire coordonne. Cette étude permet d'analyser plus de 30 000 cas et 50 000 témoins et devrait être finalisée dans les prochains mois.

Conclusion

Après une longue période de stagnation et de déception, l'avènement des technologies à haut débit ainsi que la mise en place de consortiums internationaux, ont profondément modifié notre compréhension de la génétique de la MA. Dans les prochaines années, cette connaissance va être appelée à évoluer très fortement, permettant probablement l'établissement d'une liste quasi exhaustive des déterminants génétiques de la pathologie. Par ailleurs, les approches de séquençage à très haut débit permettront de déterminer le lien exact entre ces déterminants génétiques et le processus physiopathologique grâce à la caractérisation des variants fonctionnels. Finalement, les récentes données obtenues par analyses GWAS ouvrent d'ores et déjà de nouvelles perspectives dans notre compréhension des mécanismes biologiques potentiellement mis en jeu, suggérant ainsi une dysfonction de la clairance périphérique des peptides amyloïdes (9). Dans un avenir proche, de telles observations pourraient faciliter l'avènement de nouvelles stratégies thérapeutiques ou permettre l'optimisation de celles en cours de développement.

jean-charles.lambert@pasteur-lille.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297:353-356.
- (2) Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, Fiske A, Pedersen NL. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:168-174.

- (3) Lambert, J.-C., Amouyel, P. 2000. Genetic heterogeneity of Alzheimer's disease: complexity and advances. *Psychoneuroendocrinology*. 32, S62-70.
- (4) Lambert, J.-C., Heath, S., Even, G., Campion, D., Légers, K., Hiltunen, M., Combarros, O., Zelenika, D., Bullido, M.J., Tavernier, B., Letenneur, L., Bettens, K., Berr, C., Pasquier, F., Fiévet, N., Barberger-Gateau, P., Engelborghs, S., De Deyn, P., Mateo, I., Franck, A., Helisalmi, S., Porcellini, E., Hanon, O.; European Alzheimer's Disease Initiative Investigators, de Pancorbo, M.M., London, C., Dufouil, C., Jaillard, C., Leveillard, T., Alvarez, V., Bosco, P., Mancuso, M., Panza, F., Nacmias, B., Bossù, P., Piccardi, P., Annoni, G., Seripa, D., Galimberti, D., Hannequin, D., Licastrò, F., Soininen, H., Ritchie, K., Blanché, H., Dartigues, J.F., Tzourio, C., Gut, I., Van Broeckhoven, C., Alperovitch, A., Lathrop, M., Amouyel, P. 2009. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 41, 1094-1099.
- (5) Harold, D., Abraham, R., Hollingworth, P., Sims, R., Gerrish, A., Hamshere, M.L., Pahwa, J.S., Moskva, V., Dowzell, K., Williams, A., Jones, N., Thomas, C., Stretton, A., Morgan, A.R., Lovestone, S., Powell, J., Proitsi, P., Lupton, M.K., Brayne, C., Rubinsztein, D.C., Gill, M., Lawlor, B., Lynch, A., Morgan, K., Brown, K.S., Passmore, P.A., Craig, D., McGuinness, B., Todd, S., Holmes, C., Mann, D., Smith, A.D., Love, S., Kehoe, P.G., Hardy, J., Mead, S., Fox, N., Rossor, M., Collinge, J., Maier, W., Jessen, F., Schürmann, B., van den Bussche, H., Heuser, I., Kornhuber, J., Wiltfang, J., Dichgans, M., Frölich, L., Hampel, H., Hüll, M., Rujescu, D., Goate, A.M., Kauwe, J.S., Cruchaga, C., Nowotny, P., Morris, J.-C., Mayo, K., Légers, K., Bettens, K., Engelborghs, S., De Deyn, P.P., Van Broeckhoven, C., Livingston, G., Bass, N.J., Gurling, H., McQuillin, A., Gwilliam, R., Deloukas, P., Al-Chalabi, A., Shaw, C.E., Tsolaki, M., Singleton, A.B., Guerreiro, R., Mühleisen, T.W., Nöthen, M.M., Moebus, S., Jöckel, K.H., Klopp, N., Wichmann, H.E., Carrasquillo, M.M., Pankratz, V.S., Younkin, S.G., Holmans, P.A., O'Donovan, M., Owen, M.J., Williams, J. 2009. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 41, 1088-1093.
- (6) Seshadri, S., Fitzpatrick, A.L., Ikram, M.A., DeStefano, A.L., Gudnason, V., Boada, M., Bis, J.-C., Smith, A.V., Carrasquillo, M.M., Lambert, J.-C., Harold, D., Schrijvers, E.M., Ramirez-Lorca, R., DeBette, S., Longstreth, W.T. Jr, Janssens, A.C., Pankratz, V.S., Dartigues, J.F., Hollingworth, P., Aspelund, T., Hernandez, I., Beiser, A., Kuller, L.H., Koudstaal, P.J., Dickson, D.W., Tzourio, C., Abraham, R., Antunez, C., Du, Y., Rotter, J.I., Aulchenko, Y.S., Harris, T.B., Petersen, R.C., Berr, C., Owen, M.J., Lopez-Arrieta, J., Varadarajan, B.N., Becker, J.T., Rivadeneira, F., Nalls, M.A., Graff-Radford, N.R., Campion, D., Auerbach, S., Rice, K., Hofman, A., Jonsson, P.V., Schmidt, H., Lathrop, M., Mosley, T.H., Au, R., Psaty, B.M., Uitterlinden, A.G., Farrer, L.A., Lumley, T., Ruiz, A., Williams, J., Amouyel, P., Younkin, S.G., Wolf, P.A., Launer, L.J., Lopez, O.L., van Duijn, C.M., Breteler, M.M.; CHARGE Consortium, GERAD1 Consortium, EADI1 Consortium. 2010. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA*. 303:1832-40.
- (7) Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert JC, Carrasquillo MM, Abraham R, Hamshere ML, Pahwa JS, Moskva V, Dowzell K, Jones N, Stretton A, Thomas C, Richards A, Ivanov D, Widdowson C, Chapman J, Lovestone S, Powell J, Proitsi P, Lupton MK, Brayne C, Rubinsztein DC, Gill M, Lawlor B, Lynch A, Brown KS, Passmore PA, Craig D, McGuinness B, Todd S, Holmes C, Mann D, Smith AD, Beaumont H, Warden D, Wilcock P, Love S, Kehoe PG, Hooper NM, Vardy ER, Hardy J, Mead S, Fox NC, Rossor M, Collinge J, Maier W, Jessen F, Ruther E, Schürmann B, Heun R, Kölsch H, van den Bussche H, Heuser I, Kornhuber J, Wiltfang J, Dichgans M, Frölich L, Hampel H, Gallacher J, Hüll M, Rujescu D, Giegling I, Goate AM, Kauwe JS, Cruchaga C, Nowotny P, Morris JC, Mayo K, gers K, Bettens K, Engelborghs S, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, Livingston G, Bass NJ, Gurling H, McQuillin A, Gwilliam R, Deloukas P, Al-Chalabi A, Shaw CE, Tsolaki M, Singleton AB, Guerreiro R, Mühleisen TW, Nöthen MM, Moebus S, Jöckel KH, Klopp N, Wichmann HE, Pankratz VS, Sando SB, Aasly JO, Barcikowska M, Wszolek ZK, Dickson DW, Graff-Radford NR, Petersen RC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, van Duijn CM, Breteler MM, Ikram MA, DeStefano AL, Fitzpatrick AL, Lopez O, Launer LJ, Seshadri S; CHARGE consortium, Berr C, Campion D, Epelbaum J, Dartigues JF, Tzourio C, Alperovitch A, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2011;43:429-35.
- (8) Naj AC, Jun G, Beecham GW, Wang LS, Vardarajan BN, Buross J, Gallins PJ, Buxbaum JD, Jarvik GP, Crane PK, Larson EB, Bird TD, Boeve BF, Graff-Radford NR, De Jager PL, Evans D, Schneider JA, Carrasquillo MM, Ertekin-Taner N, Younkin SG, Cruchaga C, Kauwe JS, Nowotny P, Kramer P, Hardy J, Huentelman MJ, Myers AJ, Barmada MM, Demirci FY, Baldwin CT, Green RC, Rogava E, St George-Hyslop P, Arnold SE, Barber R, Beach T, Bigio EH, Bowen JD, Boxer A, Burke JR, Cairns NJ, Carlson CS, Carney RM, Carroll SL, Chui HC, Clark DG, Corneveaux J, Cotman CW, Cummings JL, DeCarli C, DeKosky ST, Diaz-Arrastia R, Dick M, Dickson DW, Ellis WG, Faber KM, Fallon KB, Farlow MR, Ferris S, Frosch MP, Galasko DR, Ganguli M, Gearring M, Geschwind DH, Ghetti B, Gilbert JR, Gilman S, Giordani B, Glass JD, Growdon JH, Hamilton RL, Harrell LE, Head E, Honig LS, Hulette CM, Hyman BT, Jicha GA, Jin LW, Johnson N, Karlawish J, Karydas A, Kaye JA, Kim R, Koo EH, Kowall NW, Lah JJ, Levey AI, Lieberman AP, Lopez OL, Mack WJ, Marson DC, Martiniuk F, Mash DC, Masliah E, et al. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2011;43:436-41.
- (9) Lambert JC, Amouyel P. Genetics of Alzheimer's disease: new evidences for an old hypothesis? *Curr Opin Genet Dev*. 2011;21:295-301.

GWAS ET MALADIE DE PARKINSON

MARIA MARTINEZ (INSERM UMR 1043, Toulouse)

La caractérisation par analyse de liaison de formes extrêmement rares, dites « monogéniques », de la Maladie de Parkinson (MP) a permis l'identification de mutations rares à pénétrance élevée de différents gènes. La puissance de cette approche est cependant trop faible lorsque la maladie est peu familiale, comme c'est le cas des formes idiopathiques de MP, où le risque de récurrence est faible (~2). Toutefois, l'héritabilité de MP est relativement importante (~30 %) et suggère l'implication de facteurs de risque génétiques à effets faibles et fréquents dans la population. Sous ces modèles, les distributions familiales attendues sont compatibles avec les observations, à savoir une majorité de cas isolés. L'étude génétique en population par association, qui est une alternative à l'analyse familiale de liaison génétique, s'est avérée être une approche puissante, notamment grâce aux évolutions récentes méthodologiques et technologiques de génotypages à haut débit couplées au développement de méthodes statistiques. Les deux premières études à grande échelle de MP ont été publiées en 2009 : l'une réalisée dans la population japonaise (2011 patients, 18381 témoins) (1), l'autre dans les populations nord-américaine et allemande (5074 patients, 8551 témoins) (2). Les deux études ont rapporté un signal d'association statistiquement significatif au niveau pan-génomique (« genome-wide significant ») avec un ou plusieurs des loci déjà connus de MP (i.e. SNCA, MAPT et/ou LRRK2). Il est intéressant de noter que, dans la population japonaise, MAPT n'explique pas le risque de MP. Au total, seuls deux nouveaux loci avaient été identifiés dans les données japonaises : 1q32/PARK16 et 4p15/BST1. La 2^e étude répliquait l'association positive avec des polymorphismes de PARK16 mais pas celle avec BST1. Par la suite, quatre études pan-génomiques de MP ont été conduites dans les populations nord-américaine (3), française (4), anglaise (5) ou néerlandaise (6). Elles confirment toutes, au niveau de signification pan-génomique, l'implication de SNCA et MAPT, mais seules deux identifient de nouveaux loci de MP : HLA-DR par l'étude nord-américaine (2 000 cas, 1986 témoins) et RXF4 par l'étude française. Cette dernière reposait sur un design en trois étapes. La première cohorte était constituée de 1071 patients du réseau français GPD (A.Durr, INSERM-U975) et de 2023 témoins issus de la cohorte prospective 3 Cités (P. Amouyel, INSERM U744, Lille). La deuxième cohorte était constituée de 1 705 patients et 5 200 témoins anglais de l'équipe de N Wood (U College, London et WTCCC2, Oxford) ; la 3^e de 1 527 patients et 1 864 témoins issus de la population française ou Australienne (A Elbaz, Inserm U708). Cette étude a aussi confirmé, pour la première fois dans une population Européenne, l'implication du gène BST1. Les études anglaises (1 705 cas, 5 200 témoins) et néerlandaises (770 cas, 2 024 témoins) n'ont pas permis d'identifier de nouveaux loci de MP. Dans l'ensemble, ces premiers résultats étaient assez décevants. Ainsi, malgré les grandes tailles d'échantillon de ces études pan-génomiques, chacune avait individuellement une puissance relativement limitée. Ceci a motivé la création, en 2010, du consortium IPDGC⁽⁹⁾ « International Parkinson's Disease Genomics Consortium »

afin de maximiser la puissance des études d'association en combinant les échantillons individuels pan-génomiques et en utilisant les analyses d'imputations pour maximiser la couverture de la variabilité génétique sous-jacente. Les analyses statistiques des deux méta-analyses des données IPDGC (~12 000 patients, 21 000 témoins et >7 millions de SNP après imputations), dont une adossée à une autre étude nord-américaine (3 000 cas, 29 000 témoins) (7), ont mis en évidence une association entre la MP et un ou plusieurs polymorphismes de 16 loci (8,9). Ces associations concernaient des régions génomiques de gènes de MP (SNCA, GAK, LRRK2, MAPT) ou des régions déjà identifiées par une ou plusieurs études pan-génomiques individuelles (BST1 et HLA-DRB5). Les autres régions génomiques étaient nouvelles et contiennent un ou plusieurs gènes potentiellement impliqués dans la susceptibilité à MP. En effet, pour l'instant, les loci sont désignés sur la base de la mise en évidence d'une association et non d'une relation causale entre eux et la susceptibilité à MP. Les résultats préliminaires d'analyses d'expression et de méthylation, conduites par IPDGC dans des échantillons de cerveaux post-mortem, montrent une relation entre le variant à risque et le niveau d'expression/méthylation pour certains de ces gènes, suggérant ainsi de nouveaux gènes candidats et mécanismes moléculaires potentiels. Il est également intéressant de noter que certains des loci nouvellement identifiés ont été associés à d'autres pathologies comme l'autisme (STK39) ou la sclérose en plaque (HLA-DRB5) ou sont impliqués dans l'inflammation (HTA), l'homéostasie des acides picoliniques et quinoliniques (ACMSD) ou dans les voies de la mort cellulaire (HIP1R).

... « L'identification de nouveaux loci de MP apporte un éclairage nouveau sur les pistes potentielles quant aux mécanismes physiopathologiques et moléculaires de MP »...

En conclusion, à ce jour, une vingtaine de loci contribuant au risque de la forme idiopathique PD ont été identifiés (cf Tableau). La grande majorité des loci sont nouveaux. Il y a trois ans, leur implication n'était pas connue. Leur identification a été possible grâce à la mise en commun de grandes cohortes de patients et témoins et à différentes expertises de plusieurs groupes de recherche en Europe et aux États-Unis. Par ailleurs, ces études confirment l'existence d'une susceptibilité partagée entre les formes monogéniques rares et les formes fréquentes idiopathiques de MP et qu'il existe donc un certain continuum entre elles. L'identification de nouveaux loci de MP apporte un éclairage nouveau sur les pistes potentielles quant aux mécanismes physiopathologiques et moléculaires de MP. Cependant, dans la plupart des cas, ni le gène ni le(s) polymorphisme(s) de susceptibilité ne sont identifiés. Finalement, il convient aussi de modérer notre enthousiasme sur l'impact immédiat de ces résultats sur la pratique clinique et le diagnostic de MP. En effet, les loci identifiés à ce jour

(a) Données pan-génomiques Nord-américaines (Singleton A, Nalls M, Molecular Genetics Section and Laboratory of Neurogenetics, NIA, NIH), Anglaises (Wood N, Hardy J, Plagnol V, UCL Institute of Neurology, London), Néerlandaises (Heutink P, Simon-Sanchez J, Dpt of Clinical Genetics, VU University Medical Center, Amsterdam), Allemandes (Gasser T, Dpt of Neurodegenerative Diseases, University of Tübingen and German Center for Neurodegenerative Diseases, Tübingen) et Françaises (Brice A, Martinez M).

Loci de MP identifiés par étude d'association pan-génomique individuelle ou méta-analyse

chr	Locus	Gène(s)	Étude (réf)	Pathologies
A- Gènes de MP				
1		GBA	(7)	Maladie de Gaucher
4	PARK4	GAK	(8)	MP dominante
4	PARK1	SNCA	(1;2;3;4;5;6;8)	MP monogénique dominante
12	PARK8	LRRK2	(1;7;8)	MP dominante
17		MAPT/STH	(2;4;5;8)	Démence Fronto-temporale (Tauopathie)
B- Nouveaux loci de MP				
4	4p15	BST1	(1;4;8)	
6	6q21	HLA-DRB5	(3;8)	sclérose en plaques
1	1q21	SYT11/RAB25/RIT1	(8)	
1	1q32	RAB7L1/PARK16	(1;8;9)	
2	2q21	ACMSD	(8)	
2	2q24	STK39	(8)	autisme
3	3q26	NMD3	(9)	
3	3q27	MCCC1/LAMP3	(7;8)	
4	4p16	DGKQ	(7)	
4	4q21	STBD1	(9)	
4	4q21	SCARB2	(7)	
7	7p15	GPNMB	(9)	
8	8p22	FGF20	(9)	
8	8q21	MMP16	(9)	
12	12q24	CCDC62/HIP1R	(8)	
16	16p11	STX1B	(9)	
17	17p11	SREBF1/RAI1	(7)	
18	18q12	RIT2/SYT4	(7)	
21	21q11	USP25	(7)	

n'expliquent qu'une faible part du risque de MP et de son héritabilité. Ainsi, dans les données du consortium IPDGC, l'estimation du rapport de quote (OR, pour « Odds ratio ») du quintile le plus élevé (sujets ayant le plus grand nombre d'allèles à risque) n'est que 2,51 (Intervalle de confiance à 95 % : 2,23 – 2,83) plus élevé que celui du quintile le plus bas (sujets ayant le plus faible nombre d'allèles à risque). Parmi les 16 loci, les OR varient de 1,07 à 1,44 et les plus grandes valeurs du risque attribuable sont ~14 %. Ces estimations doivent être interprétées avec précaution et sont probablement biaisées à cause du design de l'étude. Quoi qu'il en soit, ces loci/gènes n'expliquent pas l'ensemble de la composante génétique de la MP. Plusieurs hypothèses sont émises : 1) les effets génétiques sont sous-estimés à cause d'une corrélation incomplète entre le variant causal et le SNP associé. 2) Les variants rares et peu fréquents peuvent être impliqués dans la MP. Cette variabilité de séquence est mal couverte par les puces de SNP à haut débit – les variants peu fréquents ne sont donc pas testés dans les études pan-génomiques. Aussi, la recherche d'association pour des variants rares engendre

des défis spécifiques et plus importants que pour les variants fréquents. 3) L'héritabilité de MP peut être surestimée à cause d'effets d'épistasie (interactions entre gènes) ou épigénétiques (interactions gène-environnement). Ces questions soulèvent de nouveaux défis auxquels plusieurs groupes de recherche sur la génétique de MP, dont le consortium IPDGC, tentent maintenant de répondre par l'extension de nouvelles études pan-génomiques et le développement d'autres stratégies d'étude, comme par exemple le criblage direct de la variabilité génétique par études de séquençage à haut débit, pan-génomique ou pan-exomique.

maria.martinez@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2009 Dec;41(12):1303-7.
- (2) Simonn-Sanchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, Paisan-Ruiz C, Lichtner P, Scholz SW, Hernandez DG, Krüger R, Federoff M, Klein C, Goate A, Perlmutter J, Bonin M, Nalls MA, Illig T, Gieger C, Houlihan D, Steffens M, Okun MS, Racette BA, Cookson MR, Foote KD, Fernandez HH, Traynor BJ, Schreiber S, Arepalli S, Zonozzi R, Gwinn K, van der Brug M, Lopez G, Chanock SJ, Schatzkin A, Park Y, Hollenbeck A, Gao J, Huang X, Wood NW, Lorenz D, Deuschl G, Chen H, Riess O, Hardy JA, Singleton AB, Gasser T. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2009 Dec;41(12):1308-12.
- (3) Hamza TH, Zabetian CP, Tenesa A, Laederach A, Montimurro J, Yearout D, Kay DM, Doherty KF, Paschall J, Pugh E, Kusel VI, Collura R, Roberts J, Griffith A, Samii A, Scott WK, Nutt J, Factor SA, Payami H. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2010 Sep;42(9):781-5.
- (4) Saad M, Lesage S, Saint-Pierre A, Corvol JC, Zelenika D, Lambert JC, Vidailhet M, Mellick GD, Lohmann E, Durif F, Pollak P, Damier P, Tison F, Silburn PA, Tzourio C, Forlani S, Lohr MA, Giroud M, Helmer C, Portet F, Amouyel P, Lathrop M, Elbaz A, Durr A, Martinez M, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Genome-wide association study confirms BST1 and suggests a locus on 12q24 as the risk loci for Parkinson's disease in the European population. *Hum Mol Genet.* 2011 Feb 1;20(3):615-27.
- (5) Spencer CC, Plagnol V, Strange A, Gardner M, Paisan-Ruiz C, Band G, Barker RA, Bellenguez C, Bhatia K, Blackburn H, Blackwell JM, Bramon E, Brown MA, Brown MA, Burn D, Casas JP, Chinnery PF, Clarke CE, Corvin A, Craddock N, Deloukas P, Edkins S, Evans J, Freeman C, Gray E, Hardy J, Hudson G, Hunt S, Jankowski J, Langford C, Lees AJ, Markus HS, Mathew CG, McCarthy MI, Morrison KE, Palmer CN, Pearson JP, Peltinen L, Pirinen M, Plomin R, Potter S, Rautanen A, Sawcer SJ, Su Z, Trembath RC, Viswanathan AC, Williams NW, Morris HR, Donnelly P, Wood NW. Dissection of the genetics of Parkinson's disease identifies an additional association 5' of SNCA and multiple associated haplotypes at 17q21. *Hum Mol Genet.* 2011 Jan 15;20(2):345-53.
- (6) Simonn-Sanchez J, van Hilten JJ, van de Warrenburg B, Post B, Berendse HW, Arepalli S, Hernandez DG, de Bie RM, Velseboer D, Scheffer H, Bloem B, van Dijk KD, Rivadeneira F, Hofman A, Uitterlinden AG, Rizzu P, Bochdanovits Z, Singleton AB, Heutink P. Genome-wide association study confirms extant PD risk loci among the Dutch. *Eur J Hum Genet.* 2011 Jun;19(6):655-61.
- (7) Do CB, Tung JY, Dorfman E, Kiefer AK, Drabant EM, Francke U, Mountain JL, Goldman SM, Tanner CM, Langston JW, Wojcicki A, Eriksson N. Web-based genome-wide association study identifies two novel loci and a substantial genetic component for Parkinson's disease. *PLoS Genet.* 2011 Jun;7(6):e1002141.
- (8) Nalls MA, Plagnol V, Hernandez DG, Sharma M, Sheerin UM, Saad M, Simonn-Sanchez J, Schulte C, Lesage S, Sveinbjornsdottir S, Stefansson K, Martinez M, Hardy J, Heutink P, Brice A, Gasser T, Singleton AB, Wood NW. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet.* 2011 Feb 19;377(9766):641-9.
- (9) International Parkinson's Disease Genetics Consortium (IPDGC). A two-stage meta-analysis identifies several new loci for Parkinson's disease. *PLoS Genet.* 2011 Jun;7(6):e1002142.

LES ÉTUDES PAN-GÉNOMIQUES ET LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

ANNE-MARIE TRUELLE et NICOLAS DUPRÉ
(Faculté de médecine, Univ. Laval, Québec, QC, Canada)

Introduction

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), aussi connue sous le nom de maladie de Charcot ou maladie de Lou Gehrig, est une maladie neurodégénérative caractérisée par une perte progressive des neurones moteurs de la moelle épinière, du tronc cérébral et du cortex cérébral. Cette dégénérescence sélective des neurones moteurs mène à une paralysie progressive entraînant le décès par insuffisance respiratoire dans un délai de 3 à 5 ans après le début des symptômes. La SLA est la maladie du neurone moteur la plus fréquente chez l'adulte avec une incidence de 2,1 cas par 100 000 personnes-année (1).

La forme familiale et la forme sporadique

Il existe deux formes de la maladie : la forme familiale et la forme sporadique. La forme familiale de la SLA est responsable de 5 à 10 % de tous les cas de SLA (1). Cette forme de la maladie est causée par des mutations avec une pénétrance élevée qui sont la plupart du temps transmises par voie autosomale dominante (1). Les autres cas de SLA sont considérés comme étant des cas sporadiques. La SLA est parfois aussi associée à la démence fronto-temporale, une autre maladie neurodégénérative qui se manifeste par des troubles du comportement et du langage.

La découverte, en 1993, de mutations dans le gène *superoxide dismutase 1 (SOD1)* sur le chromosome 21q22.11 a grandement contribué à la compréhension de la pathogenèse de la SLA. Ces mutations dans le gène *SOD1* sont présentes dans 10 à 20 % des formes familiales de la SLA (1). Depuis la découverte de ces mutations, beaucoup d'efforts ont été déployés en recherche afin de comprendre les aspects génétiques des formes familiale et sporadique. D'ailleurs, un certain nombre d'autres gènes ont été identifiés dans la forme familiale de la SLA tels *alsin*, *SETX*, *FUS*, *VAPB*, *ANG*, *TARDBP*, *FIG 4* et *VCP* (2). Ces mutations représentent un pourcentage significatif des cas ayant une forme familiale, et ce pourcentage peut varier en fonction des populations. La plupart des mutations connues pouvant causer la forme familiale de la SLA ont également été trouvées chez certains patients atteints de SLA sporadique (2). Toutefois, jusqu'à maintenant, les gènes spécifiques contribuant au développement de la forme sporadique, qui représente environ 90 % des cas de SLA, demeurent souvent inconnus.

Il est généralement accepté que la forme sporadique de la SLA est une maladie génétique complexe résultant d'une interaction entre une susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux. Au cours des années, plusieurs approches différentes ont été tentées afin d'identifier des gènes qui seraient impliqués dans les formes sporadiques de la SLA (3).

Les gènes candidats

Les études de gènes candidats ont permis de découvrir des gènes potentiellement impliqués dans le développement des formes sporadiques de la SLA. Ce type d'étude est basé sur des hypothèses *a priori*, c'est-à-dire que les gènes à étudier sont sélectionnés selon leur fonction et que leur association à une maladie est vérifiée par la suite (4). Les études de gènes candidats dans la SLA sporadique ont démontré qu'il y avait une association entre cette maladie et des variantes de ces gènes : *VEGF*, *NEFH*, *DNCT1*, *PON*, *LIF*, *APEX*, *APOE*, *SMN*, *HFE*, *OPTN*, *SPG11*, *R199W DAO*, *CHMP2B*, *peripherin* et *PGRN* ainsi que des variations de nombres de copies des gènes *SMN1* et *SMN2* (1,4,5,6). La découverte de ces gènes a permis d'évoquer différents mécanismes pouvant contribuer à la pathogenèse de la maladie telle que l'hypoxie et le stress oxydatif, l'excitotoxicité, l'apoptose, la dysfonction du cytosquelette, les anomalies du transport axonal, l'inflammation, les anomalies de dégradation et de maturation des protéines ainsi que la dysfonction mitochondriale (7). Toutefois, l'interprétation des études de gènes candidats est limitée par la faible reproductibilité des résultats entre différentes populations (5). Jusqu'à maintenant, les études d'association pan-génomiques n'ont pas corroboré les données des études de gènes candidats.

Les études pan-génomiques

Il semble clair actuellement que le risque de développer la forme sporadique de la SLA ainsi que les variantes phénotypiques de la SLA soient dus à la contribution de plusieurs

... « Les SNP correspondent aux variations génétiques les plus fréquentes dans le génome humain »...

facteurs génétiques et non à l'impact d'un seul gène. Afin de pouvoir identifier ces facteurs génétiques associés à la maladie, les chercheurs se sont tournés vers la recherche de polymorphismes nucléotidiques (SNP pour *single nucleotide polymorphisms*), qui sont des mutations d'une seule paire de bases d'ADN situées à un locus spécifique dans un gène. Les SNP correspondent aux variations génétiques les plus fréquentes dans le génome humain (8,9).

La première étude d'association pan-génomique dans la SLA a été publiée par le groupe de *Schymick et al.* en 2007. Cette étude, faite sur une cohorte de 276 cas de SLA sporadique et 275 contrôles américains, a permis d'identifier 34 SNP qui étaient vraisemblablement associés à la SLA. Toutefois, aucun de ces SNP n'a excédé le seuil de correction de Bonferroni (analyse statistique utilisée pour les comparaisons multiples). Par la suite, le groupe a rendu publique sa base de données, ce qui a ouvert la porte aux études de répétition de résultats (*replication study*) (10). La deuxième étude d'association pan-génomique publiée dans la SLA, a été effectuée par le groupe de *Dunckley et al.* sur 766 955 SNP chez 386 cas de SLA sporadique et 542 contrôles caucasiens. Par la suite, les auteurs ont fait une étude de répétition de résultats en deux

phases. Ils ont découvert une association potentiellement significative entre une susceptibilité à développer la SLA et une variante du gène *FLJ10986* sur le chromosome 1 (7). La troisième étude d'association pan-génomique dans la SLA sporadique a été effectuée par le groupe de *van Es et al.* sur 461 cas et 450 contrôles hollandais. Ils ont également fait une étude de répétition des résultats en combinant à leur population initiale des cas et des contrôles provenant de Belgique et de Suède, pour parvenir à un total de 876 cas et 906 contrôles. Les auteurs ont découvert que le SNP rs2306677, situé dans l'intron du gène *inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2 (ITPR2)* sur le chromosome 12, était associé à la SLA sporadique (4). Par la suite, ce même groupe a étendu son analyse initiale afin d'inclure des échantillons additionnels pour obtenir un total de 1767 cas et 1916 contrôles de descendance européenne. Avec cette analyse supplémentaire, il a été découvert que le SNP rs10260404, situé dans l'intron du gène codant pour le *dipeptidyl-peptidase 6 (DPP6)* sur le chromosome 7, était associé à la SLA dans chacune des cinq populations incluses dans leur échantillon (8).

Par la suite, le groupe de *Cronin et al.* a effectué une étude d'association pan-génomique sur une population de 221 cas de SLA sporadique et 211 contrôles irlandais. Ils ont identifié 35 loci potentiellement associés à la SLA. Ensuite, ils ont utilisé des bases de données hollandaises et américaines pour faire une étude de répétition et ainsi obtenir un total de 958 cas et 932 contrôles. Suite à cette analyse, ils ont démontré une association potentielle entre la SLA et le *DPP6*. Ce résultat corrobore celui obtenu par le groupe de *van Es et al.* (9). Le groupe de *Cronin et al.* a, par la suite, étudié 27 SNP dans une étude de répétition des résultats de leur population initiale d'irlandais. Ils ont ajouté d'autres cas et contrôles irlandais ainsi que des cas et des contrôles polonais provenant d'une base de données indépendante pour parvenir à un total de 1 267 cas de SLA sporadique et 1 336 contrôles. Cette analyse combinée n'a pas permis d'identifier de SNP associé de façon significative à la SLA après une correction de Bonferroni. L'association potentielle entre la SLA et le *DPP6* n'a donc pas été reproduite dans la population polonaise (11). Plus tard, une étude d'association pan-génomique effectuée par le groupe de *Chiò et al.* a démontré, à l'aide de 2160 cas de SLA sporadique et de 3008 contrôles, qu'aucun des gènes précédemment associés à la SLA (*FLJ10986*, *ITPR2* et *DPP6*) n'étaient significatifs (12). Une étude du groupe de *Fernández-Santiago et al.*, effectuée avec 595 cas de SLA et 681 contrôles allemands, n'a pas démontré d'association entre la SLA et les gènes *FLJ10986* et *ITPR2* (13). Ces résultats illustrent une des difficultés liées aux études d'association pan-génomiques dans la SLA, soit la difficulté à reproduire les résultats obtenus avec un échantillon à d'autres populations.

L'association entre certains gènes et le phénotype de la SLA a également été étudiée. Le groupe de *Landers et al.* a identifié qu'un SNP dans le gène codant pour la *kinesin-associated protein 3 (KIFAP3)* est associé à la durée de la maladie. Effectivement, la variante phénotypique associée à une augmentation de la survie des patients était associée à

une diminution de l'expression de la *KIFAP3* (14). Le groupe de *Simpson et al.* a, quant à lui, identifié un SNP dans le gène *elongation protein 3 homolog (ELP3)* qui protégerait contre la survenue de la SLA (14). Le groupe de *van Es et al.* a effectué, en 2009, une étude d'association pan-génomique sur 2323 cas de SLA sporadique et 9013 contrôles qui a identifié le gène *unc-13 homolog A (UNC13A)* comme étant un gène de susceptibilité dans la SLA sporadique (2). Le groupe de *Diekstra et al.* a, par la suite, démontré à l'aide d'une cohorte hollandaise, une association entre le rs12608932 du gène *UNC13A* et un faible taux de survie dans la SLA sporadique (14).

Découvertes récentes

Concernant les cas de SLA associée à une démence fronto-temporale, le groupe de *Renton et al.* a publié récemment une étude en lien avec le chromosome 9p21 (15). Ils mentionnent dans leur article qu'une analyse de liaison impliquant plusieurs cas de SLA, de démence fronto-temporale et de SLA associée à une démence fronto-temporale a été effectuée il y a quelques années et a démontré un locus important dans ces maladies au niveau du chromosome 9. Puis, une étude d'association pan-génomique a permis au groupe de *Laaksovirta et al.* de démontrer que ce locus, situé sur le chromosome 9p21, représentait environ la moitié des cas de SLA familiale et environ le quart des cas de SLA sporadique chez 405 cas et 497 contrôles finlandais. L'association entre la SLA et le chromosome 9p21 avait déjà été démontrée par le groupe de *van Es et al.* en 2009. Le groupe de *Van Deerlin et al.* a, quant à lui, démontré l'importance du même locus dans la démence fronto-temporale via une étude d'association pan-génomique. Toutes ces découvertes ont permis au groupe de *Renton et al.* de démontrer qu'une expansion d'une répétition hexanucléotidique dans le premier intron du gène *C9ORF72* lié au chromosome 9p21 était associée à la SLA dans une population finlandaise. Effectivement, cette expansion expliquerait 46 % des cas de SLA familiale et 21.1 % des cas de SLA sporadique liés au chromosome 9p21 dans cette population finlandaise, ce qui en fait une des associations les plus significatives découvertes à ce jour dans la SLA (15).

Un des avantages qui découle des données génotypiques rendues disponibles grâce aux études pan-génomiques est la possibilité d'analyser des régions suggestives de variations de nombres de copies (*copy number variation*). Les variations de nombres de copies correspondent à des pertes ou à des duplications du nombre de copies d'un gène suite à des insertions ou à des délétions dans le génome. Deux études, hollandaise et irlandaise, ont permis de déterminer que la quantité de variations du nombre de copies dans le génome n'était pas différente entre les cas de SLA et les contrôles. Toutefois, certaines variations du nombre de copies seraient spécifiques aux cas de SLA (16). D'ailleurs, une étude effectuée par le groupe de *Blauw et al.* incluant 1875 cas de SLA et 8731 contrôles a permis de confirmer qu'il n'y avait effectivement pas de différence dans le fardeau total de variations du nombre de copies entre les cas et les

contrôles. Ils ont également étudié les gènes de susceptibilité et ont identifié les gènes *DPP6* et *NIPA1* comme des gènes potentiellement associés à la SLA. D'autres études seront nécessaires pour confirmer ce résultat (17).

Conclusion

Les études d'association pan-génomiques ont permis de faire ressortir plusieurs gènes candidats intéressants quant au phénotype et au risque de développer la SLA. L'identification éventuelle de ces facteurs génétiques pourrait, entre autres, permettre d'améliorer la compréhension de la pathogenèse de cette maladie, d'orienter la recherche vers des facteurs environnementaux spécifiques et d'identifier des cibles moléculaires pour le développement de thérapies rationnelles.

anne-marie.trudelle.1@ulaval.ca

nicolas.dupre.cha@ssss.gouv.qc.ca

RÉFÉRENCES

- (1) Valdmanis P, Rouleau GA: Genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2008; 70: 144-152.
- (2) Bento-Abreu A, Van Damme P, Van Den Bosch L, Robberecht W: The neurobiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci* 2010; 31: 2247-2265.
- (3) Dupré N, Valdmanis P: Genome-wide association studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 137-138.
- (4) van Es MA, van Vught PWJ, Blauw HM et al: ITPR2 as a susceptibility gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide association study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 869-877.
- (5) Schymick JC, Talbot K, Traynor BJ: Genetics of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2007; 16: R233-R242.
- (6) Traub R, Mitsumoto H, Rowland L: Research advances in amyotrophic lateral sclerosis, 2009 to 2010. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 67-77.
- (7) Dunckley T, Huentelman MJ, Craig DW et al: Whole-genome analysis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 775-788.
- (8) van Es MA, van Vught PWJ, Blauw HM et al: Genetic variation in DPP6 is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2008; 40: 29-31.
- (9) Cronin S, Berger S, Ding J et al: A genome-wide association study of sporadic ALS in a homogenous Irish population. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 768-774.
- (10) Schymick JC, Scholz SW, Fung H-C et al: Genome-wide genotyping in amyotrophic lateral sclerosis and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data. *Lancet Neurol* 2007; 6: 322-328.
- (11) Cronin S, Tomik B, Bradley DG et al: Screening for replication of genome-wide SNP associations in sporadic ALS. *Eur J Hum Genet* 2008; 17: 213-218.
- (12) Chiò A, Schymick JC, Restagno G et al: A two-stage genome-wide association study of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2009; 18(8): 1524-1532.
- (13) Fernández-Santiago R, Sharma M, Berg D et al: No evidence of association of FLJ10986 and ITPR2 with ALS in a large German cohort. *Neurobiol. Aging* 2011; 32: 551.e1-551.e4.
- (14) Diekstra F, van Vught PWJ, van Rheenen W et al: UNC13A is a modifier of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Aging* 2012; 33: 630.e3-630.e8.
- (15) Renton A, Majounie E, Waite A et al: A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011; 72: 257-268.
- (16) Valdmanis P, Daoud H, Dion P, Rouleau GA: Recent advances in the genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9: 198-205.
- (17) Blauw H, Al-Chalabi A, Andersen P et al.: A large genome scan for rare CNVs in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2010; 19(20): 4091-4099.

CRIBLAGE PAN-GÉNOMIQUE OU GENOME WIDE ASSOCIATION STUDY APPLIQUÉ À LA PSYCHIATRIE : L'EXEMPLE DE L'ANOREXIE MENTALE

NICOLAS RAMOZ (INSERM UMR894, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Université Paris Descartes)

L'évolution des techniques de génétique moléculaire permet aujourd'hui de réaliser des études d'association par le criblage à haut débit du génome en entier ou Genome Wide Association Study (GWAS), à l'aide de centaines de milliers de marqueurs génétiques polymorphes nucléotidiques ou Single Nucleotide Polymorphisms (SNP). Ces GWAS portent sur des études de transmissions familiales ou sur des études d'associations cas/témoins. Le nombre de sujets inclus est critique pour atteindre une puissance statistique significative aussi plusieurs milliers de sujets sont nécessaires. Les GWAS permettent d'étudier la génétique des maladies complexes sans aucune hypothèse physiopathologique sur les voies biologiques et gènes impliqués.

La recherche génétique en psychiatrie utilise les mêmes approches et stratégies que celles employées pour les maladies génétiques Mendéliennes mais deux notions sont à prendre en compte. La première est la grande hétérogénéité phénotypique des patients qui sont diagnostiqués pour un trouble psychiatrique, de par le large spectre des manifestations cliniques et l'évolution de la maladie avec l'interaction de facteurs individuels, familiaux, sociaux et environnementaux. D'autre part, la composante génétique dans les troubles psychiatriques est complexe et fait vraisemblablement intervenir plusieurs gènes, modèle polygénique, quelques gènes, modèle oligogénique ou, plus rarement dans certains cas, elle aurait une origine monogénique.

La part des facteurs génétiques qui expliqueraient une pathologie est estimée par l'héritabilité (h^2). Elle est élevée dans

... « Grâce à des consortiums internationaux des milliers de patients ont pu être recrutés à travers le monde et plus de 50 GWAS ont été réalisés pour différentes maladies psychiatriques »...

l'autisme ($h^2=90\%$), la schizophrénie (80 %) et elle est plus modeste dans les troubles addictifs (50 %), tels que l'alcool-dépendance et le tabagisme. Grâce à des consortiums internationaux, des milliers de patients, ont pu être recrutés à travers le monde et plus de 50 GWAS ont été réalisés pour différentes maladies psychiatriques (1). Déjà, des travaux répliquent des associations et ont permis l'identification de gènes de prédisposition dans certains troubles psychiatriques, comme pour le tabagisme et les gènes codant les récepteurs nicotiques $\alpha 3$, $\alpha 5$ et $\beta 4$.

Dans le laboratoire du Prof P Gorwood (INSERM UMR894) et le service du Prof F Rouillon (CMME, Hôpital Sainte-Anne), nous travaillons sur l'anorexie mentale (Anorexia Nervosa,

AN). Ce trouble, dont l'étiologie physiopathologique est inconnue, affecte les jeunes femmes dans 90 % des cas et se caractérise par une restriction alimentaire et/ou des épisodes de purges et de frénésies alimentaires, et par une déformation de l'image corporelle (2). L'AN a des conséquences délétères avec un taux de mortalité de $\sim 10\%$, par dénutrition ou suicide. La prévalence de l'AN est estimée à 1/1 000 et les études d'épidémiologie génétique suggèrent l'importance des facteurs génétiques ($h^2=70\%$). Grâce au recrutement de plus de 300 familles avec un proposant AN, l'équipe a pu identifier, en collaboration avec d'autres laboratoires, que le gène BDNF codant un facteur neurotrophique est un gène de prédisposition à l'AN. Cependant, d'autres gènes ont également été associés à l'AN. Aussi, sous l'impulsion des Prof C Bulik (University of North Carolina, USA) et D Collier (Institut of Psychiatry, UK), un consortium international a vu le jour pour réaliser le GWAS de l'AN, le Genetic Consortium for Anorexia Nervosa (GCAN). Le GWAS de 2907 patients et 14 860 contrôles nous ont permis d'identifier 94 SNP significativement associés à l'AN (3). Une étude portant sur des populations d'effectifs comparables est en cours de réalisation afin de répliquer ces premiers résultats. Enfin, une équipe vient récemment de publier un GWAS sur 1 033 AN et 3 733 contrôles (4). Elle caractérise de nouveaux gènes candidats et réplique l'association avec les gènes OPRD1 et HTR1D qu'elle avait initialement identifiée par liaison génétique. Ce travail identifie aussi des variants du nombre de copies ou Copy Number Variants (CNV) qui constituent des délétions ou des duplications de régions de plus de 1kb. Ces CNV joueraient un rôle majeur dans certaines pathologies psychiatriques, ainsi dans la schizophrénie, il a été fréquemment identifié des mutations CNV *de novo* de gènes impliqués dans la signalisation post-synaptique (5).

Les travaux de GWAS sont déterminants dans la compréhension des facteurs génétiques et l'identification des voies biologiques impliquées dans les troubles psychiatriques, et en particulier dans l'anorexie mentale. Ils permettent de comprendre l'étiologie de ces pathologies qui demeure mal connue à ce jour, et ouvrent des perspectives sur les traitements thérapeutiques médicamenteux.

nicolas.ramoz@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Sullivan PF. 2 010. The psychiatric GWAS consortium : big science comes to psychiatry. *Neuron*.
- (2) Ramoz N, Versini A, Gorwood P. 2007. Eating disorders : an overview of treatment responses and the potential impact of vulnerability genes and endophenotypes. *Expert Opin Pharmacother*.
- (3) GCAN 2011. XIXth World Congress of Psychiatric Genetic, PP62.
- (4) Wang K, Zhang H, Bloss CS, Duvvuri V, Kaye W, Schork NJ, Berrettini W, Hakonarson H; Price Foundation Collaborative Group. 2011. A genome-wide association study on common SNPs and rare CNVs in anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*.
- (5) Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P, Ivanov D, Ikeda M, Ruderfer D, Moran J, Chambert K, Toncheva D, Georgieva L, Grozeva D, Fjodorova M, Wollerton R, Rees E, Nikolov I, Lagemaat LN, Bayés A, Fernandez E, Olason PI, Böttcher Y, Komiyama NH, Collins MO, Choudhary J, Stefansson K, Stefansson H, Grant SG, Purcell S, Sklar P, O'Donovan MC, Owen MJ. 2012. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry*.



GWAS : QUELQUES CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

EMMANUEL HIRSCH (Université Paris-Sud, Espace éthique/AP-HP et Espace national de réflexion éthique sur la maladie d'Alzheimer)

PAUL-LOUP WEIL-DUBUC (Université Paris Sorbonne, Espace éthique/AP-HP et Espace national de réflexion éthique sur la maladie d'Alzheimer)

Conjurer les vulnérabilités ?

Les promoteurs des GWAS soutiennent que ces recherches accélèrent la mise en évidence des causalités de certaines pathologies, favorisent le développement et l'accès à des thérapies ciblées dont le coût diminuerait du fait des gains en efficacité. Les GWAS constitueraient un changement de paradigme dans la connaissance des maladies et

... « Des firmes internationales proposent, moyennant plusieurs centaines de dollars, des études génomiques individualisées »...

de leurs traitements. Elles permettraient ainsi aux individus d'anticiper les risques et d'acquiescer une certaine autonomie dans la gestion de leur propre santé ne serait-ce qu'en terme de prévention. Mais également de bénéficier de traitements « personnalisés », donc parfaitement ajustés à leur profil génétique. Des firmes internationales proposent, moyennant plusieurs centaines de dollars, des études génomiques individualisées (1). Nul doute que, dans un avenir proche, le recours à ces approches pronostiques constituera une pratique routinière accessible sans la médiation d'un médecin (ou sur ses conseils), afin de disposer des données estimées dès lors indispensables ne serait-ce qu'au regard de sa propre destinée (2). Comment réguler un processus complexe qui relève de tant de composantes étrangères au seul champ des applications biomédicales ?

... « Les maladies neurologiques constituent un terrain d'exploration privilégié pour les GWAS. »...

Nous n'évoquerons pas ici des considérations spécifiques à la diffusion des GWAS dans le domaine des maladies neurologiques (3). Toutefois, aborder quelques observations générales, permet de saisir les enjeux d'une réflexion éthique soucieuse des droits de la personne et de ses intérêts, notamment lorsque les caractéristiques de la maladie accentuent ses vulnérabilités. Sans pour autant être réfractaire aux avancées scientifiques indispensables dès lors qu'elles s'inscrivent dans un cadre raisonné et ne s'exonèrent pas de quelques règles structurantes. Les maladies neurologiques constituent un terrain d'exploration privilégié pour les GWAS. Contrairement à d'autres types de maladies chroniques - cancers ou maladies cardio-vasculaires, par exemple - dont les facteurs « environnementaux » et « comportementaux » sont souvent mis en évidence, la pathogenèse d'affections

neurologiques majeures demeure relativement peu connue. À travers les GWAS émerge un nouveau mode conceptuel : la connaissance, même approximative, de composantes génétiques susceptibles de conditionner l'état de santé et le devenir d'une personne, apparaît préférable à l'ignorance. Certaines théories incitent à penser que la généralisation de l'usage des GWAS nous apprendra sans doute qu'aucune maladie ne saurait plus être expliquée indépendamment d'une susceptibilité génétique. Les évolutions dans les savoirs ne manqueront pas d'imputer à l'ensemble de nos gènes une causalité directe ou associée dans le développement des maladies.

Dans un temps peut-être transitoire où les postulats ne sont pas encore validés par des avancées thérapeutiques significatives, un tel phénomène s'avère plutôt de nature à accentuer nos sentiments de vulnérabilité qu'à nous conférer la conviction d'une maîtrise possible de notre destinée génétique. Il ajoute à la condition humaine une nouvelle détermination : l'assujettissement à un état de veille sans relâche, garant - selon les promoteurs de la « médecine prédictive » - d'une capacité d'anticipation et de réactivité. Cette vigilance contrainte, à la manière d'une norme qui s'imposerait comme une vertu nécessaire, génère une forme d'angoisse existentielle et une responsabilité ontologique inédites. Elle accentue en effet une conscience plus immédiate des risques encourus, rend davantage présente une pensée de la maladie, de la souffrance et de la mort, et nous donne le sentiment d'avoir à rendre compte de déterminants pour lesquels toutefois, par nature, on ne peut rien. Qu'en est-il d'un savoir énigmatique, incertain, menaçant, dont dans bien des circonstances on ne sait au juste quoi faire ? Des chercheurs en témoignent à leur manière : « Malgré les progrès rapides accomplis en ces tout premiers jours de l'ère des GWAS, il faut souligner que nous ne disposons, pour aucun de ces nouveaux gènes candidats ayant émergé à l'occasion de ces dépistages génomiques à grande échelle, de preuve génétique susceptible de nous autoriser à établir de manière irréfutable qu'un quelconque de ces loci soit véritablement un gène associé à la maladie d'Alzheimer (4) ».

Des enjeux supérieurs

Du fait de conséquences significatives s'agissant des droits de la personne et de son impact sur nos représentations de l'humaine dignité comme du bien commun, la dimension politique du développement des GWAS ne saurait être négligée. Comment préserver les fondements des solidarités humaines et sociales lorsque des risques individuels identifiés justifieraient, dans certaines circonstances, des disqualifications et des discriminations ? Certaines maladies suscitent des réactions péjoratives, notamment lorsqu'elles affectent l'identité d'une personne et modifient profondément ses comportements. Elles tendent à destituer la personne de sa citoyenneté (voire de sa respectabilité) et à la reléguer dans une marginalité assimilée à l'exclusion. Des « enjeux supérieurs » peuvent altérer, sous une forme ou sous une autre, les principes mêmes du secret médical (d'autant



plus lorsque la circulation de l'information ne se limite pas à l'espace médical ; le dossier médical est désormais partagé avec la personne) (5).

Ces ségrégations possibles peuvent être assimilées à une forme de « sélection génétique » moderne qui remettrait en cause l'universalité des droits de l'homme. La « déchirure du voile d'ignorance (6) » qui recouvre nos génomes menace les valeurs constitutives de la cohésion sociale, celles du « contrat social », si la généralisation de la médecine prédictive amplifiée par les GWAS ne s'accompagne pas d'une réflexion certes morale et juridique, mais avant tout politique puisqu'il y va des valeurs de la démocratie. Comment sauvegarder la personne des préjudices induits par des savoirs intrusifs abolissant sa sphère privée et l'exposant à toutes formes de discriminations « justifiables » ?

Nos représentations de la dignité humaine, ne serait-ce qu'à la lumière des principes du triptyque « liberté, égalité, fraternité », pourraient être affectées par une implémentation non raisonnée des GWAS, un manque de discernement dans la distinction à établir entre la finalité et les conséquences de cette approche biomédicale innovante. Certains évoquent déjà une nouvelle forme de sociabilité ou de « biosocialité (7) » fondée sur l'appartenance à un groupe défini par des traits génétiques !

La France a ratifié le 13 décembre dernier la Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine. Cette convention stipule dans son article consacré à la « primauté de l'être humain » : « L'intérêt et le bien de l'être humain doivent prévaloir sur le seul intérêt de la société ou de la science. » Un tel principe pourrait nous inciter à davantage de prudence dans les avancées des GWAS, ainsi qu'à une plus juste attention portée aux conditions d'accompagnement et d'encadrement de mutations qui menacent directement nos principes d'humanité. Pour autant que de telles considérations demeurent encore compatibles avec des « enjeux supérieurs ».

emmanuel.hirsch@sls.aphp.fr
paulloupweildubuc@yahoo.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Parmi les plus connues, citons 23andMe, Navigenics et deCODEME.
- (2) Voir sur ce point Kane J., « The Regulation of Direct-to-Consumer Genetic Tests », *Human Molecular Genetics*, October 2008 15; 17(R2): R180-R183.
- (3) Ce domaine fera l'objet d'approfondissements dans les prochains mois, notamment dans le cadre de l'Espace national de réflexion éthique sur la maladie d'Alzheimer : www.espace-ethique-alzheimer.org
- (4) Lars Bertram et Rudolph E. Tanzi, « Genome-wide association studies in Alzheimer's disease », *Human Molecular Genetics*, 2009, Vol. 18, Review Issue 2.
- (5) Toutes sortes de justifications pourront être avancées pour refuser l'accès à une formation, à un emploi, aux assurances, selon des arguments d'ordre génétique.
- (6) Rosanvallon P., *La nouvelle question sociale*, Seuil, Paris, 1998, p. 54-57.
- (7) Rabinow P., « Artificiality and Enlightenment: From Sociobiology to Biosociality », in Inida JX, *Anthropologies of Modernity: Foucault, Governmentality, and Life Politics*, Wiley-Blackwell, Hoboken, 2005.

CONCLUSION

HERVÉ CHNEIWEISS (INSERM UMR 894, Université Paris Descartes)

Au terme de cette série de contributions plus passionnantes les unes que les autres il apparaît d'une part que la génétique permet une approche fascinante et totalement renouvelée des pathologies du système nerveux au risque de s'avérer le dernier avatar d'un déterminisme que les résultats énoncés plus haut dénoncent eux-mêmes. D'un côté une meilleure compréhension des conditions favorables à l'émergence, au développement ou au caractère grave d'une pathologie, de l'autre le risque d'une idolâtrie de l'ADN occultant le caractère aléatoire du phénomène pathologique largement dépendant des conditions de milieu et/ou de multiples autres paramètres biologiques, dont certaines autres séquences génétiques. En première approche, parce que nos techniques sont encore frustes, plus pour très longtemps d'ailleurs, nous pouvons encore garder l'illusion d'une médecine personnalisée parfaite, s'appuyant sur un petit nombre de gènes associés à une causalité morbide. Mais les connaissances à venir, des séquençages complets aux grandes cohortes, vont nous faire redécouvrir deux évidences : il n'y a pas deux génomes identiques, donc deux patients identiques, donc deux maladies identiques ; et, de plus, les conditions de milieu (âge de la vie et environnement) changeant sans cesse, les risques associés à tels ou tels variants génétiques seront à réévaluer sans cesse. L'émerveillement technique des associations d'un variant génétique à une plus grande fréquence de survenue d'une maladie ne peut nous enivrer au point d'oublier qu'au sein d'une ruche toutes les abeilles ont le même génome, les ouvrières comme la reine. Pourtant, les unes sont dix fois plus petites et vivent dix fois moins longtemps que l'autre. Tout cela pour une simple affaire alimentaire, miel contre gelée royale. Portons cela à l'échelle de la diversité des vies humaines, seules la crédulité fera que nos contemporains s'abonneront aux bulletins de santé bientôt proposés par les sociétés de génomes personnels : une nouvelle cosmétique probablement aussi lucrative que les actuels soins anti-âge, et à peu près aussi peu scientifiquement fondée. Tel variant vous sera favorable mais tel autre au contraire néfaste, au même moment et dans les mêmes circonstances. La vie est cruelle, l'ADN peut être son prophète. À force de combinaison des risques et des variants modificateurs, la médecine personnalisée basée sur des données de la génétique ne pourra se développer sans une re-mutualisation des risques à assumer et sans une nouvelle médecine qui aura à prioriser les paramètres qu'elle considère comme principaux à un instant T. La rationalité scientifique a de beaux jours devant elle et elle nous permettra de mieux comprendre et surtout mieux soigner des maladies aujourd'hui désespérantes. Mais la richesse du vivant, la diversité de sa combinatoire et sa constante adaptabilité au milieu ne nous permettront probablement jamais de nous abstraire du caractère nécessairement social de la maladie et de l'acte médical. En redécouvrant le caractère aléatoire et multifactoriel de notre identité biologique au regard de notre environnement, la génétique ne nous rend pas moins humain mais nous oblige, au contraire, à nous féliciter d'être des individus sociaux, c'est-à-dire divers et solidaires.

herve.chneiweiss@inserm.fr

Le triple A, Shanghai et l'évaluation technocratique tuent la recherche biomédicale !

| PAR YEHEZKEL BEN-ARI

La recherche est un bien public essentiel pour comprendre l'univers dans lequel nous vivons et améliorer notre espérance de vie tout en nous permettant de vivre mieux. Or, la recherche va mal en France, en butte à la fascination du chiffre, la stagnation des moyens, l'excès d'évaluation, le pilotage technocratique et une bureaucratie absurde. Cet ensemble est censé privilégier les éléments excellents qui vont effacer le rang infâme de la France dans le classement de Shanghai. Les prix Nobel vont affluer rendant la parole de la France audible.



L'évaluation des chercheurs est le nœud gordien du problème. Notre métier est parmi les plus évalués qui soient avec un contrôle continu du recrutement jusqu'à la retraite. Cela n'a pas empêché nos technocrates de fabriquer un mille-feuille avec ses couches, ses sigles et ses administrations. Ainsi, un laboratoire est jugé en première instance par un organisme fourre tout –l'AERES- qui juge tout le monde de la physique des particules à la sociologie et donne en quelques heures à un institut une note : A+, A-, B ou C comme chez Standard and Poor. Il y a ensuite les commissions internes des organismes (INSERM, CNRS, Universités, etc.) puis, vient cet ovni qu'est l'Agence Nationale de la Recherche, dont le coût de fonctionnement a été épinglé par la Cour des comptes, qui va sélectionner les projets « porteurs » pour financement. Là-dessus se greffent les Labex, les Equipex et les autres ex destinés à sélectionner et financer richement les triples A.

Cette hyper-concentration entraîne la création d'une nouvelle race de chercheurs-banquiers-politiques-communicants qui ont comme souci principal le financement de leurs équipes plutôt que l'innovation. Pourtant, les sauts importants en recherche biomédicale résultent de la convergence de travaux effectués par « des chercheurs de base » et d'autres plus intuitifs qui partant de ce socle font ouvrir de nouvelles portes. On oublie combien les découvertes importantes ne sont pas visibles par ces évaluations chiffrées, incapables d'évaluer la prise de risques consubstantielle à l'innovation. Le plus cocasse est que toutes ces évaluations *in fine* se basent sur les publications dans des journaux dits d'excellence (Nature, Science etc.) qui ont du coup pouvoir de vie ou de mort sur des pans entiers de la recherche biomédicale. Pourquoi ne pas faire des économies d'échelle en confiant aux journalistes de ces

revues de sélectionner directement les équipes d'excellence qui seront financées ? Peu importe qu'il s'agisse souvent de scientifiques qui ont décroché de longue date et ont la tâche redoutable d'éliminer 90 % des articles soumis en quelques minutes. Peu importe que le pourcentage de fraudes dans ces revues soit en croissance exponentielle et que la politique anglo-saxonne y donne le *la*. Les convertis étant plus royalistes que les rois, les Européens ont poussé ce mode d'évaluation absurde bien plus loin que les Américains, chez lesquels les papiers dans Nature et Science sont moins synonymes de succès et de financement garanti.

Les réformes en cours en France se traduisent aussi par le démantèlement des établissements publics de recherche (CNRS, INSERM etc.) qui, depuis des décennies, ont formé des générations de chercheurs et n'ont pas démerité malgré les disparités de moyens : l'INSERM a un budget 40 fois inférieur à celui de Harvard et 4 fois inférieur au coût de la baisse de la TVA des restaurateurs... Certes, il avait été promis un financement « comme la France n'en n'a jamais fait depuis la création de la cinquième République avec tous les ans 1,8 milliard d'euros (Md€) supplémentaires (soit 27 Md€ en 5 ans) » or le budget de l'enseignement supérieur et de la recherche, astuces de présentation mises à part, a tout juste suivi l'inflation. Or même ces instituts et universités censés représenter la quintessence de « l'excellence » n'ont pas vu venir grand-chose. La France est tombée à la quinzième position mondiale pour la dépense intérieure de recherche versus le PIB, d'après l'OCDE, et en vingt-sixième position (sur 32 classés) pour le budget civil de la recherche. Par contre, la France est en première position en termes d'aide à la recherche privée qui pourtant ne décolle pas : les dépenses des entreprises en France sont deux fois

moindres, versus le PIB, que celles de Finlande, de Corée ou du Japon. Cette politique s'accompagne de l'assèchement des postes d'universitaires, de chercheurs et de techniciens, du recours systématique aux CDD (15 000 CDD payés par l'ANR), entraînant la perte d'attractivité des métiers de recherche et de la « mémoire » des laboratoires. Il n'est pas étonnant dans ces conditions que nos meilleurs éléments partent à l'étranger là où ils sont appréciés, car bien formés, et... mieux payés. Pour couronner le tout, la bureaucratie veille à réduire toute velléité d'originalité. Nous devons d'emblée dire ce que nous allons découvrir : ce n'est plus de la recherche, c'est du retour sur investissement. Nul n'est autorisé à faire une découverte qui pourrait amener à changer son programme afin d'acquérir un équipement qui n'était pas prévu au départ. Libérer les chercheurs des carcans administratifs augmenterait leur productivité de façon significative sans rien coûter et libérerait des postes qui nous manquent à la paillasse.

Pour sauver ce qui peut encore l'être, il faut redonner des couleurs aux Etablissements scientifiques qui ont été la force de frappe de la recherche française depuis cinq décennies en leur re-transférant les moyens qui leur avaient été prélevés au profit de l'ANR. Celle-ci doit rester une source de financement supplémentaire pour des projets particuliers type valorisation, permettre aux jeunes une autonomie, rapatrier nos chercheurs de l'étranger comme le font avec succès les canadiens ou les chinois (opérations ATIPE, Avenir etc.). Les évaluations doivent être faites par des commissions et non par des experts externes étrangers anonymes avec comme conséquence des transferts de nos projets à nos compétiteurs. Elles doivent se baser sur la productivité réelle des équipes, leur force d'attraction, leur renommée internationale et leur degré d'innovation. Donner des moyens aux universités autonomes, faire travailler ensemble universités et organismes de recherche, tout en sachant que ce mariage prendra du temps. Faire de la recherche une priorité sachant que cet investissement est le plus rentable. Enfin ne pas prendre des virages à 180° en passant d'un saupoudrage inefficace à un pilotage géographique et thématique tout aussi improductif.

La rigueur à la triple A et l'évaluation Shanghaienne à la Prévert avec la poésie en moins va ici, comme à l'hôpital ou à l'école, se traduire par la perte d'indépendance et le handicap sévère des générations futures. Le parallélisme avec les méfaits de la financiarisation de l'économie et les prétentions des agences de notation à évaluer tout et n'importe quoi à partir de critères discutables (cf à Orléans, Le Monde 6 décembre 2011) est évident. Ici comme là bas, on donne une valeur absolue et on se projette dans le futur à partir d'une estimation fictive. Ici comme là bas, on résume un problème complexe par un chiffre ou une lettre. Est venu le moment d'intervenir auprès des politiques avant une échéance importante afin de témoigner notre attachement à une recherche publique, des organismes bien dotés, une recherche indépendante des modes et de la rentabilité à court terme.

Et les neurosciences dans tout ça ? Bien entendu, elles subissent de plein fouet ces réformes brouillons sans logique ni envergure. On nous met des plans répondant à effets d'annonce et à des buts politiques sans lien avec la réalité

du terrain –comportement typique de décideurs aux abois cherchant à donner l'impression qu'ils agissent. Surtout, avec ces plans, on veut donner l'impression que les avancées en science se commandent et ne dépendent pas de données acquises souvent bien loin du domaine en question. Au risque de déplaire, rappelons encore une fois que les avancées qui constituent un véritable saut conceptuel nécessitent un corpus de données souvent obtenues par des chercheurs qui ne sont pas considérés « excellents », dont les travaux qui vont être traduits par une personne sortant des clous en une avancée qui est l'apanage de quelques uns. Il est illusoire de penser que nous pouvons aller plus vite que la musique en ne finançant que des chercheurs « excellents » dans un domaine choisi. Comme dirait Brassens dans un autre domaine, la découverte ne se commande pas. Ainsi, le plan Alzheimer va permettre de financer des équipes qui travaillent déjà sur cette maladie, attirer d'autres équipes vers ce domaine au détriment d'autres tout aussi importants sans nécessairement créer les conditions d'un saut conceptuel. Le prochain politique choisira un domaine différent en fonction des préférences du moment et « la nave va » sans aucune continuité, condition essentielle à la récolte. On peut comprendre que le politique veut développer un domaine particulier mais à la condition que les sommes allouées viennent en plus des budgets récurrents, ce qui n'est pas le cas, surtout en temps de crise.

Plus grave encore, il n'y a pas de réponse à la question essentielle : que font les équipes qui ne sont pas financées par l'ANR et se retrouvent dans la situation bizarre d'avoir un salaire mais pas les moyens de travailler ? Ainsi, on peut être évalués excellents par l'AERES mais rejetés par l'ANR et condamnés à végéter. Ainsi, une petite trentaine des 500 équipes en Neurosciences sont financées en 2011 par l'ANR. Par conséquent, cette situation risque de concerner bientôt l'écrasante majorité des équipes qui ne sont quand même pas toutes « nulles ». Celles au contraire qui n'ont plus qu'à appuyer sur le bouton pour que tout tombe –ANRs, ERC etc.- ne seront pas forcément suffisamment efficaces pour compenser la perte de toutes les autres. Elles vont faire ce qu'elles font déjà avec un groupe de serveurs recrutés en CDDs (parfois pour quelques mois juste pour faire une manip) qui vont ensuite rejoindre les milliers de CDDs financés (mal) par les ANRs. Pour financer tout cela, elles seront forcées de jouer le temps, ne prendre aucun risque et se presser aux portillons des décideurs afin de nourrir tout ce petit monde pour garder une parcelle de pouvoir. Et bien entendu, quand la mode changera, elles seront remplacées par d'autres plus en phase. Ainsi, on finit par cumuler les inconvénients des systèmes anglo-saxons et ceux de la France jacobine en zappant sur les avantages des deux. On comprend aisément pourquoi la jeune génération se sent de moins en moins attirée par les sciences, la galère est au rendez vous, pas la passion de découvrir. La sélection oui, pas la guillotine.

ben-ari@inmed.univ-mrs.fr

Y Ben-Ari, Neurobiologiste, Fondateur et directeur Honoraire de l'INMED, grand prix de la recherche INSERM 2009 et des sociétés américaines et européennes de l'épilepsie. Voir : http://www.petitions24.net/halte_a_la_destruction_de_la_recherche_scientifique

Colloque soutenu par la Société des Neurosciences

Workshop « Electrophysiological Recordings and Optical Imaging in Neurosciences » tenu à Huerta Grande, Cordoba, Argentine, 18-19 octobre 2011

| PAR GERMAN SZAPIRO et MARIANO CASADO



Mariano Casado

Les neurones sont des cellules excitables qui « s'expriment » essentiellement à travers des signaux électriques. Ces signaux (des changements de potentiel de membrane, du courant passant à travers des canaux ioniques, etc.) ont lieu à une échelle de temps très rapide, de l'ordre de millièmes de seconde, et leur tension est de l'ordre de quelques millivolts et leur intensité de quelques pico ampères. La nature de cette signalisation, ainsi que son échelle de temps, imposent de fortes contraintes sur les conditions expérimentales permettant d'étudier la physiologie des neurones. Les deux disciplines qui s'adaptent le mieux aux exigences de la neurophysiologie sont l'électrophysiologie et les techniques d'imagerie cellulaire. Cependant, la nature technique de ces disciplines rebute encore une bonne partie des neurobiologistes, ce qui constitue un obstacle pour le développement des Neurosciences.



Boris Barbour

Le workshop « Electrophysiological Recordings and Optical Imaging in Neurosciences », qui s'est tenu à Huerta Grande, Cordoba, en Argentine, les 18 et 19 octobre 2011, a eu pour objectif de présenter aux participants d'une manière simple et concise, mais sans concessions,

les principes, la portée et les limitations de l'électrophysiologie et des techniques d'imagerie. Le public visé était des neurobiologistes jeunes ou confirmés n'ayant pas d'expérience directe de ces techniques.

Ce workshop a été porté par des chercheurs reconnus dans ces disciplines et qui enseignent dans d'autres cours internationaux, comme celui organisé par l'École des Neurosciences de Paris chaque printemps à Paris. Chaque cours a été donné par un chercheur ayant une expérience pratique directe du sujet présenté. Des outils théoriques ont été fournis aux élèves afin de mieux faire comprendre les principes de chaque technique. En parallèle, l'utilité et la portée de chaque méthode ont été illustrées par des exemples de résultats expérimentaux souvent obtenus par l'intervenant. Le workshop a été composé de deux modules : le premier dédié à l'étude des bases électrochimiques, cellulaires et techniques de l'électrophysiologie, et le second aux techniques d'imagerie.

L'assistance a été nombreuse avec près de 150 étudiants, postdoctorants et chercheurs d'Argentine, d'Uruguay et du Chili, aidé en cela par le fait que le cours était un satellite du congrès annuel de la Société Argentine de Neurosciences. Les échanges, riches et de très bon niveau, ont permis de réaliser un des buts avoués de ce cours : briser des barrières entre les différentes sous-disciplines des Neurosciences.

Chercheurs invités : S. Dieudonné, B. Barbour, M. Casado, M. Diana, (ENS, Paris). D. Ogden (Univ. Paris Descartes, Paris).

Organisateurs : G. Szapiro, ENS, Paris. J. Goutman, Buenos Aires, Argentina (goutman@dna.uba.ar)

szapiro@biologie.ens.fr
casado@wotan.ens.fr

Soutiens Jeunes Chercheurs

La Société des Neurosciences attribuera en 2012 des prix aides au retour d'un montant maximal de 1500 euros à des jeunes chercheurs en neurosciences désirant préparer leur retour professionnel en France afin de leur permettre de prendre des contacts en vue d'une candidature future.

Date limite d'envoi : 30 septembre 2012

Consultez : www.neurosciences.asso.fr

Coordinateurs de la Société

| PAR ETIENNE AUDINAT
SECRÉTAIRE GÉNÉRAL

Bureau des Jeunes Chercheurs



Changement du responsable du *Bureau des Jeunes Chercheurs*. En charge du *Bureau Jeunes Chercheurs* de la Société depuis 2005, Olivier Caillard (Marseille) cède sa place à Laurent Groc (Bordeaux).

Au nom de la Société, je voudrais remercier Olivier pour tout le travail fourni pendant toutes ces années. Olivier a notamment réalisé la collecte des informations sur les formations et les soutiens aux jeunes chercheurs qui sont accessibles sur le site de la Société. Il était également en charge de la validation des thèses déposées sur ce site. Il s'agit là d'un travail indispensable pour aider nos jeunes collègues. Un grand merci donc à Olivier pour le travail accompli et à Laurent pour avoir accepté de reprendre le flambeau. À tous ceux d'entre vous qui ont des idées pour faire évoluer ce service de la Société, n'hésitez pas à contacter Laurent : il est là pour au moins... 7 ans !

Relations public/privé

Fabrice Trovéro (KEY-OBS, Orléans) et Bruno Buisson (Neuroservice, Aix-en-Provence) ont accepté de conseiller le Conseil d'administration sur les relations public/privé. L'objectif est multiple : proposer des actions pour faire connaître les métiers de la recherche du secteur privé et académique et entamer une réflexion sur de nouvelles actions de partenariat et de sponsoring pour soutenir les actions de la Société des Neurosciences.

etienne.audinat@parisdescartes.fr

www.neurosciences.asso.fr

■ ■ ■ ■ REJOIGNEZ LA SOCIÉTÉ DES NEUROSCIENCES !

// Vous êtes chercheur, jeune ou confirmé de tous horizons, passionné par les Neurosciences ?

ADHÉREZ À LA SOCIÉTÉ DES NEUROSCIENCES !

Forte de ses 2500 membres dont 600 jeunes doctorants, solidement implantée au sein des universités et laboratoires français, bien structurée, à la fois unie et représentative de toutes les thématiques des Neurosciences, la Société des Neurosciences défend efficacement les Neurosciences auprès des politiques et des institutions qui financent la recherche.

La Société permet aussi d'aider les plus jeunes, de nous tenir mutuellement informés des progrès de notre discipline, de promouvoir les Neurosciences auprès du grand public.

La Société des Neurosciences représente également les chercheurs français au sein des instances internationales et collabore étroitement avec les autres sociétés européennes pour mettre les Neurosciences au cœur des priorités de la recherche en Europe.

Enfin, elle contribue à créer des liens indispensables entre les différentes thématiques des Neurosciences, avec le monde médical et le monde industriel.

Pour vivre et assurer nos missions avec succès, nous avons besoin de vous !

Parce que le nombre fait aussi la force, adhérez, à la Société des Neurosciences ! //

■ S'EXPRIMER

Parce que votre voix compte et que la Société des Neurosciences représente l'intégralité des champs de la recherche en Neurosciences. Pour défendre en France le financement de la recherche en neurosciences, la Société des Neurosciences collabore étroitement avec la Société Française de Neurologie, les sociétés de Psychiatrie et l'Institut Thématique Multi-Organisme (ITMO) de Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie.

■ PARTICIPER

À travers les nombreuses activités que la Société des Neurosciences organise et soutient : clubs, colloques, journées scientifiques, congrès...

■ COMMUNIQUER

Grâce au site internet de la Société et à son système d'annonces (séminaires, colloques, recherche de collaborateurs, post-docs, étudiants, offres de postes ...), grâce à son réseau dense et ses informations constamment actualisées, la Société permet à chacun de ses membres de bénéficier de contacts privilégiés avec l'ensemble de la communauté.

■ VALORISER

Le site internet de la Société et ses Prix de thèses annuels contribuent à diffuser les recherches et valoriser les thèses des membres de la Société.

■ COLLABORER

La Société facilite l'accueil de jeunes scientifiques étrangers au sein de laboratoires français ainsi que le retour en France des chercheurs français en formation dans d'autres pays.

■ RAYONNER À L'INTERNATIONAL

Membre important de la Federation of European Neurosciences Societies (FENS), interlocuteur direct de l'European Brain Council (EBC) et de l'International Brain Research Organization (IBRO), la Société des Neurosciences assure la représentation et la défense des intérêts de ses membres à l'international.

■ TRANSFÉRER

La Société procure une aide directe pour établir des relations avec le monde des entreprises, de toutes tailles, et favorise le dialogue entre les recherches académiques et industrielles.

■ AIDER LES JEUNES


Grâce à un support informationnel dédié et des actions spécifiques, le Bureau des Jeunes Chercheurs de la Société aide les jeunes chercheurs en Neurosciences à préparer leur avenir.

■ PROMOUVOIR

Les membres de la Société font connaître les neurosciences au grand public, des grandes avancées en matière de recherche fondamentale et médicale, aux enjeux sociétaux de la connaissance en Neurosciences. Et, chaque année et dans la France entière, la Société coordonne la Semaine du Cerveau (www.semaineducerveau.fr).

■ PARTAGER

Les membres de la Société bénéficient d'un accès gratuit à « European Journal of Neurosciences » et d'un tarif préférentiel pour participer aux colloques de la Société des Neurosciences et de la FENS.



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

Affichez-vous dans
la Lettre des Neurosciences
pour communiquer avec
l'ensemble des membres,
faire connaître
vos nouveaux produits
et dernières innovations.

pour toute information, contactez-nous au :

01.55.12.31.20



SCE

partenaire de

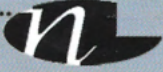
la Société des Neurosciences depuis 2001

Société
des
Neurosciences



En partenariat avec

NWG



11^e COLLOQUE

Lyon Grenoble



LYON, 21-24 MAI 2013



www.neurosciences.asso.fr