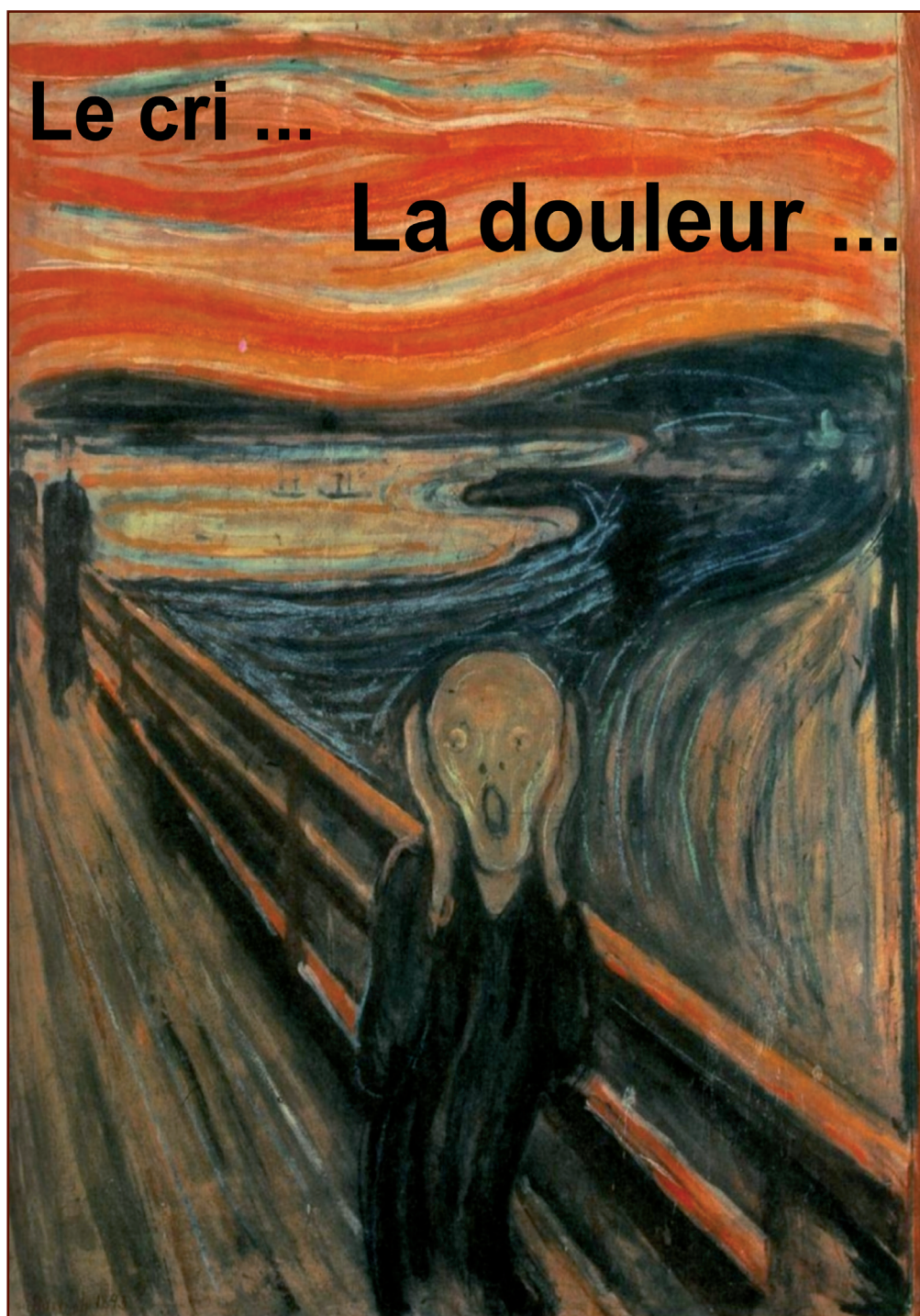


la Lettre

LA LETTRE DES NEUROSCIENCES / AUTOMNE-HIVER 2015

NUMÉRO

49



Le mot du Président 3
Jean-Antoine Girault

Histoire des Neurosciences 4
Histoire de la douleur

Dossier 9
Douleur... Douleurs

Tribune Libre 24
Le neuropsychologue
et son patient...

Nouveautés en neurosciences 27
Auto-anticorps dirigés contre des
protéines de surface neuronale...

Club de la Société 32
Eye-tracking et autisme

Semaine du Cerveau 2015 33

Congrès biennal 34
Montpellier, mai 2015

Lecture Alfred Fessard 35
Antoine Triller

Assemblée Générale 36

Vie de la Société 43

Edito



PAR YVES TILLET

Une grande partie de ce numéro est consacrée à la douleur. Pourtant étudiés depuis longtemps, la compréhension des mécanismes et les traitements de la douleur restent encore d'actualité, et ce dossier fait le point sur les différentes facettes de ces recherches. Les meilleurs spécialistes se sont penchés sur ce sujet, sans oublier la dimension historique avec l'article de M.-T. Cousin et J.-G. Barbara pour l'Histoire des Neurosciences.

L'actualité en neurosciences c'est aussi le développement de nouvelles approches et de nouveaux concepts issus de la confrontation des neurosciences fondamentales et de la clinique, comme le décrivent B. Joubert et J. Honnorat avec l'étude des auto-anticorps trouvés chez les patients atteints de certains syndromes neurologiques. Ils montrent comment l'association de ces disciplines a abouti à une meilleure compréhension du rôle fonctionnel des protéines de surface neuronale dans la transmission synaptique. Une démarche que je vous invite à découvrir sans tarder.

La Tribune Libre de ce numéro aborde également un aspect original de la recherche. Au-delà de la recherche participative, la collaboration très active et au long cours, de certains patients permet l'élaboration de nouveaux concepts. Cette collaboration hors du commun et ses apports aux neurosciences sont remarquablement illustrés ici par F. Eustache à propos de la mémoire.

Bien d'autres rubriques sont à découvrir dans ce n°49 de la Lettre, avec la naissance d'un nouveau club : « Eye tracking et Autisme », et un retour sur le colloque de Montpellier, point d'orgue de l'année écoulée.

Je vous souhaite une bonne lecture, une très belle fin d'année qui, je l'espère, nous aidera à oublier ces semaines difficiles. J'espère que vos projets vous conduiront aux **2^e Journées Thématiques qui se dérouleront à Tours les 24 et 25 mai prochain**. Je serai heureux de vous accueillir nombreux sur les bords de Loire pour parler de plasticité cérébrale. Avec tous les membres du Comité d'organisation, nous vous réserverons le meilleur accueil !

NUMÉRO

49

ISSN 2117-5535

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

Université de Bordeaux · case 67
146, rue Léo-Saignat
33077 Bordeaux Cedex · France
Tél. : +(0)5 57 57 37 40 | Fax : +(0)5 57 57 36 69
info@societe-neurosciences.fr
www.neurosciences.asso.fr

Directeur de la publication-Rédacteur en Chef :

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

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

Concept maquette : Mazarine communication

Comité de rédaction :

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

Ont participé à ce numéro :

M. Barrot, A. Benazzouz, D. Bouhassira, A. Calas, M.-T. Cousin, J. Brisson, M. Desarménien, M.-J. Freund-Mercier, M. Hamon, N. Hernandez J. Honnorat, B. Joubert, F. Lachapelle, F. Lorin, J. Martineau, C. Mulle, R. Salesse, L. Villanueva, I. Yalcin.

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 : « Le cri » (1893) tableau d'Edvard Munch (1863-1944), Musée Munch, Oslo. {{PD-Art}}

le mot du Président



La Société fait peau neuve : un nouveau site Internet, un nouveau format de colloque bisannuel !

C'est pour moi un grand honneur de prendre pour deux ans la fonction de Président de la Société des Neurosciences. C'est aussi une grande responsabilité. Avec les membres du bureau, le Conseil d'administration et le Secrétariat nous ferons tout notre possible pour renforcer l'efficacité de notre Société au service des Neurosciences en France.

Trois objectifs seront au cœur de notre action !

Améliorer notre communication au sein de la Société, avec nos partenaires et le public

Un premier pas très important vient d'être franchi avec la mise en ligne de notre nouveau site web que nous espérons convivial, riche et réactif. Ce nouveau site existe grâce aux efforts de Christophe Mulle et de son équipe auxquels je voudrais exprimer toute notre reconnaissance.

Connectez-vous au site (<http://www.neurosciences.asso.fr/>) et faites-nous part de vos remarques et suggestions. Le site n'est pas encore tout à fait finalisé et il faudra l'enrichir avec de nouvelles rubriques et informations. *Si vous êtes motivés pour y participer activement, n'hésitez pas à nous le faire savoir !*

Faire évoluer notre Colloque bisannuel

Notre colloque change d'allure, il change aussi de nom !

NeuroFrance 2017

BORDEAUX 17•19 MAI

Colloque international



PAR JEAN-ANTOINE GIRAULT

Ce colloque doit être adapté aux évolutions de la discipline et devenir encore plus intéressant et attractif, en particulier pour les jeunes chercheurs et étudiants-chercheurs.

Pour cela, nous proposons d'en modifier et renforcer de multiples aspects et de donner une plus grande place aux jeunes. Notre colloque change d'allure, il change aussi de nom ! Le rendez-vous bisannuel des neurosciences devient **NeuroFrance** ! Tous ensemble, nous ferons de **NeuroFrance 2017** à Bordeaux un grand succès !

Renforcer les services rendus par la Société à ses membres et à notre discipline

Il s'agit notamment d'augmenter la visibilité et la lisibilité des neurosciences en France et de faire entendre la voix des neuroscientifiques. Les neurosciences occupent une place croissante dans les progrès scientifiques et dans les médias. Mais les risques qu'elles soient mal comprises voire détournées, ou insuffisamment soutenues augmentent aussi. Il est donc important que les neuroscientifiques, les médecins, les industriels, mais aussi les malades et leurs familles parlent d'une seule voix auprès des pouvoirs publics, des décideurs et du public. *Pour cela nous participons très activement à la mise en place d'un « Conseil Français du Cerveau », en interaction avec l'European Brain Council.*

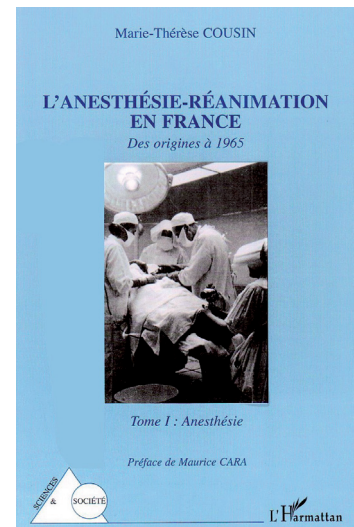
Les progrès des neurosciences sont plus passionnants que jamais et les défis qui sont devant nous sont immenses. Je souhaite que la Société aide les neuroscientifiques en France à y faire face. Pour cela, la Société a besoin de ses membres et *je compte sur tous pour participer activement à ces évolutions !*

Histoire des Neurosciences

Histoire de la douleur*

| PAR MARIE-THÉRÈSE COUSIN ET JEAN-GAEL BARBARA

La compréhension du mécanisme de la douleur échappa à la médecine pendant des siècles. Ce n'est qu'avec l'affinement de l'anatomie et surtout de l'histologie et de l'électrophysiologie qu'on a été en mesure de suivre le cheminement de l'information nociceptive de la périphérie vers les centres.



Les hypothèses au siècle classique : Descartes, Boerhaave et ses suiveurs

Selon le philosophe, René Descartes (1596-1650), un *vent très subtil* – qu'on nomme les *esprits animaux* – circule par les nerfs, du cœur vers le cerveau, et au retour, du cerveau vers les muscles. Étendant cette notion qui intéressait le système moteur au système sensitif, il écrivait : « Si les petits filets qui composent la moelle de ces nerfs sont tirés avec tant de force qu'ils se rompent, [...] le mouvement qu'ils causeront dans le cerveau donnera occasion à l'âme [...] d'avoir le sentiment de douleur (1) ». Ce sentiment de douleur appartient au même système que les autres sensations, mais il a quelque chose de spécifique : « Les sons, les odeurs, les saveurs, la chaleur, la douleur, la faim, la soif et généralement tous les objets tant de nos autres sens externes que de nos appétits internes suscitent aussi quelque mouvement dans nos nerfs qui passe par leur moyen jusques au cerveau (2) ». Pour Descartes, ce sentiment de douleur, cette perception, est différente de la tristesse qui accompagne souvent une douleur et, comme

le souligne l'historienne des sciences Roselyne Rey dans son *Histoire de la douleur*, la question de la relation entre douleur et psychisme est dès ce moment posée.

La théorie de Descartes est reprise par un professeur de médecine de Leyde, Herman Boerhaave (1668-1738), dans ses *Aphorismes de Chirurgie*, que son élève, Gerhard van Swieten (1700-1772), publiera en français, en 1753, agrémentés de commentaires. Lorsqu'une fibre nerveuse née du cerveau, est tellement distendue, ou disposée d'une telle manière, qu'elle fasse craindre sa dissolution, il en résulte une idée de douleur, c'est-à-dire une perception.

Son commentateur Van Swieten pense, sans toutefois l'exprimer nettement, que la communication se fait dans les deux sens, comme le disait Descartes, du centre à la périphérie mais aussi de la périphérie au centre. L'idée de tension du nerf est reprise. La douleur va provoquer, dit van Swieten, « un certain changement mécanique aux houppes nerveuses [...] Le nerf est dans une telle situation qu'il est prêt à se rompre [...] Que le changement qui arrive à un nerf dérange quelque chose dans le cerveau et qu'à l'occasion de ce changement naît l'idée de douleur.

Les petits nerfs sont plus sensibles car ils n'ont pas de gaine ; les gros nerfs n'ont de nerveux qu'une moindre partie de leur volume et leur tiraillement ne parvient pas jusqu'aux fibrilles et ne se fait qu'aux gaines qui les enveloppent. Il faut qu'il y ait continuité entre le nerf et le cerveau. Si le cerveau est détruit ou apoplectique comme dans l'épilepsie ou l'ivresse, il n'y a plus l'idée de douleur. Toute douleur suppose la vie, c'est pourquoi on apaise la douleur en saignant à défaillance.



Figure 1 : Herman Boerhaave (1668-1738) et son élève, Gerhard van Swieten (1700-1772).

* Ce texte est une version remaniée d'un chapitre de l'ouvrage de Marie-Thérèse Cousin, *L'anesthésie-réanimation en France des origines à 1965. Tome 1, Anesthésie*, 2005.

Une douleur excessive arrive à provoquer la rupture du nerf et de même affecte le cerveau : le sujet tombe alors en syncope et ne sent plus rien. Les individus ne sont pas égaux face à la douleur. Chez certains, le cerveau est trop facile à déranger. Enfin la douleur est incommunicable.

Les esprits animaux seront assimilés au fluide électrique par le médecin de Bologne, Luigi Galvani (1737-1798), en 1791 ; un courant électrique au niveau des structures nerveuses sera effectivement détecté et mesuré en 1848 par le physiologiste de Berlin, Émile Du Bois-Reymond (1818-1896). L'électricité est déjà un moyen hasardeux de traitement avec les développements de thérapies électriques qui donne lieu à l'électrothérapie.

La douleur à partir du XIX^e siècle

Les notions concernant la douleur sont retrouvées presque inchangées au XIX^e siècle. Ainsi dans les dictionnaires médicaux, on trouve des définitions dignes de Molière. En 1869, le médecin Georges Dieulafoy (1844-1920) écrit : « la douleur est la perception d'une sensation pénible dont les causes, les degrés sont variables à l'infini [...] » (3) ; « elle est provoquée par des excitations violentes. Elle peut entraîner la syncope et même la mort (4) ». Il n'est pas besoin de définir la douleur. Elle est provoquée par des excitations fortes des nerfs périphériques qui sont désorganisatrices et destructrices.

Le *Larousse médical* de 1929 présente encore la douleur comme « une sensation pénible due à une excitation violente et destructive des terminaisons nerveuses sensibles ou centripètes. Quel que soit son point de départ elle a son siège dans les neurones de l'écorce cérébrale, lesquels d'ailleurs ne sont pas par eux-mêmes sensibles à la douleur ».

Si l'on n'arrive pas à définir la douleur, elle est parée d'une infinité d'adjectifs, sourde, aiguë, cuisante, térébrante, en éclair, pouvant provoquer délire, convulsions etc. On dresse des catalogues suivant les localisations. Cependant, la perception de la douleur est variable selon les circonstances. Le professeur de médecine de Paris, Guillaume Dupuytren (1777-1835), souligne en 1836 la différence de comportement entre les malades soignés dans les hôpitaux et ceux qui sont blessés sur les champs de bataille. Ces derniers affrontent avec courage le bistouri du chirurgien. On reconnaîtra au XX^e siècle que la douleur n'a pas de rapport fixe avec la blessure et l'intensité de la douleur varie avec la situation dans laquelle se trouve le blessé, aussi bien son état physique que son environnement matériel et son entourage. Le retentissement psychique de la douleur, déjà affirmé par Descartes, est quelquefois noté, comme par Dieulafoy qui décrit dans le *Dictionnaire Jaccoud* une dépression consécutive à une forme chronique que nos cliniques de la douleur connaissent bien : « des douleurs, peu inquiétantes au premier abord, mais tenaces dans leur nature, [qui] deviennent la source d'affections morales très redoutables [...] préludes fréquents de la manie et du suicide ».

De l'utilité de la douleur

La douleur a-t-elle une finalité ? Chez les chrétiens, la douleur est la punition infligée à l'homme pour ses péchés, mais c'est aussi une rédemption, que le Christ a choisie pour racheter l'humanité. La souffrance rapproche l'être humain de son créateur et est même gage de salut. C'est aussi la volonté de Dieu qui a dit au sortir du paradis terrestre : tu enfenteras dans la douleur. À partir de Descartes et aux XVIII^e et XIX^e siècles, la finalité de la douleur est moins mystique : « Lorsque les nerfs qui sont dans le pied sont remués fortement et plus qu'à l'ordinaire, leur mouvement, passant par la moelle de l'épine du dos jusqu'au cerveau, fait une impression à l'esprit qui lui fait sentir quelque chose, à savoir de la douleur, comme étant dans le pied, par laquelle l'esprit est averti et excité à faire son possible pour en chasser la cause comme étant dangereuse et très nuisible au pied (5) ». La douleur est la sentinelle de la vie. L'utilité de la douleur résulte du fait que les nerfs sont chargés de garder et de défendre le corps contre ce qui pourrait le détruire. Cette notion sera reprise jusqu'à nos jours : elle est une défense préventive, intelligente à condition qu'elle soit d'une durée suffisante pour la mémoriser et craindre son retour, déclare le professeur de médecine de Paris et physiologiste, Charles

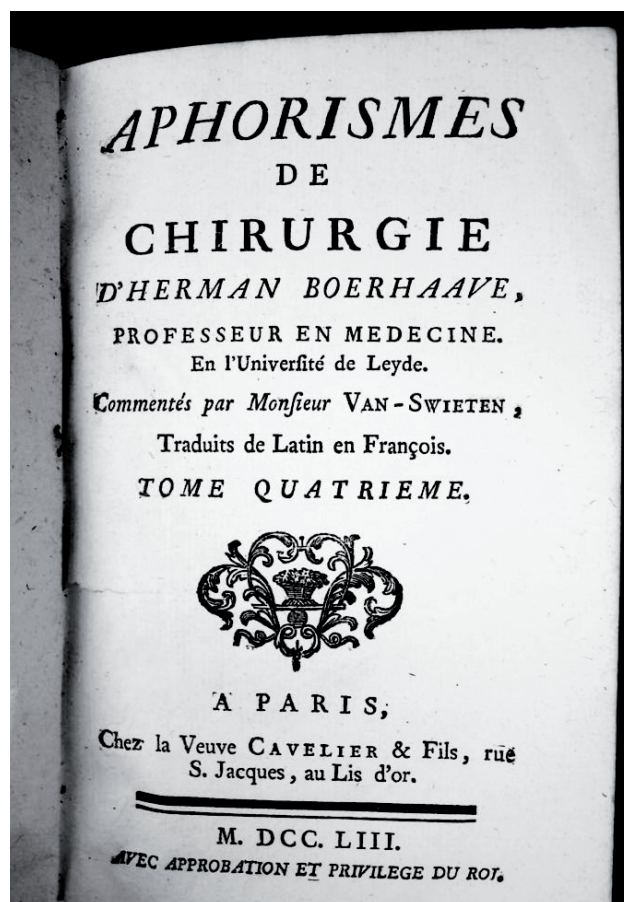


Figure 2 - Les Aphorismes de chirurgie d'Herman Boerhaave, professeur de médecine de Leyde. Commentaires de Gerhard van Swieten. Traduction française, Paris, Cavelier et fils, vers 1753.

Histoire des Neurosciences

Richet (1850-1935). La douleur, dans l'accouchement, est indispensable pour attacher la mère à son enfant.

Selon le médecin de la marine, Jules Roux (1807-1877) : « la participation volontaire de la femme n'est sollicitée que par la douleur, sinon il eût été à craindre que, par volupté, par distraction ou mille autres motifs, la femme ne refusât son concours [...] (6) ».

D'ailleurs, devant la douleur, existe une grande inégalité : ainsi la tradition veut que les nouveau-nés et les nourrissons ne souffrent pas, leur cerveau n'est pas assez développé (on sait aujourd'hui que c'est faux). De la même façon, on pense que les peuples primitifs souffrent moins que nous, peuples civilisés.

Pour certains, la douleur n'a pas qu'une fonction d'alerte. C'est aussi un stimulant qui ranime le patient. Si la douleur est trop faible, par exemple dans les accouchements, il faut la provoquer. Le médecin et chirurgien parisien, Alfred Velpeau (1795-1867), n'a pas cette position extrême ; il connaît très bien les différents moyens de lutter contre elle, il a été un adepte de l'acupuncture chinoise parvenue en Europe dans les années 1820-1830. Velpeau se fera très vite, dès janvier 1847, un défenseur inconditionnel de l'anesthésie chirurgicale. Avant cette ère nouvelle, il déplorait les limites des moyens à sa disposition et surtout leurs inconvénients ; aussi, pour lui, la douleur était-elle inévitable. Le chirurgien devait s'en accommoder et faire vite et bien. On connaît son propos, mille fois cité : « En dernière analyse la différence n'est pas assez grande ; la précaution serait trop embarrassante [...]. Éviter la douleur dans les opérations est une chimère qu'il n'est plus permis de poursuivre aujourd'hui. [...] Les efforts du chirurgien doivent donc se réduire à rendre la douleur des opérations la moins vive possible, sans diminuer la sûreté du résultat principal [...] » (7).

Il se défendra toujours d'un quelconque sadisme. En réponse à la diatribe du physiologiste, professeur au Collège de France, François Magendie (1783-1855), Velpeau s'exclame : « M. Magendie vient de dire que c'est peu de chose que de souffrir et qu'une découverte qui a pour but d'empêcher la douleur est d'un médiocre intérêt [...] M. Magendie nous reproche d'avoir l'âme dure. C'est en effet ce que disent les gens du monde. Ils se trompent. Les chirurgiens sont des hommes comme les autres, ils ont aussi leurs émotions. S'ils ne les laissent pas voir c'est que le sang-froid, l'impassibilité apparente sont une de leurs premières qualités. Et dès lors comment s'étonner que les chirurgiens acceptent avec bonheur une découverte qui, sans aucun danger, produit l'insensibilité ? » ; « Y a-t-il un homme au monde qui puisse trouver de l'agrément à porter le fer sur son semblable, autrement qu'avec la ferme conviction de lui être utile ? » (8).

Malgré la découverte de l'anesthésie, le dogme de la douleur inévitable et même utile continue d'être affirmé par ses contemporains. Dans le très officiel cours d'ouverture de la rentrée d'octobre 1847, le professeur de médecine de Paris, Philibert-Joseph Roux (1780-1854), faisant sans doute allusion aux cautérisations par le fer rouge appliquées non seulement sur des lésions mais aussi en tissu sain pour

drainer les humeurs mauvaises, affirme que la douleur « est presque inséparable de nos opérations. [...] C'est un remède amer. Mais il est des cas où il faut faire souffrir l'homme, et un grand nombre de médications tirent une part de leur vertu de la douleur même qu'elles déterminent ».

La douleur est un excès de sensations qui avertit l'organisme d'une destruction prochaine. Jusqu'au XX^e siècle, on assimile la douleur à un sixième sens à valeur défensive. À cet égard, Dieulafoy sera une exception. Pour lui, la douleur, certes, est un élément précieux de diagnostic, mais il peut manquer, il peut tromper, et en fin de compte on peut s'en passer car il existe d'autres moyens pour reconnaître une maladie. À quoi sert, par exemple, la douleur fantôme ? Charles Richet y avait-il pensé quand il parlait de douleur préventive, intelligente ? Les physiologistes avaient montré que des animaux décérébrés et inconscients gardaient des réflexes de retrait lors de *stimuli* nociceptifs. Si donc les réflexes protecteurs pouvaient jouer sans la sensation consciente de la douleur, pourquoi la douleur ?

Le mécanisme de la douleur. L'excitation initiale

Le chirurgien parisien, Jean-François Malgaigne (1806-1865), qui avait constaté, à certains stades de l'anesthésie, une dissociation entre le tact maintenu et la douleur estompée, espérait que l'éther serait un instrument de connaissance des mécanismes de la douleur (10). La douleur prend naissance à partir de la périphérie. Deux théories s'affrontent ; soit un excès de stimulation de récepteurs sensoriels, soit des terminaisons spécifiques de la douleur. Pour les Allemands, avec le professeur de physiologie à Zürich, Maximilian von Frey (1852-1932), c'est cette hypothèse (1891) qui est retenue. Des *Schmerzpunkte* (points de douleur) se continuent par des trajets, spécifiques également. Pour d'autres physiologistes, dont nombre de Français, Richet, Vulpian, il y a identité des points de tact et des points de douleur, le tact se transformant en douleur dès que la stimulation est supra-maximale. Pour Richet cette excitation provoque une vibration au niveau des centres nerveux. Vulpian ne pense pas qu'il y ait des récepteurs et des rameaux distincts de ceux de la sensibilité, déjà si nombreux. Où s'arrêter alors ? Viendront au XX^e siècle les distinctions entre fibres myélinisées ou non, de gros ou petit calibre, les fibres C, fines et amyéliniques étant les plus spécifiques de la transmission de la douleur, jusqu'à l'étage médullaire, d'où partiront vers les étages supérieurs les différents faisceaux spinaux déjà connus.

Les centres nerveux de la douleur

Le physiologiste, élève de Magendie, François-Achille Longet (1811-1871), se livre vers 1842 à une expérience d'apparence grossière, mais déjà très démonstrative, pour localiser les centres de la douleur. Après avoir enlevé successivement les lobes cérébraux, puis les couches optiques, puis les corps striés, puis le cervelet et les tubercules quadrijumeaux et n'avoir laissé que le bulbe et la protubérance, on continue de provoquer la douleur chez un animal. Il évoque cette expérience dans son mémoire sur l'inhalation d'éther publié en 1847 (11).

Vers 1860, des localisations cérébrales sont déduites de l'aura douloureuse de certaines crises d'épilepsie et confirmées par l'anatomopathologie. Plus tard, on arrivera au thalamus, sans pour autant dénier les implications d'autres régions encéphaliques, sous-corticales, corticales, frontales ou pariétales. L'intégration par le cortex est indispensable dans les espèces évoluées, ce qui fera dire au chirurgien, René Leriche (1879-1955) que « la douleur est toujours un phénomène cérébral ; c'est toujours par les voies médullaires que passent les impressions qui seront dites Douleur dans le cerveau »(12).

Reste le mystère de la traduction de l'excitation en une sensation. Comment se traduit l'excitation en perception ? La notion de récepteurs morphiniques et de transmission synaptique, électrique ou chimique n'arrivera qu'après 1950.

La douleur pathologique

Parmi toutes les douleurs, les névralgies, par leur acuité, interpellent forcément les médecins. On ne trouve pas toujours une irritation de la terminaison nerveuse, et elles peuvent paraître sans cause.

François Magendie montra que la névralgie pouvait provenir de l'irritation du tronc du nerf sensitif. La piqûre d'un nerf sensitif était douloureuse, de même que celle de sa racine postérieure. Il déconseillait les sections de nerfs qui pouvaient s'avérer contreproductives dans l'avenir (ceci résulte de la désafférentation, notion qui sera avancée plus tard, cf infra). Il montrait également que la morphine appliquée sur le tronc et le ganglion de la V^e paire (trijumeau) produisait une analgésie unilatérale. S'inspirant de l'acupuncture chinoise, il reliait une aiguille de platine à un générateur de courant galvanique, et arrivait à soulager les patients. Du moins provisoirement. À ce propos citons une anecdote que Magendie a sans doute ignorée mais dont il aurait certainement su tirer des conclusions. Auguste Bérard (1802-1846), chirurgien de la Pitié, enseignait les conséquences de la piqûre d'un nerf. Elle peut donner lieu, selon lui, longtemps après la réaction douloureuse passagère initiale, à des douleurs paroxystiques tardives et durables. « Nous avons pu observer, écrit-il, un exemple de névralgie occasionnée par la piqûre du nerf frontal. À l'époque où nous étions internes des hôpitaux de Paris, notre chef de service, physiologiste célèbre, désirait connaître le résultat de la galvanisation du nerf ophtalmique. Nous nous empressâmes de nous offrir pour sujet d'expérience. Une aiguille fut enfoncée dans la branche externe du nerf ophtalmique de Willis, à sa sortie du trou sus-orbitaire, et un courant électrique fut dirigé à travers les divisions de ce nerf. Nous ressentîmes à l'instant même des douleurs extrêmement vives dans le front et dans le sommet du crâne. Ces douleurs cessèrent dès que l'aiguille fut retirée ; mais quelques mois après, nous avons senti une première attaque de névralgie frontale dans les divisions du nerf qui avait été piqué. La douleur avait le type intermittent quotidien [...] Depuis cette époque, nous avons éprouvé, toujours dans les divisions du même nerf, à plusieurs années d'intervalle, d'autres attaques dont quelques-unes ont présenté une vio-

lence excessive, une longue durée, et se sont étendues aux deux autres branches du nerf ophtalmique, c'est-à-dire dans les filets du nasal et du lacrymal. (14) ».

Longet, qui fut décidément un grand neurophysiologiste, étudia systématiquement les différentes structures nerveuses périphériques et centrales. Au niveau du système nerveux périphérique, il put constater que les racines postérieures spinales étaient sensibles, ce qui était déjà connu, mais aussi le ganglion du nerf trijumeau, ceux des huitième et dixième paires, tous assimilables à des racines postérieures spinales. Au niveau central, les zones sensibles étaient les faisceaux postérieurs de la moelle, les parties postérieures du bulbe et de la protubérance et les tubercules quadrijumeaux. L'irritation mécanique, chimique ou électrique de ces structures entraînait des douleurs atroces ou vives, dont témoignaient les cris ou l'agitation de l'animal. Mais au-delà, le cerveau et le cervelet étaient totalement insensibles, ce qui n'excluait pas que des maladies pussent y provoquer de la douleur.

Il n'y a donc pas que les nerfs qui soient en cause dans ces douleurs pathologiques : certaines peuvent venir des centres eux-mêmes. Elles seraient liées à l'irritation ou à la maladie de cellules nerveuses qui entretiennent en permanence des réponses de type douloureux, d'où l'idée d'enlever ces zones pathogènes. L'ablation d'un territoire pariétal reconnu comme cause d'une douleur localisée ou diffuse se solda par un échec. À défaut, et dans le but de couper les voies de transmission vers les centres en sectionnant des fibres connectant le cortex frontal à des zones sous-corticales, la lobotomie frontale fut largement pratiquée dans les années cinquante et soixante, au prix de regrettables dégâts collatéraux.

Physiopathologie de la douleur

La douleur a sa physiopathologie ; les anciens chirurgiens en étaient conscients. Dupuytren savait que la douleur peut tuer, de même que la peur de la douleur, et il se reprocha un jour d'avoir négligé un précepte qu'il avait pourtant professé : ne point opérer lorsque le malade est sous l'influence de la peur. Le retentissement circulatoire de la douleur a été démontré par Magendie dans des expériences, accomplies souvent avec son assistant Claude Bernard (1813-1878), et qui vont être développées et explicitées par ce dernier. Bernard montre d'abord qu'il y a dans ces phénomènes



Figure 2 - René Leriche (1879-1955) est un chirurgien qui s'intéresse à la prise en charge de la douleur. Conscient des douleurs endurées par les soldats mutilés de la Grande Guerre, il tente d'instaurer une chirurgie moins traumatisante, mais son œuvre demeure controversée (13).

Histoire des Neurosciences

intervention du nerf parasympathique. Le cœur est un muscle paradoxal, il fonctionne tout seul, et l'excitation d'un nerf (le X) suspend son fonctionnement. On obtient le même effet en excitant un nerf sensitif, donc en provoquant une douleur et les mesures de pression artérielle retrouvent les réactions observées par l'excitation des racines sensibles. La diminution de la pression artérielle prive de sang le cerveau (15). Le physiologiste, Charles-Émile François-Franck (1849-1921) étudiera, lui aussi, le retentissement cardio-circulatoire de la douleur. Dans les Comptes rendus de ses travaux au laboratoire Marey, il examine les effets des excitations des nerfs sensibles sur le cœur, la respiration et la pression artérielle. Il retrouve les données de ses prédécesseurs et constate qu'au cours d'une grande douleur, le cœur initialement se ralentit et peut aller jusqu'à l'arrêt pour s'accélérer secondairement. Ces réactions exigent l'intégralité du nerf vague et disparaissent sous anesthésie profonde au chloroforme (16). Mais il a bien vu qu'à la période de stimulation initiale la réactivité des nerfs est exacerbée et est la cause des arrêts cardiaques en diastole.

La réaction hypertensive observée par Claude Bernard est retrouvée par les physiologistes au vingtième siècle mais pas dans toutes les circonstances. En 1957, les physiologistes Y. Laporte et P. Montastruc, intégrant dans leurs travaux les notions nouvellement acquises sur les voies de la douleur, ont affiné la compréhension de ces répercussions cardiovasculaires. Ils découvrent que les fibres non myélinisées C – spécifiques de la transmission de la douleur – déterminent une réponse hypertensive alors que des fibres myélinisées fines A, parfois recrutées dans des stimulations nociceptives, entraînent au contraire une chute de tension. Cette réponse dépressive est liée à l'inhibition du sympathique (17). Cette même dépression sympathique est déclenchée par les douleurs viscérales et avait été observée cliniquement. Une synthèse de ces réactions végétatives à la douleur, sous anesthésie, fut l'objet d'un rapport très documenté au Congrès européen d'anesthésie en 1978.

On comprendra aussi que la douleur peut être moralement nocive pour l'individu : dans les formes aiguës, elle peut l'empêcher de se mouvoir, d'agir, d'exercer une quelconque activité, le conduire au suicide, comme l'avait déjà écrit Dieulafoy dans les formes chroniques elle le détruit à petit feu, provoque des dépressions. Une fois reconnue sa cause, il faut donc tout faire pour la dissiper. Ce sera même pour le médecin une obligation inscrite dans la loi en 2002 (18).

marie-therese@orange.fr

jean-gael.barbara@upmc.fr

BIBLIOGRAPHIE

Marie-Thérèse Cousin, L'anesthésie-réanimation en France des origines à 1965. Tome 1, Anesthésie, 2005.

Roselyne Rey. Histoire de la douleur. Paris, La Découverte, 1993. Traduction anglaise, History of pain, par E. W. Wallace, J.A. Cudden, S.W. Cudden, avec la collaboration de la Société française de la douleur, Harvard, Harvard University Press, 1998. Voir la notice biographique de Roselyne Rey, Roselyne Rey (1951-1995), par Danielle Gourevitch, Anne Fagot-Largeault, Anne-Marie Chouillet, Revue d'histoire des sciences, 1995, 48, 351-364 ; http://www.persee.fr/doc/rhs_0151-4105_1995_num_48_3_1236.

RÉFÉRENCES

- (1) R. Descartes. Traité de l'homme. Paris, Bibliothèque La Pléiade, NRF Gallimard, 1953-2004, p. 825.
- (2) R. Descartes. Les passions de l'âme, article 13.
- (3) G. Dieulafoy. Article Douleur in Nouveau Dictionnaire de Médecine et de Chirurgie pratiques. Paris, 1869.
- (4) C. Richet. Dictionnaire de Physiologie. Paris, Félix Alcan, 1902.
- (5) R. Descartes. Traité de l'homme, op. cit.
- (6) J. Roux. « De l'anesthésie dans l'accouchement ». Gaz Méd Paris, 1847, 3, 782-784.
- (7) A. Velpeau. *Éléments de Médecine opératoire*. Paris, Baillière, 1839, p. 32.
- (8) A. Velpeau. *Discussion sur l'éther*. Gaz Hop Civ Milit, 1847, 9, 59 ; Velpeau A. *De l'éthérisation*. CR Acad Sci, 1850, 30, 279.
- (9) P.J. Roux. *De la douleur au point de vue chirurgical*. Gaz Hop Civ Milit, 1847, 9, 556-557.
- (10) J.F. Malgaigne. Discussion sur l'éthérisation. Bull Acad Med, 1847, 12, 285.
- (11) F.A. Longet. *Expérience relative aux effets de l'inhalation de l'éther sulfurique sur le système nerveux*. Paris, 1847, p. 51.
- (12) R. Leriche. *La chirurgie de la douleur*. Paris, Masson, 1937, p. 41.
- (13) Roselyne Rey, René Leriche (1879-1955) : une œuvre controversée, Cahiers pour l'histoire de la recherche. Les sciences biologiques et médicales en France, 1920-1950, CNRS Éditions, 1994.
- (14) A. Bérard. *Note sur les accidents qui suivent la piqûre des nerfs*. J Conn Med Chir, 1846, 89, 29-30.
- (15) C. Bernard. *La science expérimentale*. Paris, Baillière, 1878, p 345 et suiv.
- (16) C.A. François-Franck. *Recherche sur le mécanisme des accidents cardiaques causés par des impressions douloureuses*. Gaz Hebd Med Chir, 1876, S2, 49, 13.
- (17) Y. Laporte, P. Montastruc. *Rôle des différents types de fibres afférentes dans les réflexes circulatoires généraux d'origine cutanée*. J Physiol Paris, 1957, 49, 1039.
- (18) Loi Kouchner 2002. Cette obligation peut même s'étendre à l'entourage. Une famille est ainsi traduite en juin 2003 en justice pour négligence face à la douleur d'un des siens. Témoignage de l'auteur de ces lignes (M.-Th.C.) qui a comparu comme témoin de la défense.

Nouvelles du Club d'Histoire des Neurosciences : Colloque, 3 et 4 décembre 2015

De l'histoire des neurosciences à la neuropsychiatrie du futur: dans le cadre d'une collaboration entre le comité d'histoire de la FENS et l'ICM, amphithéâtre de l'ICM, Paris. Organisation, ICM, FENS, Laboratoire Sphere, Club d'histoire des neurosciences : Y. Agid, J.-G. Barbara, L. Bossi, C. Chérici, J.-C. Dupont. Inscription gratuite mais obligatoire auprès de Nicole Fourn: nicole.fourn@icm-institute.org

sous la direction de
Alain Berthoz
Claude Debru

ANTICIPATION ET PRÉDICTION
DU GESTE AU VOYAGE MENTAL

Éditions Odile Jacob, 2015

sous la direction de
Alain Berthoz
Claude Debru

*Anticipation
et Prédiction*

Du geste au voyage mental

Odile
Jacob

Jean-Pierre Ternaux
et François Clarac

DU NEURONE AUX NEUROSCIENCES
COGNITIVES

« Fondements, histoire et enjeux des
recherches sur le cerveau »

Éditions Maison des Sciences
de l'Homme, 2015

DU NEURONE AUX
NEUROSCIENCES COGNITIVES
Fondements, histoire et enjeux
des recherches sur le cerveau



Jean-Pierre Ternaux et François Clarac



Éditions
Maison des
Sciences de
l'Homme

Douleur... Douleurs

| COORDONNÉ PAR ANNABELLE RÉAUX-LE GOAZIGO ET STÉPHANE GAILLARD

Le précédent Dossier de La Lettre (n° 48) était consacré à l'hypnose et abordait, bien évidemment, la notion de sédation et plus superficiellement celle de douleur. Dans ce numéro 49, nous avons voulu approfondir cette notion de douleur dont la chronologie nous est proposée dans la rubrique « Histoire des Neurosciences ».



L'International Association for the Study of Pain (IASP) définit la douleur comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion ». Une douleur peut être aiguë ou chronique. Dans sa forme chronique, elle est plus qu'un symptôme, elle est une véritable maladie.

L'expression, le ressenti de la douleur recouvre des aspects très différents : la douleur peut être physique, elle peut être psychologique voir imaginaire. Dans certaines civilisations, elle fait partie des rites initiatiques, en médecine elle peut aussi être un signal d'alarme visant à protéger l'organisme. Les causes en sont multiples mais les origines ne sont pas toujours connues.

Longtemps considérée comme une fatalité, cette « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable » fait aujourd'hui l'objet d'une extrême attention de la part des personnels soignants. L'Organisation Mondiale de la Santé parraine depuis 2004 une journée mondiale contre la douleur (le 12 octobre) qui vise à alerter l'opinion internationale sur la nécessité d'atténuer la douleur par des soins plus adaptés. La législation française n'est pas en reste sur ce concept puisque la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (dite Loi Kouchner) précise, dans son article L. 1110-5 : « *Toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte et traitée* ».

La douleur chronique est donc un véritable enjeu de santé publique. En France, la perception d'une douleur est à l'origine de près de deux tiers des consultations de médecine et la douleur chronique pourrait concerner près du quart de la population. En plus de la souffrance physique qu'elles génèrent, ces douleurs altèrent la qualité de vie au quotidien et ont un coût sociétal important.

La compréhension du fonctionnement cérébral, avec notamment les apports de l'imagerie, a permis de mieux cerner les différentes facettes de l'expression et du ressenti de la douleur. Ces connaissances couplées aux récents dévelop-

pements de la recherche clinique viennent compléter l'arsenal pharmacologique pour traiter de façon plus efficace les différents types de douleur.

Dans ce dossier nous avons essayé de faire le point sur l'état actuel des connaissances et de la recherche sur ce sujet, notamment sur la mise en œuvre des résultats de la recherche fondamentale pour le traitement de la douleur, ou plutôt des douleurs tant cette notion revêt des aspects différents. Le choix des modèles animaux est important et l'expérimentation dans ce domaine fait l'objet de nombreuses questions et réflexions éthiques tant la douleur peut être liée à l'activité même d'expérimenter sur l'animal. Pour nous éclairer sur ce sujet, nous avons pris l'avis des spécialistes pour décrire les nombreux modèles d'étude qui essaient d'approcher au mieux les différents types de douleurs décrits en cliniques, dans un souci constant du respect de l'animal et des règles éthiques. La transposition des résultats de cette recherche fondamentale à la compréhension et au traitement de la douleur chez l'homme se complique avec le niveau de complexité du cerveau des primates et le poids que prennent les fonctions corticales sur le ressenti de la douleur. À ce niveau, les sciences humaines apportent aussi leur contribution à la compréhension de la douleur et de l'effet placebo.

Enfin, ce Dossier est l'occasion de revenir sur les apports très importants des chercheurs français à ce domaine, et en particulier ceux de Jean-Marie Besson qui a réuni les meilleurs spécialistes au sein de la fameuse unité 161 de l'Inserm. À partir de cette unité, se sont développées de nombreuses équipes dont certains membres ont généreusement contribué à ce Dossier, c'est ici l'occasion de les remercier.

Ce point ne serait pas complet sans le remarquable article de M.-T. Cousin et J-G Barbara sur l'histoire de la douleur. Il apporte un éclairage important sur ce thème et vient agréablement compléter ce dossier. À lire absolument !

Nous espérons que vous aurez autant de plaisir à lire ce dossier que nous en avons eu à le préparer, nous vous souhaitons une lecture indolore, sans le moindre mal de tête !



// JEAN-MARIE BESSON, CO-FONDATEUR ET PREMIER PRÉSIDENT DE LA SOCIÉTÉ DES NEUROSCIENCES

| PAR MICHEL HAMON, DIDIER BOUHASSIRA, LUIS VILLANUEVA

Presqu'une année s'est écoulée depuis que J.-M. Besson nous a quittés, et le souvenir et l'émotion sont toujours aussi forts. Il a tellement donné à toutes et tous qui ont eu le bonheur de le croiser dans leurs parcours professionnel et personnel qu'il restera à jamais l'une des personnalités les plus marquantes de notre discipline. Et pas seulement parce qu'il a été le co-fondateur et le premier Président de notre Société des Neurosciences. Jean-Marie, c'est d'abord bien sûr une œuvre scientifique de tout premier ordre. Il fait partie des rares chercheurs dont les travaux ont été déterminants dans les évolutions, voire les révolutions, conceptuelles qui ont modifié en profondeur notre connaissance. J.-M. Besson a été un leader international pendant plus d'un quart de siècle (1970-2000) dans le domaine de la physiologie et de la pharmacologie de la douleur, avec des contributions qui ont eu un impact direct sur la prise en charge des patients. On lui doit en particulier la découverte de l'action inhibitrice directe de la morphine au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière, qui a conduit au développement de l'administration intrathécale de morphiniques, encore très largement utilisée de nos jours pour soulager les patients souffrant de douleurs réfractaires. Jean-Marie a également été l'un des pionniers dans l'étude des systèmes de modulation de la douleur, qu'il a initiée dès le début des années 1970. Il a notamment contribué à la mise en évidence de l'action analgésique puissante de la stimulation de certaines régions du tronc cérébral, comme le noyau raphé magnus et la substance grise périaqueducule. Cette découverte constitue de fait la véritable base scientifique à l'utilisation des techniques de neuromodulation qui ont connu un développement considérable au cours des vingt dernières années.

La reconnaissance internationale pour ses contributions pionnières en recherche « translationnelle » s'est traduite par de nombreux prix prestigieux (Bristol-Myers-Squibb, JJ Bonica Award, Frederick William Kerr Award, entre autres).

Jean-Marie, c'est aussi une École, avec la fameuse « U161 » de l'INSERM qu'il a créée et dirigée avec brio pendant presque trente ans (jusqu'en 2003) et où ont été formés la plupart des leaders actuels de notre pays en matière de recherche sur la douleur et ses traitements, et où sont passées toutes les pointures internationales du domaine. Il faut dire que la visite au bâtiment du « 2, rue d'Alésia » y était non seulement l'occasion d'être au fait des dernières avancées et d'engager des discussions toujours très enrichissantes, mais aussi d'y trouver une ambiance chaleureuse, empathique, familiale. C'était d'ailleurs cette même atmosphère que Jean-Marie générerait tout naturellement dans les nombreux congrès nationaux et internationaux auxquels il nous invitait si généreusement. Nous n'en citerons que deux dont ceux qui en étaient se souviennent sûrement : Beaune (en 1987, les Hospices !) et Berlin (en 1989, au moment même de la chute du mur), avec la « Science » au plus haut niveau, et des moments de détente en soirée vraiment uniques !

Jean-Marie, c'est aussi l'engagement généreux, sincère, chaleureux, non seulement pour soutenir notre discipline et tous ses acteurs, les jeunes tout particulièrement, à l'INSERM (où il a présidé la commission des neurosciences, a été membre du CODIS, etc.) et dans beaucoup d'instances scientifiques nationales et internationales, mais aussi pour promouvoir une meilleure prise en charge sociétale de la douleur aux côtés de politiques comme le sénateur Lucien Neuwirth, et à chaque fois qu'il avait l'opportunité d'intervenir dans les médias.

Malgré tous ses succès, et sa position nationale et internationale au tout premier plan (il a présidé l'*International Association for the Study of Pain* qui regroupe plusieurs milliers de chercheurs et cliniciens partout dans le monde), Jean-Marie n'a jamais mis de distance hiérarchique avec un interlocuteur, quel qu'il soit. Dès la première rencontre, son humanité confiante mettait à l'aise, et donnait l'espoir qu'il veuille bien devenir un ami. Nous sommes nombreux à avoir eu ce bonheur et ce privilège, et particulièrement heureux aujourd'hui de l'hommage qui lui est rendu dans ce numéro de la *Lettre des Neurosciences*. //

michel.hamon@upmc.fr
didier.bouhassira@apr.aphp.fr
luis.villanueva@inserm.fr

SYSTÈMES DE MODULATION ENDOGÈNE DE LA DOULEUR : IMPACT TRANSLATIONNEL DES RECHERCHES EFFECTUÉES PAR JEAN-MARIE BESSON ET SES COLLABORATEURS

LUIS VILLANUEVA, (INSERM, Université Paris Descartes, UMR 894, Équipe « Douleurs, stress et neuroinflammation », Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Paris).

J.-M. Besson a participé directement à des révolutions conceptuelles ayant modifié en profondeur notre compréhension des mécanismes de la douleur. Les travaux de son laboratoire sur les systèmes de régulation centrale de la douleur ont rendu obsolète le vieux débat entre les écoles dites « spécifistes » et « non-spécifistes ». Les premières défendaient l'existence de nocicepteurs périphériques et de circuits ascendants labellisés, activés seulement par des *stimuli* nociceptifs, lesquels provoqueraient de manière inéluctable la sensation douloureuse. Pour les autres, la perception de la douleur dépendait non seulement de la stimulation nociceptive mais également de la mise en jeu de puissants mécanismes de régulation centrale. Le laboratoire de J.-M. Besson a montré que ces mécanismes étaient activés notamment par des *stimuli* douloureux. Ces phénomènes, dénommés « contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive » (CIDN), ont été d'abord découverts chez le rat (1) puis mis en évidence chez l'homme (2). L'impact translationnel de cette découverte est illustré par les centaines de publications qui ont suivi nos recherches sur les CIDN dans son laboratoire, dont les articles originaux font partie des 25 publications les plus citées dans l'histoire du journal Pain, une référence dans notre domaine. Les CIDN participent au masquage d'une douleur provoquée par un *stimulus* intense appliqué sur une autre partie du corps. Ces mécanismes sont à la base de traitements antalgiques traditionnels telles certaines formes d'acupuncture ou de stimulation électrique transcutanée de type électro-acupuncture. La découverte des CIDN a suscité de nombreuses recherches cliniques et fondamentales sur l'impact que pourraient avoir des altérations de ces contrôles dans diverses pathologies douloureuses. Aujourd'hui, l'exploration fonctionnelle de l'efficacité des CIDN fait partie de l'examen clinique des patients douloureux chroniques (3).

L'étude des contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive (CIDN)

Au cours des recherches sur les CIDN, le laboratoire de J.M. Besson a mis en évidence l'existence d'un centre bulbaire d'intégration de la douleur : le Subnucleus Reticularis Dorsalis (SRD), ce qui a constitué le point de départ pour des recherches sur l'architecture fonctionnelle des circuits nociceptifs (Figure 1). Le SRD est un maillon essentiel des systèmes de modulation descendante de l'information nociceptive au niveau spinal. Des lésions du SRD et de la partie

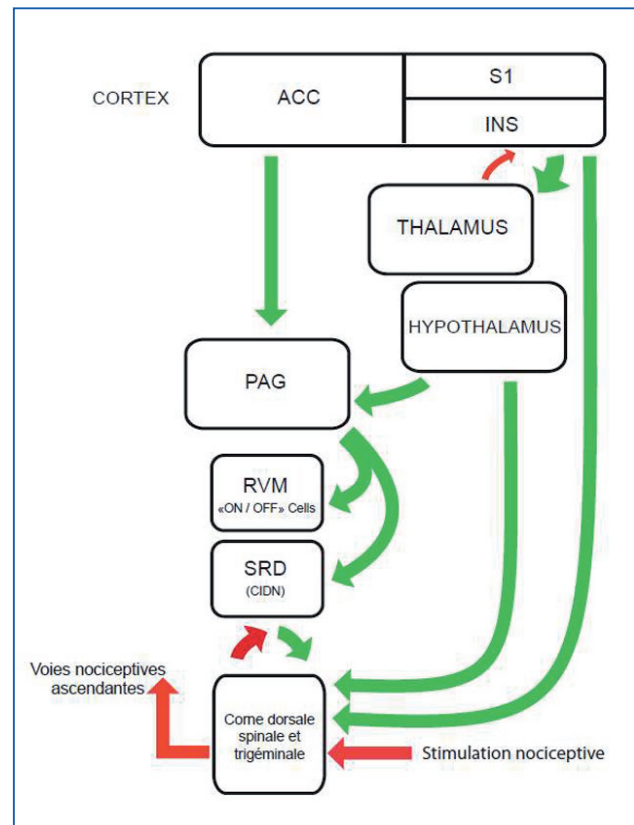


Figure 1 - Systèmes de modulation endogène de la douleur

Un stimulus nociceptif active à la fois des mécanismes d'activation de type « bottom-up » (flèches rouges) et « top-down » (flèches vertes) de régulation segmentaire, bulbo-spinale et hypothalamique par lesquels la transmission nociceptive spinale peut être atténuée ou amplifiée. Les aires corticales constituent la source principale de modulation descendante car pratiquement l'ensemble des relais nociceptifs du système nerveux central est sous l'influence de contrôles corticofuges. Ces réseaux nociceptifs peuvent basculer d'un mode d'activité physiologique lié au système d'alarme vers un dysfonctionnement permettant « d'installer » un état d'activité pathologique propre à l'expérience de la douleur chronique. Abréviations : ACC : cortex cingulaire antérieur ; wS1 : cortex somatosensoriel primaire ; INS : cortex insulaire ; PAG : substance grise périaqueducule ; RVM : bulbe rostral ventro-médian ; SRD : subnucleus reticularis dorsalis ; CIDN : contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive. Schéma modifié à partir de réf (2).

caudale du tronc cérébral réduisent les CIDN aussi bien chez l'animal que chez l'homme (4). Par ailleurs, le SRD projette massivement vers la partie latérale du thalamus ventromédian, une région qui véhicule les influx nociceptifs issus de l'ensemble de la surface corporelle vers les couches superficielles du cortex préfrontal et frontal dorsolatéral. Ce réseau permettrait aux influx nociceptifs de modifier l'excitabilité corticale de manière très globale, en accédant à des régions étendues du néocortex pour déclencher des réactions d'éveil, et promouvoir l'attention et/ou la coordination des réponses motrices. Ces données ont remis à jour et précisé le rôle fondamental de la formation réticulée bulbaire dans la régulation des rythmes corticaux exerçant une influence facilitatrice sur l'attention et la préparation de mouvements programmés lors d'une stimulation nociceptive. Il est désormais bien établi que la modulation de la perception douloureuse par des suggestions hypnotiques, l'effet

placebo ou des phénomènes attentionnels s'accompagne de modifications de l'activité des régions étendues du cortex cérébral. Néanmoins, les mécanismes par lesquels le cortex cérébral serait en mesure de modifier l'activité des relais nociceptifs situés en amont sont encore peu connus. L'étude de l'architecture fonctionnelle des systèmes corticofuges a montré l'existence de relations de réciprocité très étroites entre les projections du thalamus ventrobasal (VPL, un relais majeur du système spino-thalamique) sur le cortex somatosensoriel primaire (S1) et les projections en retour, du S1 sur les neurones du VPL. L'activité de cette boucle de rétroaction VPL/S1/VPL est largement dépendante des régulations cortico-thalamiques, car il y a environ 10 fois plus de fibres qui projettent en retour, du cortex S1 au VPL, que celles innervant le S1 en provenance du VPL. Les enregistrements électrophysiologiques multi-sites dans la boucle VPL-S1 ont montré que la discrimination des modalités sensorielles (nociceptives ou tactiles) au sein du S1 s'exerce par le biais des boucles thalamo-cortico-thalamiques (5). L'activation glutamatergique des contrôles corticofuges facilite les réponses nociceptives et modifie de manière biphasique les réponses tactiles du VPL. Au contraire, la dépression du contrôle cortical issu de S1 par un agoniste GABA_A déprime les réponses nociceptives thalamiques tout en facilitant de manière concomitante les réponses tactiles. La désinhibition du retour cortical sur les neurones du VPL, par des antagonistes GABA_A, facilite les réponses nociceptives sans modifier significativement les réponses tactiles. À l'instar d'autres systèmes sensoriels, le cortex S1 est un site privilégié d'interactions entre systèmes « bottom-up » et « top-down » qui contribuent à réguler et à discriminer des sous-modalités tactiles et douloureuses (5).

Implication de la plasticité cérébrale

Ainsi, les phénomènes de plasticité centrale impliqués dans la physiopathologie des douleurs chroniques pourraient dépendre, pour une grande part, de modifications des régulations corticofuges sur les relais thalamiques et pré-thalamiques. De fait, l'analyse de l'architecture fonctionnelle de ces réseaux a beaucoup contribué à souligner l'importance de la plasticité corticale dans des modèles physiopathologiques, notamment ceux développés pour l'étude des céphalées. Jusqu'à récemment, les études précliniques sur ces douleurs étaient surtout focalisées sur l'activité des nocicepteurs méningés et des neurones du noyau caudal du trijumeau (Sp5C), le premier relais central situé dans la région cervico-bulbaire. Les neurones du Sp5C transmettent les messages nociceptifs issus des méninges aux structures cérébrales impliquées dans la perception de la douleur des céphalées, comme le thalamus et le cortex (6). Selon l'hypothèse communément admise, le déclenchement des migraines serait sous-tendu par l'activation des nocicepteurs localisés autour de vaisseaux sanguins intracrâniens et méningés. L'inflammation neurogène ainsi induite provoquerait une sensibilisation des nocicepteurs méningés à la stimulation mécanique, expliquant ainsi le caractère pulsatile des migraines et leur aggravation lors d'efforts physiques. Par ailleurs, l'aura migraineuse qui précède la

céphalée ainsi que le déficit d'habituation aux *stimuli* multisensoriels chez les migraineux suggèrent l'implication du cortex cérébral dans la pathogenèse migraineuse. De fait, la dépression corticale envahissante (CSD) semble jouer un rôle clé dans l'aura visuelle qui précède la céphalée et dans la sensibilisation des nocicepteurs méningés lors des migraines. Chez l'animal, la CSD peut être déclenchée par une stimulation locale intense du cortex cérébral. Elle est caractérisée par une vague de dépolarisation neuronale et gliale qui se propage à la vitesse de 2-6 mm par minute sur toute la surface du cortex. Cette dépolarisation est suivie d'une phase de dépression de l'activité neuronale qui peut durer plusieurs minutes. Finalement, la vague gliale et neuronale provoquée par la CSD augmente l'excitabilité des nocicepteurs méningés probablement par un mécanisme d'inflammation neurogène induit par la libération, par voie antidromique (réflexe d'axone) au niveau méningé, des neuropeptides algogènes (substance P, CGRP) présents dans le ganglion trigéminal.

En effet, il existe une innervation corticale directe du Sp5C, strictement latéralisée et issue des cortex S1 et insulaire (INS). Le cortex S1 innerve les couches profondes tandis que l'INS innerve seulement les couches superficielles du Sp5C. Ces deux couches contiennent l'ensemble des neurones du Sp5C qui véhiculent les messages nociceptifs méningés. L'induction de la CSD dans le cortex S1 provoque l'inhibition à la fois des réponses tactiles cutanées et nociceptives méningées des neurones du Sp5C. En revanche, une facilitation sélective des réponses nociceptives méningées se produit lors de l'induction de la CSD au niveau du cortex insulaire. Enfin, la CSD déclenchée au niveau du cortex visuel primaire provoque un changement biphasique des réponses des neurones du Sp5C évoquées par les nocicepteurs méningés, en liaison avec la propagation progressive de la CSD du cortex visuel au cortex S1 puis insulaire. Ainsi, ces données renforcent l'hypothèse selon laquelle la CSD modulerait de manière spécifique, et par des voies cortico-trigéminales directes, les mécanismes de régulation centrale à l'origine du déclenchement de la céphalée migraineuse (7). Des enregistrements électrophysiologiques *in vivo* couplés à l'imagerie cérébrale fonctionnelle à ultrasons ont d'ailleurs permis récemment de mettre en évidence plusieurs mécanismes de plasticité dysfonctionnelle nociceptive thalamo-corticale spécifiquement liés à la CSD. La spécificité topographique des douleurs et le réglage fin de leur intensité pendant les crises migraineuses seraient donc liés à des changements d'activité de zones précises du cortex.

L'implication des réseaux neuronaux hypothalamiques

La transmission des messages à l'origine de la sensation douloureuse est également modulée par des réseaux neuronaux hypothalamiques qui agissent sous l'influence des rythmes biologiques et de facteurs émotionnels. La perturbation de ces systèmes de régulation contribue à la physiopathologie de nombreux syndromes douloureux chroniques associés à l'anxiété, au stress et à la dépression. Ces dérèglements

participent notamment à la physiopathologie de certaines douleurs dites « dysfonctionnelles » (qui se produisent en l'absence de lésion organique apparente), comme celles des céphalées chroniques quotidiennes. Un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire du stress contribue très probablement à l'hypersensibilité nociceptive observée dans les douleurs associées aux céphalées primaires, migraines et algies vasculaires de la face. En effet, la région parvocellulaire du noyau paraventriculaire hypothalamique (PVN), contrôle directement le tonus parasympathique des vaisseaux sanguins céphaliques et l'activité des neurones du Sp5C par des influences excitatrices. Ainsi, chez le rat naïf sain, la microinjection de muscimol dans le PVN inhibe les neurones du Sp5C, et cet effet est fortement atténué suite à un stress aigu (8). Par homologie chez l'homme, le déclenchement des céphalées pourrait être lié à un état d'hyperexcitabilité des neurones du Sp5C, attribuable à une perte d'inhibition GABAergique sur les neurones du PVN, déclenchée par une sous-régulation induite par le stress, du co-transporteur potassium-chlorure KCC2, un élément essentiel sous-tendant la puissance inhibitrice des agonistes GABAA (9).

... «mieux cibler les outils thérapeutiques visant à prévenir l'émergence des dysfonctionnements centraux à l'origine de douleurs chroniques. »

En d'autres termes, la désinhibition des neurones du Sp5C suite à la perte du frein GABAergique au niveau hypothalamique constituerait un mécanisme dysfonctionnel majeur par lequel les céphalées primaires et probablement d'autres douleurs dysfonctionnelles seraient générées en l'absence de lésions organiques. L'étude des réseaux de régulation des mécanismes de comorbidité douleurs/stress devrait permettre de mieux cibler les outils thérapeutiques visant à prévenir l'émergence des dysfonctionnements centraux à l'origine de douleurs chroniques.

L'existence de voies de transduction spécifiques des *stimuli* nociceptifs montre le haut niveau de spécialisation des nocicepteurs périphériques, qui représentent le premier maillon du système d'alarme de l'organisme. Cependant, l'étude de l'architecture fonctionnelle des réseaux impliqués dans la régulation centrale par J.-M. Besson et ses collaborateurs montre comment certains états de douleur chronique peuvent ne pas mettre en jeu des nocicepteurs, mais plutôt les systèmes centraux de modulation endogène de la douleur et ces comorbidités. Ces systèmes étant sous l'influence de nombreux facteurs environnementaux, leurs dysfonctionnements pourraient rendre compte de la grande variabilité des douleurs chroniques ressenties par des patients présentant des lésions équivalentes, voire même de la genèse de certaines douleurs dites « dysfonctionnelles », comme celles associées à la fibromyalgie, au syndrome de l'intestin irritable ou encore aux céphalées chroniques quotidiennes.

luis.villanueva@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Le Bars, D., Dickenson, A.H. & Besson, J.M. (1979). Pain, 6, 283-304.
- (2) Bourgeois, L., Arreto, C.D., Robert, C. & Villanueva, L. (2014). Brain network dysfunctions as substrates of pain disorders: translational impact of animal studies. Pain 2014: Refresher Courses, IASP Press, 419-30.
- (3) Yarnitsky, D. (2015). Pain, 156, Suppl 1, 24-31.
- (4) Villanueva, L., Bouhassira, D. & Le Bars, D. (1996). Pain, 67, 231-40
- (5) Monconduit, L., Lopez-Avila, A, Molat, J.L., Chalus M. & Villanueva L. (2006). Journal of Neuroscience, 26, 8441-50.
- (6) Villanueva, L. & Nosedá, R. (2013) Trigeminal mechanisms of nociception. Textbook of Pain, Elsevier, 793-802.
- (7) Nosedá, R., Constandil, L., Bourgeois, L., Chalus, M. & Villanueva, L. (2010). Journal of Neuroscience, 30,14420-9.
- (8) Robert, C., Bourgeois, L., Arreto, C.D., Condes Lara M., Nosedá, R., Jay, T. & Villanueva L. (2013). Journal of Neuroscience, 33, 8827-40.
- (9) Bains, J.S., Wamsteeker Cusulin J.I. & Inoue W. (2015). Nature Reviews Neuroscience, 16, 377-88.

PETIT LEXIQUE : LES MOTS DES MAUX...

Aie ! : Interjection, exclamation de douleur, s'emploie généralement seul, lorsqu'on éprouve une douleur inattendue.

Algie : (du latin « algos », douleur), terme qualifiant une douleur quels qu'en soient la cause, le siège et les caractères.

Algogène : se dit de substances chimiques capables de produire une douleur.

Allodynie : douleur due à un *stimulus* qui ne provoque pas de douleur habituellement.

Douleur : expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion.

Douleur chronique : douleur quotidienne persistant depuis plus de trois mois chez l'homme.

Douleur neuropathique : douleur causée par une lésion ou une maladie du système nerveux somato-sensoriel.

Hyperalgésie : réponse douloureuse exagérée à un *stimulus* normalement douloureux.

Nociception : fonction sensorielle qui permet de détecter les *stimuli* qui portent atteinte (ou potentiellement atteinte) à l'intégrité de l'organisme.

Nocifensif : caractérise un comportement de défense en réponse à un *stimulus* nociceptif.

Placebo : tout procédé thérapeutique donné intentionnellement pour avoir un effet sur un patient mais qui est objectivement, sans activité spécifique pour la condition traitée.

Seuil douloureux : expérience douloureuse la plus faible qu'un sujet puisse identifier comme telle.

AVENIR DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CHRONIQUE

DIDIER BOUHASSIRA (Inserm U987, Centre d'évaluation et de traitement de la douleur Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt)

La douleur chronique, définie comme une douleur quotidienne persistant depuis plus de trois mois, concerne plus d'un Français sur trois (1). Malgré des progrès indéniables concernant tant son diagnostic que son évaluation, la prise en charge de la douleur chronique constitue toujours un défi majeur dans la mesure où moins de 50 % des patients sont soulagés de façon satisfaisante avec les différents traitements disponibles aujourd'hui.

Les principales approches envisagées pour relever ce défi s'appuient sur la mise au point de nouveaux traitements médicamenteux ou non médicamenteux, ainsi que sur une meilleure définition des indications thérapeutiques prenant en compte l'hétérogénéité des syndromes douloureux pour proposer à chaque patient une prise en charge véritablement individualisée.

Quels nouveaux médicaments pour les douleurs chroniques ?

Des traitements émergents ont fait la preuve de leur efficacité et certains d'entre eux sont d'ores et déjà disponibles dans certains pays.

Le tapentadol (disponible dans plusieurs pays européens mais pas en France) est une molécule originale possédant des propriétés opiacées et inhibitrices de la recapture des monoamines (2). Des agonistes des récepteurs cannabinoïdes ont fait l'objet d'études positives dans le traitement de la douleur de la spasticité liées à la sclérose en plaques et sont disponibles dans plusieurs pays (mais pas encore en France) sous forme d'une association de delta-9-tétrahydrocannabinol et de cannabidiol administrée par voie transmuqueuse (3).

On peut également mentionner ici les traitements locaux (topiques) tels que les patches de capsaïcine à haute concentration ou encore la toxine botulinique de type A, qui possède des effets analgésiques de longue durée (au moins 3 mois), indépendants de son action sur la contraction musculaire, chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques périphériques focales (4).

... Les autres pistes intéressantes concernent les inhibiteurs du « Nerve Growth Factor »...

L'analyse approfondie des mécanismes cellulaires et moléculaires conduisant à l'hyperexcitabilité des nocicepteurs au cours des processus inflammatoires ou après une lésion nerveuse, a permis d'identifier de nouvelles cibles potentielles multiples. Parmi les molécules dont le développement clinique est le plus avancé, on peut citer : les antagonistes des canaux ioniques, en particulier certains sous-types de

canaux sodiques (Nav1.7, Nav1.8 et Nav1.9), qui agissent sélectivement sur les mécanismes générateurs et la transmission des signaux nociceptifs. À l'inverse des anesthésiques locaux (qui sont des bloqueurs non sélectifs des canaux sodiques), ces nouvelles molécules pourraient être administrées également par voie systémique (5). Les autres pistes intéressantes concernent les inhibiteurs du « Nerve Growth Factor » (NGF), qui ont déjà fait l'objet d'études positives de phase III dans le traitement des douleurs de l'arthrose (6) ou encore les inhibiteurs des récepteurs de type 2 de l'angiotensine II pour les douleurs neuropathiques (7). D'autres travaux concernent les antagonistes de diverses cytokines proinflammatoires, les récepteurs ASIC (« Acid Sensing Ionic Channel ») des protons, les inhibiteurs des récepteurs de la famille TRP (« transient receptor potential ») et les inhibiteurs de dégradation des enképhalines (DENKI : Dual ENKephalinase Inhibitors).

Les mécanismes de la sensibilisation centrale (hyperexcitabilité durable des neurones nociceptifs centraux), qui joue un rôle capital dans la pérennisation de la douleur, ont eux-aussi fait l'objet de multiples travaux (8). Ceux-ci ont conduit à l'identification de nombreuses molécules dont divers antagonistes des récepteurs du glutamate ou encore des inhibiteurs de l'activation microgliale, dont le rôle majeur a bien été démontré aujourd'hui dans le développement et le maintien de la sensibilisation centrale (9).

Les nouveaux traitements non pharmacologiques

La place des diverses techniques de neuromodulation (stimulations électriques médullaires ou corticales par voie implantée) dans la prise en charge des douleurs neuropathiques rebelles devrait continuer à s'accroître, grâce notamment à des développements techniques qui permettront de réduire encore le risque opératoire et d'améliorer la fiabilité des différents dispositifs disponibles. Outre ces techniques qui restent relativement invasives, deux nouvelles méthodes de stimulations cérébrales non invasives : la stimulation magnétique transcranienne répétitive et la stimulation électrique directe par voie transcranienne, devraient connaître, elles-aussi, un développement important.

...les stimulations [...] électriques directes par voie transcraniennes du cortex moteur primaire ont des effets analgésiques...

D'abord utilisées dans le domaine de la recherche en neurosciences, puis comme moyen d'exploration fonctionnelle du système moteur, les applications cliniques de la stimulation magnétique transcranienne ont été envisagées dès les années 1980. Outre le traitement de la dépression qui est d'ores et déjà reconnu dans plusieurs pays dont les USA, de nombreuses études suggèrent que le traitement des douleurs pourrait constituer une nouvelle application majeure de ce type d'approche (10). À l'instar des stimulations électriques implantées, les stimulations magnétiques ou électriques directes par voie transcraniennes du cortex moteur primaire ont des effets analgésiques chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques périphériques ou centrales, d'un

syndrome douloureux régional complexe (algodystrophie) ou encore de douleurs diffuses liées à une fibromyalgie. De façon intéressante il a été montré, au moins pour la fibromyalgie, que les effets antalgiques des stimulations magnétiques transcrâniennes pouvaient être maintenus sur de longues périodes en utilisant des stimulations mensuelles (11).

Vers une meilleure individualisation de la prise en charge des douleurs chroniques

Il ressort des travaux les plus récents que les douleurs chroniques sont sous-tendues par de nombreux mécanismes physiopathologiques qui reflètent vraisemblablement la très grande hétérogénéité des syndromes cliniques. En conséquence, il est peu vraisemblable que les molécules en développement, dont les cibles sont, en général, très spécifiques, soient efficaces sur l'ensemble des patients. Aussi, le principal défi auquel sont confrontés les cliniciens aujourd'hui est-il de développer et valider de nouveaux outils permettant d'identifier les répondeurs potentiels à ces nouveaux traitements. Plusieurs stratégies sont envisagées, mais, en l'absence de « biomarqueurs de douleur », une des plus simples s'appuie sur la sémiologie. Il est possible en effet d'identifier différents sous-groupes de douleurs neuropathiques en s'appuyant uniquement sur les mots utilisés par les patients pour décrire leurs douleurs (brûlures, décharges électriques, douleur aggravée par le froid ou le frottement etc.) (12). Ces sous-groupes de patients susceptibles de répondre de façon différentielle aux traitements, peuvent être aisément identifiés au moyen de questionnaires très simples qui peuvent être utilisés tant en recherche clinique qu'en pratique quotidienne.

Conclusions

La médecine de la douleur, qui mériterait aujourd'hui le statut de spécialité médicale à part entière, a connu une évolution remarquable au cours des deux dernières décennies. Le dynamisme de la recherche tant expérimentale que clinique dans ce domaine devrait déboucher sur le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. La mise au point de molécules dont les mécanismes d'action sont de plus en plus spécifiques nécessitera une plus grande précision et expertise des praticiens dans l'évaluation des différents syndromes douloureux de façon à véritablement individualiser la prise en charge de chaque patient.

didier.bouhassira@apr.aphp.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Bouhassira D et al. Pain. 2008; 136: 380-7
- (2) Wade WE et Spruill WJ. Clin Ther. 2009; 31: 2804-18.
- (3) Lynch ME et Campbell F. Br J Clin Pharmacol. 2011; 72: 735-44.
- (4) Ranoux D et al. Ann Neurol. 2008; 64(3):274-83.
- (5) Dib-Hajj SD et al. Annu Rev Neurosci. 2010; 33: 325-47.
- (6) Lane NE et al. N Engl J Med. 2010; 363(16):1521-31.
- (7) Rice AS et al. Lancet. 2014; 383(9929):1637-47.
- (8) Woolf CJ. Pain. 2011; 152: S2-15.
- (9) Tsuda M et al. Glia. 2013; 61(1):55-61.
- (10) Lefaucheur JP et al. Brain Stimul. 2008; 1(4):337-44.
- (11) Mhalla A et al. Pain. 2011; 152(7):1478-85.
- (12) Bouhassira D et Attal N. Pain. 2011; 152(3 Suppl): S74-83.

DOULEUR ET EFFET PLACÉBO

DR FABRICE LORIN (Psychiatre des hôpitaux
Département douleur, psychosomatique, maladies fonctionnelles, CHU de Montpellier)

Nul ne sait ce que peut un corps (Ethique II), Spinoza

Introduction

La douleur est définie comme une émotion (Aristote) et une sensation (Galien). Le placebo est un produit inerte sur le plan pharmacologique. La réponse antalgique au placebo dans la neuropathie diabétique varie de 0 % à 80 % avec une moyenne de bonne réponse à 30 %. Le même pourcentage d'efficacité est retrouvé dans la migraine, les troubles fonctionnels intestinaux, mais aussi dans les douleurs du cancer. La médecine utilise l'effet placebo depuis toujours. Héritage du chamanisme ? Du pouvoir de la parole ? De l'illusion ? De la croyance ? L'effet placebo est à la frontière entre la science et la magie. Dans un angle mort de la médecine, un point aveugle et mystérieux. Le mot Placebo vient du psaume 114 de David. En latin Placebo signifie « je plairai ». C'est un faux médicament oui, mais un mensonge qui soigne. Déjà au V^e siècle avant JC, le sophiste Gorgias, professeur à Athènes du jeune Hippocrate, disait : « Par la parole j'ai plus de réussite dans les soins aux malades que mon frère médecin ».

Inventaire des placébos

Il existe des placébos purs, des placébos impurs, et la valeur ajoutée par le marketing.

Le placebo pur est une imitation de médicaments, constitué d'eau distillée ou pilule d'amidon, gélule de farine... il est inerte pharmacologiquement et opère par l'illusion d'un faux contenu dans un vrai contenant. Il modifie aussi les gens en bonne santé : on donne à des étudiants en médecine en parfaite santé, un comprimé de lactose sans rien dire de l'effet éventuel. Le lendemain, on explore trois catégories de symptômes : physiques, intellectuels et l'humeur. 20 % avaient noté un changement, pour moitié vers une amélioration (effet placebo), l'autre moitié vers une aggravation (effet nocébo). Mais la loi a interdit le placebo. Alors où sont les placébos purs actuellement ? L'homéopathie ?



Le thermalisme ? Les études cliniques concluent dans ce sens au prix de quelques polémiques. Les placébos impurs alourdissent encore les pages du Vidal, cocktails vitaminiques, acides aminés, fortifiants etc. au service médical rendu bien maigre, comme leur remboursement. Plus ingénieuse est la valeur ajoutée par le marketing. Les laboratoires pharmaceutiques cherchent à renforcer l'évocation de l'effet du produit. Par le nom : dès la fin du XIX^e siècle, les premiers antalgiques s'appellent *Migrainine*, *Anesthésine*. Puis, viennent la taille, le goût, la couleur, la forme galénique, la voie d'administration, le prix. Interrogeons-nous d'ailleurs sur le lien entre le petit prix du générique et la croyance en son inefficacité. Enfin, le médecin lui-même par sa seule présence lors d'une visite ou d'une consultation, suffit à apaiser bien des symptômes douloureux. Le soignant est placebo. Plus un médecin est compétent dans une pathologie, plus il sera sûr de lui, plus il sera placebo inducteur. Dans la saga des Rougon-Macquart, Émile Zola souligne : « Le médicament ne vaut que par la main qui le donne ». Ainsi un médecin optimiste a de meilleurs résultats qu'un médecin pessimiste ou qu'un scientifique sceptique.

Le Dr Thomas, médecin généraliste à Southampton a sélectionné dans sa clientèle deux cents malades qui se plaignent de troubles fonctionnels : céphalées, dorsalgie, asthénie, et chez qui les examens médicaux n'ont rien retrouvé. Il les répartit en deux groupes et termine la consultation des cent premiers en donnant un diagnostic précis, en affirmant avec fermeté et conviction que « tout ira rapidement mieux ». Pour les autres, son diagnostic resta volontairement évasif et il proposa aux patients de revenir le voir en l'absence d'amélioration. Le résultat fut conforme au discours du sophiste Gorgias : 64 % patients du premier groupe furent améliorés contre seulement 39 % dans le second (1).

Les mécanismes du placebo dans la douleur

Dans le système nerveux

Que se passe-t-il dans le cerveau d'une personne recevant un placebo perçu comme un puissant médicament antidouleur ? Le cerveau libère des endorphines. Les placebos obtiennent 70 % de résultats positifs lorsqu'ils s'attaquent au mal de tête, 58 % pour les troubles digestifs, 40 % pour les douleurs postopératoires. Cette sécrétion d'endorphines est inhibée par la Naloxone.

Quelles sont les zones cérébrales mobilisées lors de l'action placebo sur la douleur ? Une étude a été menée sur des volontaires préalablement soumis à des brûlures légères de la peau, puis recevant soit un antidouleur dérivé de la morphine, soit un placebo, soit rien. Les sujets des trois groupes ont ensuite passé un Tep-scan qui a permis d'observer l'activation d'une même zone cérébrale chez les trois groupes : le cortex cingulaire antérieur (2). Le cortex cingulaire antérieur est également activé par la méditation Zen avec épaissement de la substance grise chez les sujets entraînés à lutter contre la douleur.

Une autre étude a été menée sur des volontaires sains auxquels ont été administrés des chocs thermiques ou électriques tout en contrôlant les zones cérébrales mobilisées par la douleur par IRM. Dans cette première étape, le thalamus

et le cortex sensoriel moteur étaient stimulés. Par la suite, les volontaires se sont vus appliquer une « nouvelle » crème censée diminuer la douleur sur les zones de stimulations douloureuses. Une partie de ces volontaires a reçu une crème pharmacologiquement efficace tandis que l'autre partie, une substance inerte. Dans ce dernier groupe les zones de la douleur observées par IRM étaient moins activées que lors de la première expérience, prouvant donc l'action de l'effet placebo sur la perception de la douleur (3).

...l'administration d'un placebo [...] met en place des mécanismes étant tout à fait identiques à ceux induits par un véritable antalgique

Autre étude sur des volontaires sains soumis à des stimulations douloureuses. Le contrôle des zones cérébrales mobilisées est réalisé en couplant les deux méthodes : Tep-scan et IRM. Les résultats confirment que chez les patients croyant avoir reçu un antidouleur (remplacé par un placebo), une sécrétion d'endorphines a été observée (4). Les résultats de ces études montrent que l'administration d'un placebo (supposé être un antidouleur pour le patient) met en place des mécanismes étant tout à fait identiques à ceux induits par un véritable antalgique. Cependant, les endorphines ne sont pas les seules à intervenir et d'autres neurotransmetteurs sont à identifier avant de pouvoir comprendre totalement le fonctionnement de cet effet placebo.

Le système endocrinien

L'axe corticotrope et la stimulation surrénalienne d'adrénaline et noradrénaline sont en jeu. Des réductions significatives dans les niveaux de cortisol ont été observées lors de l'administration de placebo et ont été positivement corrélés avec des baisses des taux de douleur (5).

Le système immunitaire

Une mauvaise nouvelle -par exemple l'annonce d'une maladie, d'un accident ou d'un décès- peut déprimer temporairement le système immunitaire. À l'inverse, une bonne nouvelle le stimule. Une étude classique sur les veufs et veuves de Boston (6), confirme la survenue d'une dépression immunitaire six à dix-huit mois après le deuil, en dehors de toute anomalie biologique antérieure. Les auteurs ont constaté une forte baisse de l'immunité tant cellulaire (globules blancs) qu'humorale ; or, nous savons le lien direct entre deuil et douleur, au-delà de l'étymologie latine commune *dolus*. La douleur chronique s'installe souvent pendant une période de deuil, de dépression immunitaire. Le placebo peut agir sur la voie immunitaire. Rabelais écrivait au XVI^e siècle « Les joyeux guérissent toujours ».

Mais après le comment-ça-marche, abordons la question du pourquoi-ça-marche.

Deux groupes de sujets sont constitués : les placebo-répondeurs et les placebo-résistants. Certains sujets répondent mieux à l'administration du placebo que d'autres. De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de leurs caractéristiques respectives, dans l'espoir de dégager le portrait type du placebo-répondeur et du placebo-résistant. Mais peu de corrélations ont été démontrées entre la placebo-sensibilité

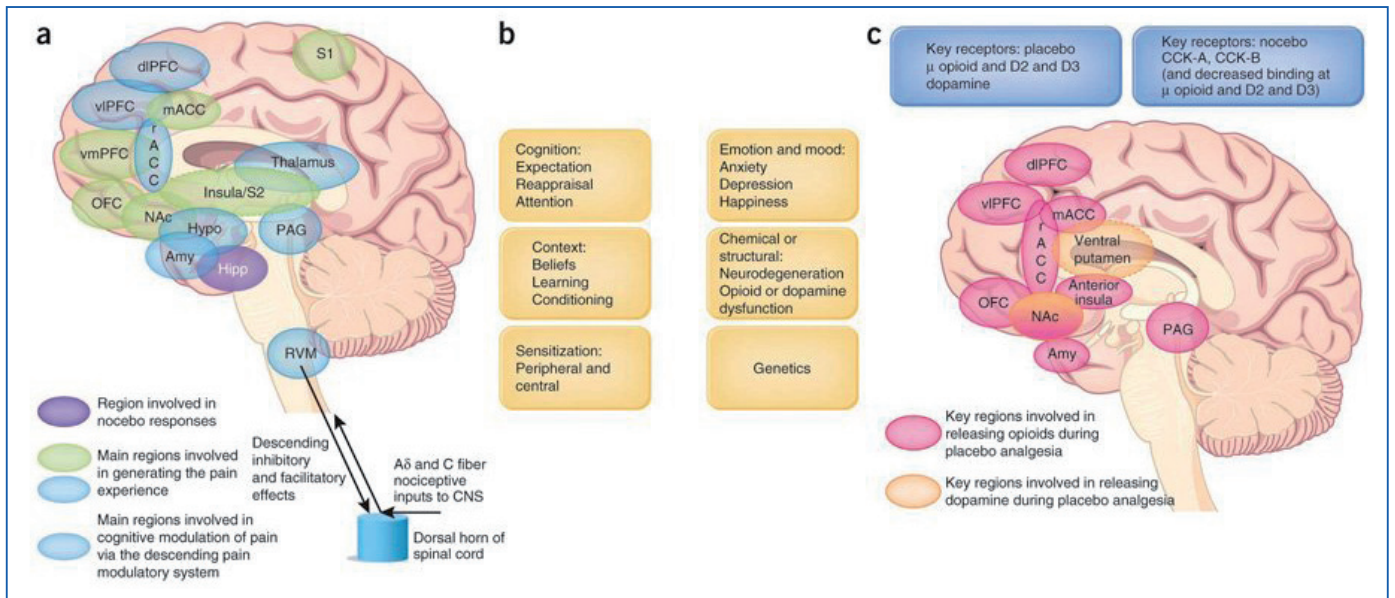


Figure 1 - Facteurs influençant la perception de la douleur, et bases neuronales de modulation de la douleur endogène: les effets placebo et nocebo. (rACC, rostral anterior cingulate cortex; mACC, midanterior cingulate cortex; Amy, amygdala; CCK, cholecystokinin; Hipp, hippocampus; Hypo, hypothalamus; NAc, nucleus accumbens; OFC, orbitofrontal cortex; PAG, periaqueductal gray; dlPFC, dorsolateral prefrontal cortex; vlPFC, ventrolateral prefrontal cortex; vmPFC, ventromedial prefrontal cortex; RVM, rostral ventromedial medulla; S1, primary somatosensory cortex; S2, secondary somatosensory cortex). (Reproduit d'après « Tracey, I, 2010, *Nature Medicine* 16, 1277–1283 » avec la permission de l'éditeur).

et les caractéristiques physiologiques et démographiques. Surtout, l'affection traitée joue un rôle important : un effet placebo peut être obtenu dans toutes sortes d'états pathologiques, mais son importance est d'autant plus grande que la maladie est moins sérieuse et que l'effet pharmacologique propre du traitement est plus faible.

Une étude suédoise montre pour la première fois que des variants génétiques du transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) et du gène de la tryptophane hydroxylase-2 (TPH2) sont impliqués dans l'effet placebo. Chez certains patients, ces variantes génétiques rendent l'effet placebo aussi efficace que le vrai traitement. Les auteurs apportent la preuve d'un lien entre la modulation sérotoninergique, l'activité de l'amygdale et l'allègement de l'anxiété provoquée par placebo (7). La psychologie éclaire la relation médecin/malade. D'abord,

il y a l'effet Hawthorne, c'est la volonté du patient ne pas décevoir le médecin. Pour les psychologues, le malade a le désir de séduire le médecin : « Le médecin peut représenter à la fois une mère, nourricière et protectrice, et un père, rival dangereux et puissant, sur qui transférer ses affects infantiles. Il faut séduire le parent médecin, lui plaire et pour lui plaire, guérir. « Comme le petit enfant qui se décide à manger pour faire plaisir ». L'effet placebo résulterait ainsi d'un savant cocktail de foi, d'amour et de réciprocité. « Comme tu t'occupes de moi, je vais aller mieux ». Et l'acte de soin exige de la docilité de la part du patient. « Accepter qu'un autre vous soigne, c'est accepter la dépendance et l'aliénation » dit le Dr Patrick Lemoine (8). Mais cela renverse le sens de la première définition de placebo « je plairai » : souvenons-nous le médecin veut plaire, séduire et tromper le malade.

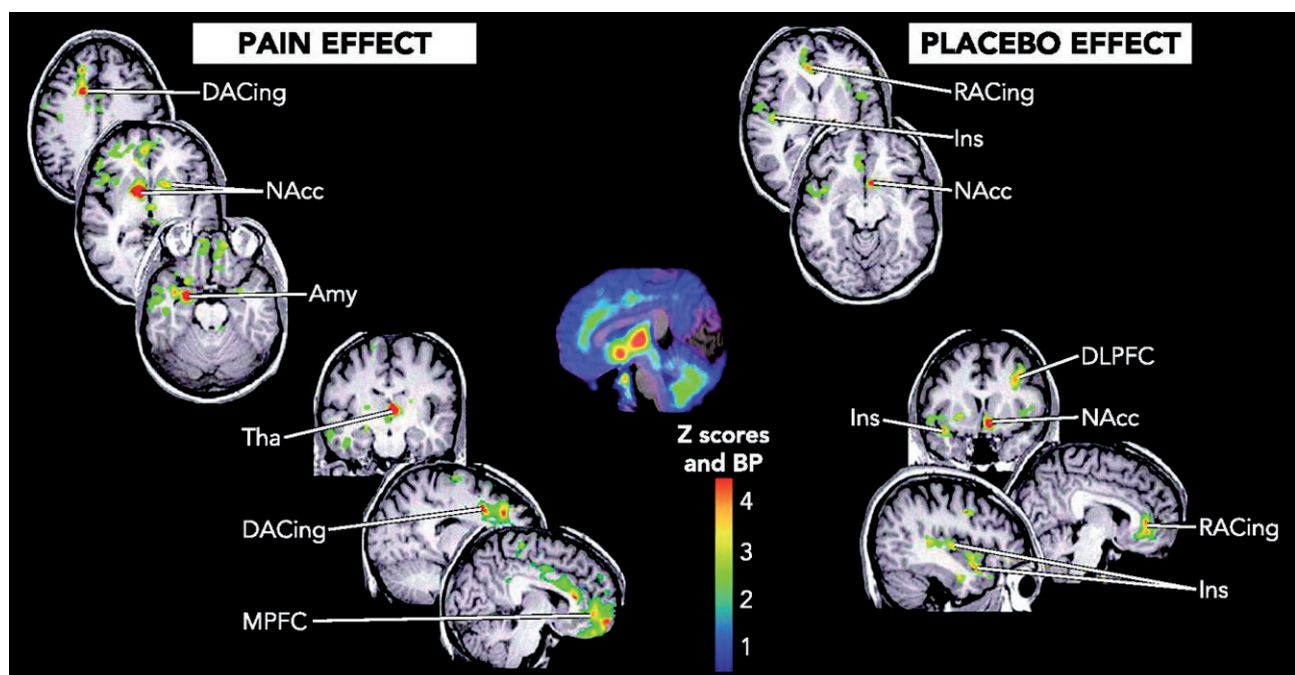


Figure 2 - Localisations cérébrales de la douleur et de l'effet Placébo en IRMf. (Amy, Amygdala; DACing, Dorsal Anterior Cingulate cortex; RACing, Rostral Anterior Cingulate Cortex; Ins, Insula; NAcc, Nucleus Accumbens; DLPFC, Dorsolateral Prefrontal Cortex; MPFC, Medial Prefrontal Cortex; Tha, Thalamus). (Reproduit d'après Bingel and Tracey, 2008, *Physiology*, 23:371-380, avec l'autorisation de l'éditeur)

Mais le malade veut aussi plaire au médecin. Ce modèle d'explication psychologique part du modèle freudien de l'hystérie, basé sur la séduction œdipienne. Intéressant mais incomplet. Tous les patients ne sont pas dans la séduction, ni dans une problématique œdipienne. À notre avis, le conflit fraternel (fratricide) est beaucoup plus fréquent que le conflit œdipien (père-fils) dans l'espèce humaine. Dès lors surgiront l'agressivité, l'opposition, ou la peur de l'effraction. Et là, s'ouvre un domaine encore inexploré : l'effet nocébo. Le produit inerte entraîne des effets secondaires délétères dont la douleur. Lors d'essais cliniques, comment différencier les effets secondaires imputables au produit des effets nocébo ? Aucune étude rigoureuse ne lui a été consacrée à ce jour. « L'effet nocébo est une réalité pour un patient sur quatre » dit le Dr Bartsky psychiatre à Boston en 2004. « L'effet nocébo n'est jamais pris en compte. Dans les essais cliniques, tous les symptômes négatifs sont mis sur le compte du médicament testé alors que certains sont uniquement dus à l'effet nocébo, ce qui fausse les données ».

En conclusion, l'Homme est un animal qui aime le médicament ; tous les médicaments. De la chimiothérapie la plus explosive au granule homéopathique le plus infinitésimal. Le placebo témoigne des capacités propres à l'individu à se soigner, se restaurer, se réparer hors de l'action chimique d'un produit, mais dans le cadre d'une relation thérapeutique. Les facultés de *pain repair* -réparation de la douleur- et plus généralement de *life repair* -réparation des accidents de la vie- sont surprenantes. Favoriser les processus naturels de guérison, ne fait-il pas partie des missions de la médecine ? Platon disait déjà dans *La République* : « un mensonge est utile aux hommes à la manière d'un médicament ».

f-lorin@chu-montpellier.fr

RÉFÉRENCES

- (1) K.B. Thomas. *Br. Med. J.*, 1978; 1327-1328
- (2) Petrovic P et Ingvar M. *Pain*. 2002; 95(1-2):1-5.
- (3) D. Wager. *Semin Pain Med* 2005; 3:22-30
- (4) J.K. Zubieta, *J. Neurosci.* 2005; 25(34): 7754-7762
- (5) F. Benedetti, *Placebo Effects*, P 54, Oxford University Press, 2014
- (6) Parkes CM, Brown RJ. *Psychosom Med* 1972; 34:449-461
- (7) T Furmark et al. *J. Neurosci.* 2008 ; 28(49) : 13066-13074
- (8) P. Lemoine, *le mystère du placebo*, Ed Odile Jacob, 2011

TESTS ET MODÈLES DE NOCICEPTION ET DE DOULEUR CHEZ LE RONGEUR

MICHEL BARROT, IPEK YALCIN ET MARIE-JOSÉ FREUND-MERCIER (Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, CNRS, Strasbourg, France)

Une notion importante, quand on travaille dans le domaine de la douleur, est la distinction entre douleur et nociception. Si la nociception correspond aux « processus neuronaux d'encodage et de traitement de l'information nociceptive », c'est-à-dire présentant un risque pour l'intégrité de l'organisme, la douleur est définie comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en lien avec un dommage tissulaire réel ou potentiel ou décrit en de tels termes ». Ces deux facettes d'un même phénomène distinguent en fait la

sensation (nociception) de son interprétation (douleur). Cette dichotomie sémantique est un atout conceptuel fondamental. Elle permet d'éviter d'attribuer une valeur émotionnelle ou cognitive à des réflexes ou à des mécanismes élémentaires pour parties périphériques, médullaires et sous-corticaux.

... « *La douleur est une expérience consciente, complexe et subjective* »...

La nociception inclut ainsi le processus par lequel un *stimulus* nocif est détecté par le système nerveux périphérique, codé, transmis et inconsciemment traité par le système nerveux central. La détection est assurée par des transducteurs moléculaires (canaux ioniques) portés par les neurones nociceptifs dont les corps cellulaires sont groupés dans les ganglions rachidiens et trijumeaux. Le signal afférent est traité par un réseau complexe au sein de la corne postérieure (homme) ou dorsale (rongeur) de la moelle épinière ou de son équivalent dans le tronc cérébral. Ce traitement de l'information nociceptive est sous l'influence des informations sensorielles non-nociceptives et des contrôles descendants provenant du cerveau. La nociception inclut aussi une partie du traitement cérébral de l'information et des réponses réflexes visant à protéger l'organisme. La douleur est quant à elle une expérience consciente, complexe et subjective, qui nécessite un traitement cortical et l'interprétation aversive de l'information nociceptive. Alors que nociception et douleur sont étroitement liées, des évidences cliniques montrent qu'elles peuvent être dissociées l'une de l'autre.

Nociception et douleur, lorsqu'elles sont pertinentes, participent à la survie de l'organisme. Elles en constituent le système d'alarme, permettant l'élaboration d'une réponse immédiate adaptée ainsi que la mise en place de stratégies d'évitement ou de meilleures réponses à travers un apprentissage associatif aversif. Malgré sa fonction physiologique, il est essentiel de faire taire ce système d'alarme lorsque la lésion ou son risque sont anticipés, identifiés, ou lorsque la douleur est chronique ou dissociée d'une lésion. Cela nécessite des traitements adéquats, anesthésiques et antalgiques, dont le développement peut bénéficier des tests et modèles précliniques. Chez les patients, la douleur est évaluée verbalement, ce qui n'est pas possible chez le rongeur. Ainsi, les tests dits « de douleur » chez le rongeur sont en réalité des tests nociceptifs, basés sur des réponses réflexes, et la mesure préclinique de la douleur elle-même reste encore un défi pour ce champ de recherche. Les tests nociceptifs utilisent des *stimulus* thermiques, mécaniques, chimiques ou électriques. Le choix du test est une étape critique dans le design expérimental car les diverses modalités nociceptives sont pour partie indépendantes et dissociables expérimentalement.

Les tests nociceptifs

... « *latence d'apparition d'un comportement d'évitement* »...

Certains tests reposent sur la latence d'apparition d'un comportement d'évitement, le plus souvent un réflexe de retrait de la patte ou de la queue, en réponse à un *stimulus*

d'intensité fixe et en général nociceptif. Cela concerne les tests thermiques de retrait de la queue, de plaque chaude et de chaleur radiante, effectués aussi bien chez le rat que chez la souris. Le test de retrait de la queue, le premier développé, est basé sur la latence du réflexe après application d'un faisceau de chaleur en bout de queue ou après l'avoir plongée dans un bain à température fixe. Bien que la réponse observée résulte d'un réflexe spinal, elle reste sous l'influence des contrôles supraspinaux ainsi que des mécanismes de thermorégulation. Ce test, sensible aux opiacés, a été très utilisé pour la recherche d'analgésiques. La plaque chaude est un autre test classique développé dans les années 1940, avec le plus souvent une température réglée à 52 ou 55°C pour le rongeur, avec une précision de 0,1°C. Ces températures, supérieures de 10 à 15°C aux seuils de réponse des nocicepteurs, sont nécessaires pour que l'augmentation de la température cutanée puisse activer les nocicepteurs et observer ainsi une réponse nocifensive, supraspinale, dans un délai de moins de 10 secondes. La mesure effectuée est le plus souvent la latence de retrait et de léchage de la patte, mais chez la souris le saut de l'animal est parfois pris en considération. À la fin des années 1980, Hargreaves et coll. ont décrit un test permettant de différencier la réponse nocifensive des deux pattes arrière de rongeurs libres de se mouvoir. Il s'agit du test de chaleur radiante, parfois qualifié de méthode de Hargreaves ou de test « Plantar® ». L'animal est placé sur une surface vitrée et la source ponctuelle de chaleur est amenée sous la patte à tester, le système détectant automatiquement le retrait de la patte. Ce test est utile dans les modèles de douleur unilatérale et il fournit un contrôle interne pour des expériences d'application topique de substances proalgésiques ou analgésiques. Les tests nociceptifs au chaud sont souvent réglés pour observer les réponses de retrait ou de léchage dans les 5 à 10 secondes. Une latence plus longue augmente le risque de réponse non spécifique et une latence trop courte réduit la capacité discriminante du test. Les latences courtes, chaleur plus intense, sont préférées lorsque la réponse attendue est une analgésie ; alors qu'une latence plus longue, chaleur moindre, permettra de mieux mettre en évidence l'impact d'un modèle de douleur. De façon similaire, la réponse nociceptive au froid peut être testée grâce à des plaques froides, mais cette mesure reste bien plus délicate à établir ; la latence de réponse est souvent peu fiable et le nombre de réponses sur une période donnée de temps est en général préféré.

... « *seuil nécessaire pour provoquer le comportement d'évitement* »...

D'autres tests nociceptifs sont basés sur le seuil de stimulation nécessaire pour provoquer le comportement d'évitement ; le *stimulus* est donc variable, de façon continue ou incrémentée. Un avantage de ces tests est de mesurer l'allodynie, c'est-à-dire la réponse à un *stimulus* normalement non-nociceptif, cliniquement plus pertinente que l'hyperalgésie, réponse exagérée à un *stimulus* nociceptif. Ces tests concernent les réponses à des stimulations mécaniques, comme le test des filaments de von Frey, l'analgésimètre

de Randall et Selitto ou les tests plus récents basés sur des jauges de contrainte portées par des pinces ou directement aux doigts. Si tous les tests de sensibilité mécanique sont réalisables chez le rat, celui des filaments de von Frey reste à ce jour le seul fiable chez la souris. Ces filaments de divers diamètres sont appliqués, en général sur la surface plantaire, jusqu'à ce qu'ils plient. Ils exercent alors une pression calibrée. Le filament seuil entraînant une réponse donne la valeur du seuil de sensibilité mécanique. Cette valeur est néanmoins influencée par la vitesse et la durée d'application des filaments, et la standardisation de la procédure est donc particulièrement importante. Ces dernières années, des versions automatisées du test ont été développées. Manuelles ou motorisées, basées sur des jauges de pression, elles présentent l'avantage d'offrir une échelle continue et non plus logarithmique des valeurs. Si elles sont adaptées chez le rat, leur pertinence chez la souris reste encore à établir car la précision du test peut être trop proche des seuils mesurés. Les autres tests de sensibilité mécanique ne sont appropriés que chez le rat. Avec l'analgésimètre de Randall et Selitto, la plante de la patte est posée sur un élément fixe et un élément mobile exerce une pression croissante sur l'autre face. Selon les protocoles, le paramètre mesuré sera soit le seuil, exprimé en grammes, d'apparition d'un réflexe de retrait soit celui d'une vocalisation. Délicat à maîtriser et nécessitant une habitude de l'animal à la posture non naturelle imposée, ce test donne néanmoins des valeurs reproductibles d'une mesure à l'autre. Le problème de posture a récemment été contourné par le développement d'appareils basés sur des jauges de contraintes portées par des forceps ou aux doigts, permettant la réalisation plus facile et rapide des mesures. Par contre, ces tests ne permettent plus le contrôle automatisé de l'augmentation de pression qu'offre le Randall et Selitto. Les plaques chaudes/froides « dynamiques », avec rampes de température, permettent d'évaluer les seuils de sensibilité thermique chez l'animal éveillé. Toutefois cela nécessite une progression lente de la température de la plaque, ce qui rend le test plus chronophage que la plaque chaude classique et moins bien adapté à des études pharmacologiques. La réponse aux chocs électriques est également étudiée mais essentiellement en support d'autres procédures, comme le désespoir acquis, la peur conditionnée ou les évitements actif ou passif.

... « *quantifier les comportements nocifensifs* »...

Enfin, certains des tests nociceptifs reposent sur l'observation et la quantification de comportements nocifensifs, c'est par exemple le cas du test à l'acétone, ou de tests utilisant des agents irritants ou inflammatoires. L'évaporation d'une goutte d'acétone déposée sur une patte provoque une sensation froide qui n'entraîne de réponse que chez le rat « douloureux », permettant ainsi d'évaluer l'allodynie au froid. Le test est plus délicat chez la souris, pour laquelle des réponses sont souvent observées même chez l'animal naïf, et c'est alors la durée des réponses plus que le nombre de celles-ci qui est estimée. Divers agents chimiques peuvent être utilisés pour induire des réponses nociceptives quantifiables, la distinction entre le test nociceptif et le modèle de

douleur devient alors ambiguë. Le test à la formaline (modèle de douleur inflammatoire) est le plus commun. Son injection intradermique dans une patte provoque des comportements de retrait, léchage, morsure... pouvant être comptés. Dans ce test, des réponses biphasiques sont observées, avec une première phase de quelques minutes, correspondant à la stimulation directe des nocicepteurs et sensible aux anesthésiques locaux, et une seconde phase plus tardive, impliquant à la fois des mécanismes inflammatoires et de sensibilisation centrale et répondant aux antalgiques. Pour étudier certaines douleurs viscérales, divers agents irritants peuvent aussi être délivrés intrapéritonéalement, ou par voie intracolique, générant des contractions quantifiables.

Les modèles de douleur

Longtemps, la recherche fondamentale sur la douleur et pré-clinique sur ses traitements a reposé sur des tests nociceptifs effectués sur des animaux naïfs, c'est-à-dire non-dououreux. Bien qu'ayant permis des avancées majeures des connaissances, le bénéfice en matière de nouveaux traitements a été plus limité, suggérant la nécessité d'améliorer la pertinence des recherches en associant tests nociceptifs et modèles de douleur.

... « douleur inflammatoire »...

Suite à un dommage tissulaire, une maladie auto-immune ou l'exposition à des agents irritants, le système immunitaire libère des médiateurs de l'inflammation qui activent et sensibilisent le système nociceptif. De nombreux modèles de douleur inflammatoire reposent ainsi sur l'administration de substances déclenchant une réponse immunitaire ou sur celle de médiateurs de l'inflammation. Nous avons évoqué la formaline, mais pour des réponses plus soutenues dans le temps l'adjuvant complet de Freund, extrait de *Mycobacterium*, ou les carragénines, polysaccharides sulfatés extraits d'algues, sont souvent utilisés. Leur injection intraplantaire entraîne ainsi des allodynies et hyperalgésies de plusieurs heures. La délivrance d'adjuvant complet de Freund, de carragénine, d'un mélange carragénine/kaolin ou de zymozane, extrait de membrane de cellules de levures, dans l'articulation du genou ou de la cheville, est utilisée pour modéliser des monoarthrites. Divers modèles de conditions douloureuses chroniques d'origine auto-inflammatoire ou auto-immune existent aussi, mais les modèles prolongés de plusieurs semaines ou mois, comme ceux des polyarthrites, posent d'évidents problèmes éthiques. Ces modèles sont néanmoins importants pour étudier la temporalité et la chronicité des maladies considérées et les éléments mécanistiques sous-jacents à cette chronicité.

« douleur neuropathique »...

La douleur neuropathique résulte d'une lésion ou d'une maladie affectant le système somatosensoriel. Elle peut donc être consécutive à la section, la lésion ou la compression d'un nerf, à une lésion centrale (moelle épinière ou encéphale), une neuropathie diabétique, une infection virale, ou être iatrogène liée aux traitements anti-cancéreux par exemple. De nom-

breux modèles de douleur neuropathique ont été développés chez le rongeur, reproduisant des lésions nerveuses ou centrales, des névralgies trigéminales ou post-herpétiques, des neuropathies diabétiques ou chimio-induites, etc. Beaucoup de modèles de douleur neuropathique périphérique reposent sur des ligatures, compression ou sections partielles du nerf sciatique. En effet, l'accessibilité du nerf est facile et les tests nociceptifs sont aisément réalisables sur la patte arrière. Bien que des hyperalgésies puissent être présentes dans ces modèles, le paramètre le plus étudié est l'allodynie, mécanique ou au froid.

Si une large part des recherches chez l'animal concerne ces deux catégories de douleur, inflammatoire et neuropathique, un intérêt grandissant est porté aux douleurs musculo-squelettiques, comme la fibromyalgie, difficile à modéliser, et aux douleurs présentes en comorbidité d'autres pathologies, génétiques, neuromusculaires, ou neurodégénératives comme la maladie de Parkinson.

En dépit des critiques sur la pertinence clinique des modèles et des tests chez le rongeur, ils ont fait indiscutablement progresser les connaissances sur les bases anatomo-moléculaires et physiologiques de la nociception et de la douleur. Dans la première décennie de ce siècle, la difficulté à traduire ces progrès en bénéfices thérapeutiques a incité les chercheurs à améliorer les tests et les modèles et en développer de nouveaux. L'effort a porté, entre autres, sur la recherche de mesures objectives et quantitatives de la douleur, ou tout au moins de paramètres indirects pouvant refléter l'état douloureux de l'animal, pour ne plus se limiter aux simples réflexes nociceptifs des tests existants. Nombre de ces avancées emprunte en fait des approches venant d'autres champs des neurosciences.

... « intégrer la composante aversive »...

Une stratégie pour appréhender la mesure de la douleur, consiste à donner à l'animal le choix entre des environnements associés ou non à l'expérience douloureuse. On utilise ainsi des tests de conditionnement de place ou d'évitement actif qui permettent d'intégrer la composante aversive de la douleur. Le conditionnement peut se faire en réponse à un *stimulus* nociceptif, en évitement de place, ou en réponse à un antalgique ou un anesthésique non récompensant chez l'animal naïf, en préférence de place. Ces approches ont permis de révéler, indirectement, la présence de douleur spontanée chez l'animal en modèle de douleur chronique. Elles sont néanmoins limitées car techniquement très délicates et nécessitent un grand nombre d'animaux. L'évitement direct reste plus simple, en réponse à une stimulation mécanique ou en utilisant des plaques avec gradient de température ou permettant le choix entre deux surfaces de température différente.

... « considérer la composante émotionnelle »...

Une autre stratégie consiste à considérer la composante émotionnelle de la douleur à travers son expression faciale

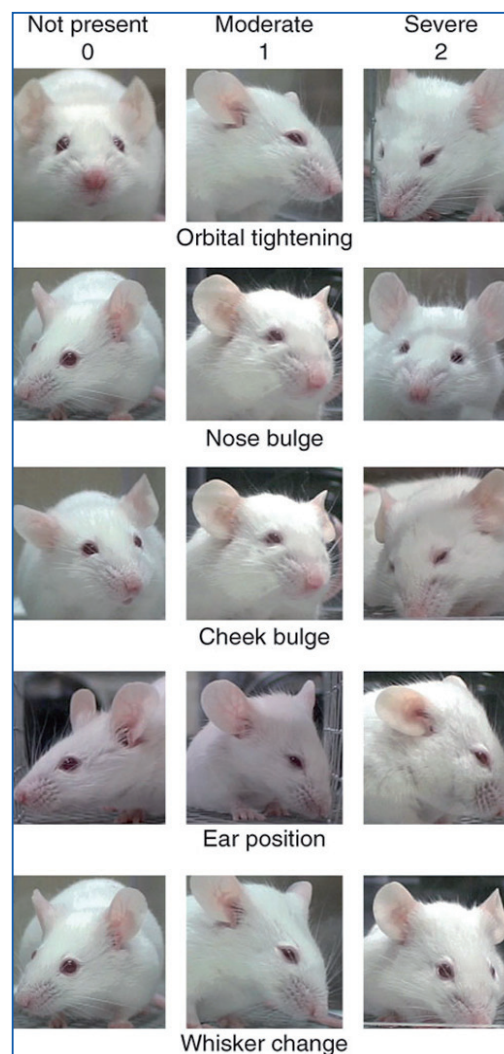
(Fig) ou vocale. La grimace de douleur peut effectivement être reconnue et évaluée chez le rat et la souris exposés à une douleur aiguë. Toutefois, comme en clinique, cette grimace n'est plus forcément présente lorsque la douleur est chronique, situation pour laquelle le besoin de mesures alternatives aux tests nociceptifs est le plus grand. L'évaluation de la douleur à travers la vocalisation dans les ultrasons a aussi été explorée. Mais la fiabilité de ce paramètre reste faible, limitée à certains modèles de douleur, et là encore, ce paramètre ne semble pas approprié pour évaluer l'état de douleur spontanée dans un contexte de douleur chronique.

« *élargir et progresser* »...

Diverses mesures indirectes de la douleur font aujourd'hui l'objet de recherches importantes. Elles permettent le plus souvent l'étude des conséquences ou des comorbidités de la douleur. C'est le cas des réponses autonomes, des dérégulations du sommeil, des troubles de l'humeur, des déficits cognitifs, des déficits d'interactions sociales, etc. L'importance de ces données dépasse le cadre de la recherche sur la douleur. Ainsi, les conséquences anxiodépressives de la douleur chronique, qui se développent avec le temps, offrent un modèle original de dépression qui diffère de ceux plus classiques basés sur le stress. L'étude de ces états complexes pourrait aussi permettre de mieux comprendre et de définir la transition vers la douleur chronique. Ainsi, un modèle préclinique devrait potentiellement se traduire par un impact sur la qualité de vie pour modéliser de façon pertinente une douleur chronique.

L'optimisation des protocoles repose sur l'adéquation du modèle, des tests et des procédures. Pour les modèles de douleur neuropathique, l'allodynie au froid peut être précliniquement plus pertinente que la réponse au chaud, et si l'allodynie mécanique reste un paramètre de choix, celui-ci est imparfait. En effet, les tests actuels chez l'animal évaluent l'allodynie statique, c'est-à-dire à la pression, alors que l'allodynie dynamique, à la caresse, est cliniquement prépondérante. Le traitement des animaux, qu'il s'agisse des doses ou de la durée, est également une étape délicate, particulièrement lorsqu'il s'agit de reproduire chez l'animal l'utilisation clinique d'un médicament. Si des arguments éthiques et économiques favorisent les expériences de courte durée, c'est au détriment de la pertinence clinique dans le cas de douleurs chroniques. L'environnement social des animaux (partagent-ils leur cage avec des congénères douloureux ou non-douloureux ?), le sexe (trop d'études ne sont encore menées que chez le rongeur mâle, alors que des mécanismes différents peuvent être mis en évidence en fonction du sexe), l'aspect temporel des symptômes, mais aussi des traitements... sont autant d'aspects qui sont maintenant pris en compte.

Nociception et douleur forment un champ important de la recherche médicale et en neurosciences. Avec le temps, de nombreux tests et modèles ont été développés chez le rongeur, fournissant la boîte à outils indispensable à une



Exemple de mimiques faciales observées chez la souris, l'intensité de chaque expression est mesurée sur une échelle de 3 niveaux. Les photos illustrent les 3 niveaux d'intensité pour chacune des 5 mimiques faciales. (D'après Langford et al. (2010), *Nat. Methods* 7 : 447-449; avec la permission de l'éditeur)

recherche aussi bien fondamentale que translationnelle. La recherche de paramètres mettant en évidence la douleur et non plus la simple nociception, l'étude d'états complexes pouvant refléter la qualité de vie ainsi que la transition vers la douleur chronique, sont des directions importantes aujourd'hui explorées. Ces efforts méthodologiques indispensables reposent sur des interactions essentielles entre cliniciens et chercheurs.

mbarrot@inci-cnrs.unistra.fr
yalcin@inci-cnrs.unistra.fr
freundmj@inci-cnrs.unistra.fr

Les lecteurs intéressés pourront trouver plus de détails dans les articles suivants :

Barrot (2012) *Neuroscience* 211:39-50.
 Bendele (2001) *J Musculoskel Neuron Interact* 1:377-85.
 Berge (2011) *Br J Pharmacol* 164:1195-206.
 Bolon et coll. (2011) *J Biomed Biotech* 2011:569068.
 Colleoni & Sacerdote (2010) *Biochim Biophys Acta* 1802:924-33.
 Craig (2009) *Nat Rev Neurosci* 10:466.
 Jaggi et coll. (2011) *Fundam Clin Pharmacol* 25:1-28.
 Le Bars et coll. (2001) *Pharmacol Rev* 53:597-652.
 Langford et al. (2010), *Nat. Methods* 7 : 447-449
 Mao (2012) *Trends Pharmacol Sci* 33:568-73.
 Mogil et coll. (2010) *Pain* 151:12-7.
 Negus et coll. (2006) *J Pharmacol Exp Ther* 319:507-14.
 Neugebauer et coll. (2007) *Mol Pain* 3:8.
 Sorkin & Yaksh (2009) *Neurotherapeutics* 6:609-19.

QUELLE ÉTHIQUE POUR L'ÉTUDE DE LA DOULEUR CHEZ L'ANIMAL ?

FRANÇOIS LACHAPPELLE

Introduction

Aujourd'hui, la question pour le neurobiologiste n'est plus de savoir si les animaux souffrent mais comment ils souffrent.

L'association Internationale d'Étude de la Douleur (International Association for the Study of Pain – IASP) définit la douleur chez l'homme comme « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrites en ces termes ». Elle est donc subjective et repose avant tout sur le ressenti du patient, ce qui la rend difficile à quantifier et à qualifier. Historiquement sa prise en compte en tant que pathologie est très récente dans l'histoire de la médecine européenne. L'incapacité du sujet à exprimer un ressenti douloureux à travers un langage articulé a constitué pendant longtemps le prétexte à considérer que ces derniers ne souffraient pas ou peu : Il en a été ainsi pendant longtemps des nourrissons (1) pour lesquels la prise en compte de la douleur n'est apparue qu'après la démonstration en 1980 de l'existence d'une nociception dès la vie fœtale (2). La négation puis l'interrogation spécifique sur la douleur des animaux procèdent avant tout du même mécanisme. Se fondant sur la construction philosophique du corps machine de Malebranche, faussement attribuée à Descartes (3,4) la communauté scientifique a longtemps considéré que les manifestations comportementales des animaux confrontés à des situations douloureuses n'étaient que l'éventail de comportements réflexes de défense en réponse à ce qui s'appellera par la suite la nociception et la réponse de Jeremy Bentham « ne me demandez pas s'ils peuvent raisonner, s'ils peuvent parler mais s'ils peuvent souffrir » mettra deux siècles à émerger dans la communauté scientifique. De façon paradoxale c'est la mise en évidence des nocicepteurs par Sharrington en 1906 (5) qui légitimera l'idée selon laquelle les animaux peuvent souffrir en associant tout ou partie des mécanismes cognitifs de mémorisation, amplification, stress, anxiété, résilience qui modulent la réponse à la nociception. Le développement des modèles animaux d'étude des composantes de la douleur dans tous ses états, des seuils de nociception à l'effet de l'exposition prolongée à une douleur intense, signent aujourd'hui la reconnaissance par la communauté des neurosciences de l'existence d'une douleur animale. Aujourd'hui la question pour le neurobiologiste n'est plus de savoir si les animaux souffrent mais comment ils souffrent. Le second questionnement est de considérer jusqu'à quel point cette souffrance est représentative de la douleur humaine. C'est ce que souligne Craig se fondant sur un argumentaire

// Le décret du 1 février 2013 qui transcrit en droit français la Directive 2010/63 prévoit que tout projet mettant en œuvre l'utilisation de vertébrés vivants doit faire l'objet d'une autorisation préalable à sa mise en œuvre. Cette autorisation accordée par le ministère en charge de la recherche est assujettie à une évaluation par un comité d'éthique qui évalue la pertinence du projet et évalue la sévérité de chacune des procédures proposées. Dans ce cadre le chercheur doit se conformer à la méthodologie des 3R en justifiant le choix de l'espèce et du modèle s'il considère qu'il n'existe pas de méthode de Remplacement. Il doit ensuite exposer l'ensemble des moyens de la Réduction du nombre d'animaux en justifiant les lots, les effectifs et les témoins sur un argumentaire statistique optimisé incluant la maîtrise des éléments de la reproductibilité. En terme de Réduction, mais cette fois-ci de la contrainte, il doit rechercher l'espèce la moins susceptible d'être affectée par les conditions de l'expérimentation et proposer une stratégie de points limites (cette stratégie vise à identifier l'état clinique de l'animal à partir duquel on décide de mettre en œuvre une modification de la procédure compatible avec l'objet de l'étude et destinée à soulager la contrainte ou à la supprimer). Il doit enfin proposer l'ensemble des moyens de « Raffinement » permettant d'assurer le plus haut niveau de « bien être des animaux tout au long de leur vie et au moment de leur sacrifice ». Ces méthodes incluent l'enrichissement du milieu, le conditionnement, l'optimisation des méthodes telles que la pratique des seuils liminaires, la mise en œuvre de méthodes non invasives de mesure et de diagnostic. //

neuroanatomique (6) en réponse à la revue de Mogil sur les modèles animaux d'étude de la douleur (7). Les réponses à ces deux questions constituent deux des fondements principaux de l'éthique utilitariste que la communauté scientifique applique à l'utilisation des animaux à des fins scientifiques. De façon générale le questionnement éthique sur la prise en compte de la douleur chez l'animal en expérimentation se situe à deux niveaux : d'une part, est-il moralement acceptable pour un être sensé d'infliger volontairement une souffrance à un être vivant d'une autre espèce en vue d'en tirer un bénéfice en termes de connaissance ? D'autre part, d'un point de vue scientifique, jusqu'où les perturbations biologiques induites par la douleur ou par les moyens mis en œuvre pour la maîtriser, vont-elles altérer la validité des résultats expérimentaux observés ? La première question relève du débat dans le cadre d'éthiques catégoriques comme l'anti-spécisme, la seconde de la méthodologie des 3R.

Les 3R fondements d'une éthique utilitariste appliquée à l'utilisation des animaux à des fins scientifiques.

Aujourd'hui l'utilisation des animaux à des fins expérimentales est strictement encadrée par la directive 2010/63 publiée en novembre 2010 qui fait de la règle des « 3R » une obligation réglementaire. Cette règle issue de la prise de conscience de la communauté scientifique a été proposée par Burch et Russel en 1959 (8). Elle propose d'appliquer à la conception et la réalisation des procédures expérimentales fondées sur l'utilisation des animaux une méthodologie en trois étapes. La première consistant à *Remplacer* chaque fois que cela est possible l'animal vivant par un modèle non sensible, la seconde consiste à *Réduire* le nombre d'animaux utilisés,

la troisième à *Raffiner* (optimiser) les procédures des conditions d'hébergements et de soin tout au long de la vie de l'animal afin de minimiser les contraintes tout en garantissant la validité des résultats obtenus.

Quelles spécificités pour l'étude de la douleur

Peut-on remplacer l'animal vivant sensible et éveillé par un modèle animal moins sensible, voire mieux, par un modèle n'utilisant pas d'animaux pour aborder les mécanismes de la douleur ? Cette question constitue en soit un oxymore et on voit bien que l'étude de la douleur dans tous ses états va nécessairement s'opposer aux principes généraux de la méthodologie des 3R en tant qu'impératifs catégoriques : le remplacement paraît limité à des approches pharmacologiques de base dès lors qu'on veut sortir des modèles animaux sensibles : si une espèce est réputée non sensible elle ne peut, a priori, composer qu'un modèle réductionniste en particulier concernant l'élaboration des réponses cognitives qui vont constituer les fondements de la douleur chez l'homme. Il en est de même concernant les études sur des animaux rendus insensibles par décérébration ou décorticalisation, modèles fort utiles pour des démonstrations pharmacologiques mais pouvant le plus souvent être remplacés par des modèles *in vitro*. Quand aux méthodes sans animaux elles se limitent à la modélisation de la modulation de la nociception. Les voies de la réduction passent par les méthodes classiques : se limiter aux expériences indispensables, éviter les répétitions inutiles, planifier rigoureusement les expériences, partager les animaux et le matériel biologique, maîtriser enfin les facteurs de variabilité. Ce sont bien sur les deux premiers items sur lesquels le concepteur du projet mettra l'accent en justifiant, de façon plus stringente que dans n'importe quel autre domaine, les attendus scientifiques et la situation du projet dans l'état des connaissances. Se pose enfin le problème du raffinement susceptible d'atténuer les effets de la procédure. On portera plus qu'ailleurs une attention particulière aux méthodes de conditionnement et d'enrichissement qui favorisent la représentativité du modèle en enrichissant le répertoire biologique de l'animal tout en éliminant les stress secondaires liés aux conditions d'hébergement et de manipulation. La mise en évidence de la modulation des seuils liminaires de sensibilité en fonction du sexe du manipulateur souligne dans ce domaine l'importance de la maîtrise de ces facteurs, susceptibles de générer des résultats non valides (9). *A contrario*, l'inactivation de certaines voies de la douleur peut requérir l'activation de stress douloureux ou non à travers des procédures de tests de désespoir par exemple. De même l'étude des effets de l'exposition à des douleurs chroniques ou intenses ou des douleurs intenses et prolongées* n'auront de significativité que si les niveaux de douleurs auxquels sont soumis les animaux sont suffisants pour générer les perturbations que l'on veut étudier ou compenser. On voit donc que dans ce domaine plus que tout autre la balance coût/bénéfice du projet devra être évaluée avec le plus grand soin dans le cadre de l'évaluation éthique (voir encadré) préalable à l'autorisation de projet prévue dans l'art. R214-122 du code

rural ce qui ne pourra que favoriser la qualité des études et leur pertinence. Enfin, au-delà de la méthodologie, il y a une vraie urgence à communiquer ouvertement avec le public dans ce domaine et de montrer que même dans ce domaine, la majorité des procédures sont peu ou pas douloureuses, comme le suggèrent les lignes directrices édictées en 1980 par l'IASP qui recommandent que l'expérimentateur calibre sur lui toutes les méthodes liminaires avant de les mettre en œuvre chez l'animal (10) et que celles qui le soient, ne sont jamais mises en œuvre sans être pleinement justifiées aux plans scientifique et éthique.

francois.lachapelle@upmc.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Claude Guillon, Douleur chez l'enfant : Histoire d'un déni [archive] (tiré du livre À la vie, à la mort - Maîtrise de la douleur et droit à la mort (ISBN 9782911606144))
- (2) Anand KJ et Hickey PR. N Engl J Med. 1987; 317(21):1321-1329.
- (3) Cottingham J. Philosophie 1978; 53(206): 551-559
- (4) Guéroult M. (1968). Descartes selon l'ordre des raisons, coll. Analyse et raison, 2 vols., Aubier-Montaigne, Paris
- (5) Sherrington, CS. The integrative action of the nervous system. New York: Scribner, 1906
- (6) Craig A.D. Nature Rev. Neurosci. 2009; 10, 466
- (7) Mogil, J. S. Nature Rev. Neurosci. 2009;10, 283-294
- (8) Russell, W.M.S. and Burch, R.L., The Principles of Humane Experimental Technique, Methuen, London, 1959
- (9) R.E. Sorge et al. Nature Methods 2014 ; 11(6):629-32.
- (10) M. Zimmermann. Pain, 1983 ; 16: 109-110

**(ces dernières interdites a priori devront faire l'objet d'une demande spécifique d'autorisation dans un cadre dérogatoire).*



LA RECHERCHE SUR LA DOULEUR EN FRANCE

| PAR STÉPHANE GAILLARD, ANNABELLE RÉAUX LE GOAZIGO

// En France, la recherche sur la douleur est très active et particulièrement bien structurée. Le « Réseau Inserm de Recherche sur la Douleur » fondé en 2005, regroupe aujourd'hui 26 équipes issues de différents organismes (INSERM, CNRS, INRA, CHU, Universités) autour de thématiques de recherche tant fondamentales que cliniques. Au total, près de 400 personnes (chercheurs, enseignants/chercheurs, cliniciens, techniciens, étudiants) sont impliquées dans ce réseau qui est coordonné par le Pr Radhouane Dallel (Inserm/UdA, U1107, Neuro-Dol, Trigeminal Pain and Migraine, Faculté de Chirurgie Dentaire, Clermont-Ferrand). Le réseau INSERM de recherche sur la Douleur a pour objectif de coordonner les activités des chercheurs français (fondamentalistes et cliniciens) dans le domaine de la douleur, de confronter les dernières avancées de la recherche clinique et de la recherche fondamentale, de favoriser les échanges et les collaborations entre les différentes équipes impliquées et d'améliorer la visibilité internationale de la recherche française sur la douleur. Le réseau organise annuellement un symposium national. La Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) est partenaire du Réseau INSERM de recherche sur la Douleur (<http://www.sfetd-douleur.org/reseau-inserm-de-recherche-sur-la-douleur>). //



Le neuropsychologue et son patient : un dialogue singulier qui ouvre de nouveaux champs de recherche

| PAR FRANCIS EUSTACHE

Avec des méthodes *a priori* très simples, parfois un dialogue entre un clinicien-chercheur et un patient, la neuropsychologie ouvre de nouveaux domaines de recherche comme celui des liens, toujours discutés, entre mémoire épisodique et mémoire sémantique ou entre mémoire (tournée vers le passé) et projection dans le futur.



Un article, paru en 2014 dans *Nature*, est consacré aux dernières découvertes réalisées sur le cerveau de Henry Gustav Molaison, alias le patient HM, combinant des explorations numérisées en IRM 3D et des analyses histologiques (1). Cette publication, fruit de cinq ans de travail de toute une équipe, apporte des éléments inédits sur le cerveau d'HM, décédé le 2 décembre 2008, et permet des inférences nouvelles sur les liens entre sa sémiologie et les lésions de son cerveau ; elle est aussi l'occasion de souligner la contribution essentielle des patients à nos connaissances sur les relations entre cerveau et cognition. Le patient HM est emblématique de la neuropsychologie de la mémoire et même de la neuropsychologie tout entière, au même titre que le patient Leborgne (ou Tan) pour l'aphasie, d'Auguste D. pour la maladie d'Alzheimer, de Phineas Gage pour la cognition

sociale et de tant d'autres inconnus qui, dans leur infortune, ont participé au progrès des connaissances.

Pour revenir à la neuropsychologie de la mémoire, un autre amnésique, le patient KC, s'est éteint le 27 mars 2014, à l'âge de 62 ans, victime d'un accident cardio-vasculaire dans une maison de retraite de Toronto où il vivait (Figure 1). Kent Cochrane, dont le nom fut dévoilé au grand public après son décès (comme le patient HM), est le patient emblématique d'Endel Tulving, dont le syndrome amnésique, particulièrement pur, a permis de forger l'opposition entre mémoire épisodique et mémoire sémantique. La particularité du patient KC était de présenter une amnésie épisodique très sélective, respectant les autres systèmes de mémoire, notamment la mémoire sémantique et cela, tant dans la composante antérograde que rétrograde. Ces études avec KC ont donné lieu à une quarantaine de publications référencées qui ont fait progresser les connaissances, bien au-delà de la neuropsychologie et des neurosciences cognitives, puisque ces concepts sont maintenant utilisés dans de nombreuses disciplines scientifiques. Les études menées avec KC ont permis d'imposer le concept essentiel de mémoire épisodique, dans toute sa richesse, et de bien le dissocier de celui de mémoire sémantique. Parfois sous la forme de « simples discussions », ces études ont ouvert de nouvelles thématiques comme les relations entre mémoire et identité (comment KC a intégré ses nouveaux traits de caractère à sa personnalité actuelle, comment il est capable de se décrire en conséquence, malgré son amnésie majeure), entre passé et futur (la mémoire épisodique étant aussi une mémoire permettant de se projeter dans le futur). Sur ce dernier point, un article paru peu après le décès de KC rapporte un dialogue entre le patient et Endel Tulving sur la



Figure 1 - Endel Tulving (à gauche de la photo) et Kent Cochrane (alias K.C.) en 2003 à Toronto (Courtoisie d'Endel Tulving).

notion de temps : KC maîtrise parfaitement tous les éléments conceptuels liés au temps mais est incapable malgré cela de se projeter dans le temps, que ce soit vers le passé ou vers le futur (2). Nous avons par ailleurs souligné, dans mon Unité de recherche, la fragilité de ce « voyage mental dans le temps », notamment vers le futur, dans différentes pathologies comme l'ictus amnésique idiopathique ou la démence sémantique.

Ces études ont aussi entraîné des découvertes dans d'autres secteurs de la neuropsychologie, y compris la description de nouveaux syndromes comme l'amnésie développementale (ou syndrome amnésique de l'enfant), où cette même dissociation épisodique/sémantique est retrouvée, et avec quelle acuité ! Ce syndrome souligne le fait que la mémoire sémantique se met en place avant la mémoire épisodique et que cette dernière prend nécessairement appui sur la mémoire sémantique (3). Les travaux se sont aussi étendus à différents domaines des neurosciences cognitives : imagerie cérébrale, stimulation magnétique transcranienne, sans oublier les travaux magnifiques de Nicola Clayton sur la mémoire « episodic-like » du geai buissonnier à gorge blanche, petit corvidé à peine plus gros qu'un merle, à même de faire réfléchir l'Homme sur la suprématie de sa mémoire ! Les conséquences cliniques et théoriques des dialogues avec KC ont donc été considérables (4, 5). L'histoire d'un concept n'est toutefois jamais linéaire, s'étouffant progressivement au fil du temps comme un long fleuve tranquille : des résistances sont apparues face à ce nouveau concept de mémoire épisodique, jugé envahissant bien qu'imprécis pour les uns, inutile pour d'autres. Les liens supposés avec la mémoire sémantique ont donné lieu aux débats les plus houleux. Endel Tulving a toujours eu l'énergie et la force de persuasion pour résister aux critiques. Pendant longtemps tout de même, un syndrome clinique s'intégrait mal à la théorie selon laquelle la mémoire épisodique s'appuie nécessairement sur la mémoire sémantique et qui postule qu'aucun souvenir épisodique ne peut émerger en l'absence de représentations sémantiques le concernant. La démence sémantique, qui fait partie des dégénérescences lobaires frontotemporales, se présente de façon inverse, tout du moins au début de son évolution, puisque des troubles conceptuels massifs coexistent avec la formation possible de nouveaux souvenirs, « au jour le jour ». Plus largement, la démence sémantique, ou variante temporelle de démence fronto-temporale, se caractérise par des troubles majeurs de la mémoire sémantique qui contrastent avec une préservation des aspects phonologiques et syntaxiques du langage. De

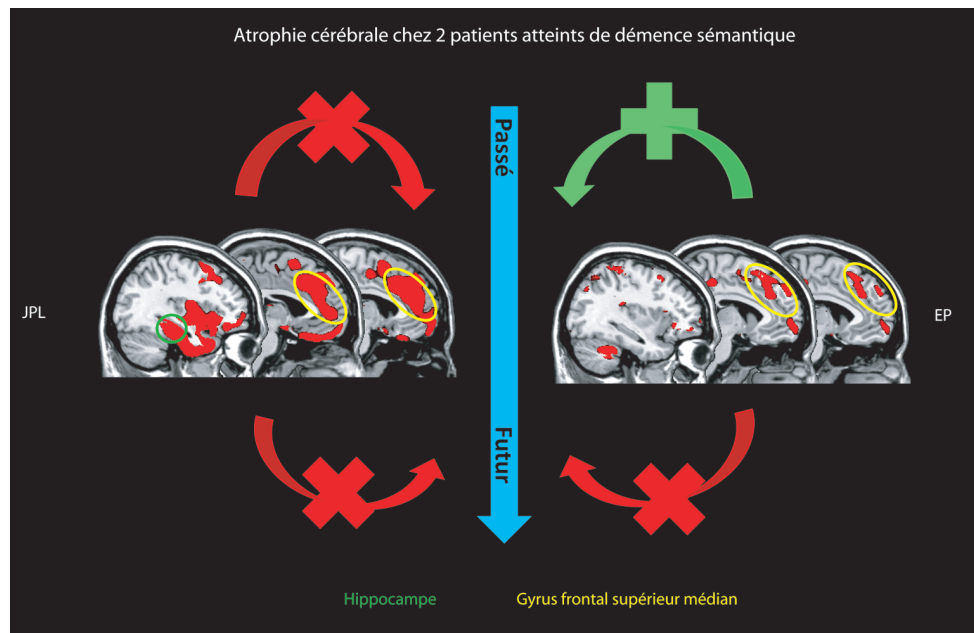


Figure 2 - Les deux patients, JPL et EP, sont atteints de démence sémantique mais l'atrophie cérébrale révélée par une analyse en voxel-based morphometry (VBM) est en partie différente dans les deux cas. Ils présentent tous les deux une atrophie des gyri temporal latéral et frontal supérieur médian bilatéral (encadrés en jaune). Une atrophie de l'hippocampe antérieur (encadré en vert) est en plus détectée chez JPL, alors qu'on ne la constate pas chez EP. Contrairement à JPL, EP réussit à se rappeler du passé (signe + en vert), mais aucun des deux patients ne réussit à se projeter dans le futur (signe x en rouge). L'atteinte frontale supérieure médiane, chez les deux patients, joue certainement un rôle important dans leur impossibilité à se projeter dans le futur. La différence d'atrophie cérébrale dans la région hippocampique permet de rendre compte des différences de projection dans le passé. Par ailleurs, les études en IRM fonctionnelle d'activation menées par Armelle Viard et ses collaborateurs suggèrent différents mécanismes de compensation qui permettent aux patients de palier en partie leurs déficits.

plus, même s'il est imprécis, le langage conversationnel reste possible à un stade de l'évolution où les troubles lexico-sémantiques (manque de disponibilité lexicale et altération de la signification des concepts) sont massifs. La démence sémantique se distingue des aphasies dégénératives non-fluents où les troubles phonologiques et syntaxiques sont au contraire au premier plan. Dans ces maladies neurodégénératives, la symptomatologie très spécifique s'explique en premier lieu par une localisation de l'atrophie, parfois pendant plusieurs années, à des régions délimitées du cerveau. Dans la démence sémantique, l'atrophie cérébrale affecte massivement les pôles temporaux, avec une asymétrie le plus souvent au détriment de l'hémisphère gauche. Fait important, contrairement à ce qui avait été affirmé antérieurement, la formation hippocampique est également touchée, à un même degré que dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, malgré des troubles sémantiques massifs, les patients atteints de démence sémantique n'ont pas de difficultés majeures à évoquer les événements du quotidien. Les sujets de conversation des patients sont souvent limités à leurs activités journalières, mais ils continuent à gérer leur vie de façon autonome. Cette relative préservation de la mémoire épisodique, en dépit de l'atteinte de l'hippocampe et malgré l'importance des troubles sémantiques, constitue un aspect paradoxal et sans doute le plus intrigant du tableau clinique. Le paradoxe n'est pas restreint à la mémoire rétrospective (tournée vers le passé) ; elle concerne aussi la projection vers le futur (ou mémoire du futur), qui peut être en partie

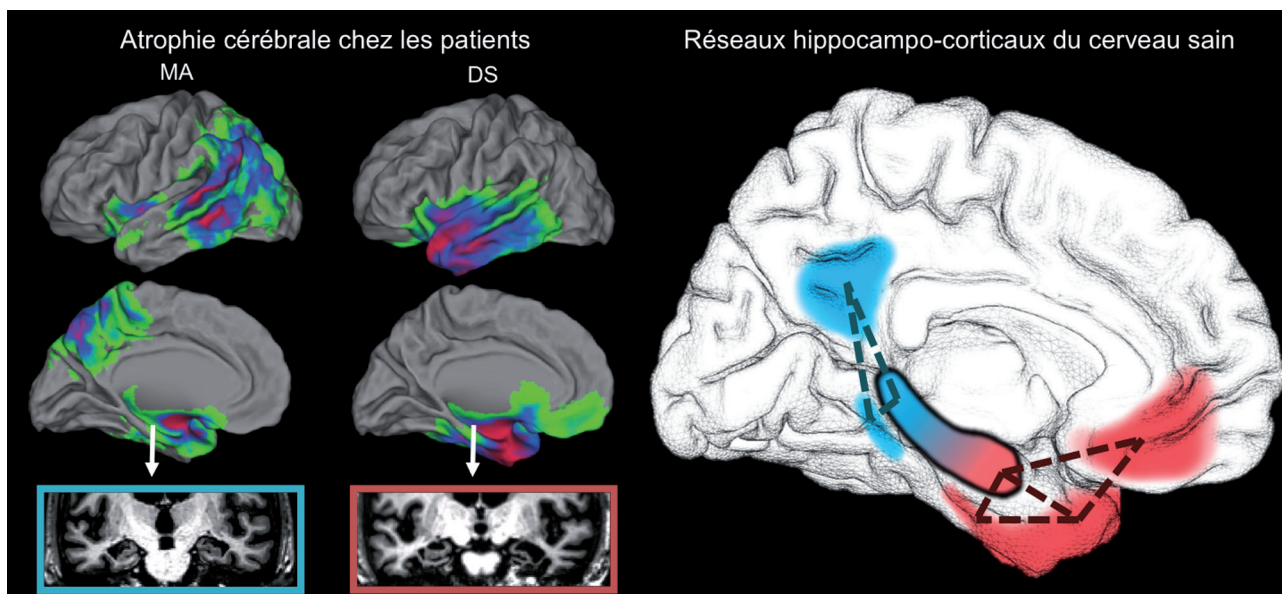


Figure 3 Gauche. Au-delà de différences marquées, les profils d'atrophie de substance grise retrouvés dans la maladie d'Alzheimer (MA) et la démence sémantique (DS) se recouvrent partiellement, et notamment au niveau de l'hippocampe (haut: analyse de groupe voxel à voxel comparant patients MA et DS à des sujets âgés sains, extrait de La Joie et al, *Neuron* 2014; bas: images représentatives de deux patients).

Droite: L'étude de sujets sains en IRMf au repos a montré que l'hippocampe (structure entourée de noir) est au carrefour de deux réseaux cérébraux, présentés en couleurs. Or, la connectivité de l'hippocampe avec le réseau postérieur (bleu) sous-tendrait spécifiquement les capacités de mémoire épisodique dans le cerveau sain; c'est justement ce réseau qui serait fortement atteint dans la MA et préservé dans la DS. Le réseau antérieur, pas ou peu impliqué en mémoire épisodique, serait au contraire particulièrement vulnérable à la DS (voir réf. 8).

préservée chez certains patients, même si cette composante de la mémoire semble particulièrement fragile. Deux publications récentes s'appuyant, d'une part sur des études anatomiques détaillées et d'autre part sur des explorations en IRMf, ont permis de mieux comprendre ces liens entre mémoire du passé et mémoire du futur et la diversité de leurs altérations dans la démence sémantique. Elles montrent bien que les données de la pathologie sont essentielles pour comprendre les relations entre mémoire épisodique et mémoire sémantique. Les diverses dissociations de performances soulignent également l'importance de la plasticité cérébrale, capable de compenser certains déficits, chez des patients aux prises avec une maladie dégénérative. Les études de neuroimagerie contribuent aujourd'hui à une vision beaucoup plus dynamique que par le passé de la neuropsychologie de ces affections (6, 7, voir figure 2).

D'autres études, utilisant des approches en imagerie multimodale, ont cherché à comprendre pourquoi la maladie d'Alzheimer et la démence sémantique sont tellement différentes sur le plan clinique alors que les examens en IRM révèlent dans les deux cas une atrophie massive de la région de l'hippocampe. Un travail récent (8 ; figure 3) s'est intéressé, non seulement à l'atteinte cérébrale de ces deux maladies, mais également à la connectivité fonctionnelle en utilisant la technique de l'IRMf au repos. Cette approche

permet d'identifier les régions cérébrales dont l'activité varie de façon synchrone. Il ressort de ces analyses que la maladie d'Alzheimer et la démence sémantique sont caractérisées par l'atteinte de réseaux cérébraux distincts mais qui incluent tous deux l'hippocampe. Ces réseaux sous-tendent des fonctions cognitives différentes : leur fonctionnalité ou leur atteinte permet d'expliquer les sémiologies respectives et très différentes de la maladie d'Alzheimer et de la démence sémantique. En d'autres termes, l'atteinte d'une même structure située au carrefour de deux réseaux distincts semble pouvoir déclencher des déficits cognitifs différents en fonction du réseau spécifiquement touché. Un paradoxe en cours d'élucidation grâce aux progrès conjoints, devenus indissociables (9), de la neuropsychologie et des neurosciences cognitives.

eustache-f@chu-caen.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Annese J. et al. (2014) *Nature*, 8, 85-9.
- (2) Craver CF et al. (2014) *Neuropsychologia*, 57 ; 191-5.
- (3) Vargha-Kadem et al. (1997) *Science*, 277 ; 376-80.
- (4) Eustache F, Desgranges B (2008) *Neuropsychology Rev*, 18 ; 53-69.
- (5) Eustache F, Desgranges B (2012) *Les chemins de la mémoire*, Le pommier/ Inserm.
- (6) Viard A et al. (2013) *Neuropsychologia*, 51 ; 2620-32.
- (7) Viard A et al. (2014) *PlosOne*, 9 ; e111046.
- (8) La Joie R et al. (2014) *Neuron*, 81 ; 1417-28.
- (9) Rosenbaum S et al. (2014) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1316, 105-33.

Auto-anticorps dirigés contre des protéines de surface neuronale : un modèle de modulation fonctionnelle de la transmission synaptique

| PAR BASTIEN JOUBERT¹, JÉRÔME HONNORAT^{1,2}

La pathologie fournit parfois d'excellents modèles pour l'étude des mécanismes de physiologie cellulaire. Cette démarche est illustrée ici avec l'étude des protéines de surface neuronale, au niveau synaptique



Introduction

La mise en évidence chez des patients d'auto-anticorps dirigés contre des protéines exprimées à la surface des neurones a éveillé un intérêt croissant ces dix dernières années du fait de leur association à un large spectre de syndromes neurologiques (1). Les protéines ciblées par ces auto-anticorps sont systématiquement des acteurs clés de la transmission synaptique, principalement des récepteurs aux neurotransmetteurs ou des protéines qui leur sont associées (tableau). La présence de ces auto-anticorps est associée à des manifestations cliniques variées témoignant de la diversité des structures neurologiques altérées (hippocampe, cervelet, noyaux gris centraux, jonction neuromusculaire, réseaux inhibiteurs moteurs ou sensoriels du tronc cérébral ou de la moelle épinière). Un effet pathogène direct est suggéré par la localisation membranaire de l'antigène reconnu qui le rend directement accessible aux auto-anticorps, par la corrélation entre l'évolution clinique et le titre d'anticorps, par la mise en évidence d'une sécrétion intrathécale des anticorps en cause, et enfin par la réversibilité des symptômes sous traitement immunosuppresseur. Dans de nombreux cas, cette argumentation est de plus étayée par la démonstration *in vitro*, en présence d'anticorps de patients, d'une diminution de l'expression de l'antigène cible à la surface de neurones ou de cellules transfectées, voire d'une alté-

ration des fonctions assumées par ces protéines dans ces modèles (tableau). Enfin, pour certains cadres pathologiques le mode d'action de ces auto-anticorps commence à être plus précisément élucidé, mettant au jour des altérations complexes des mécanismes de régulation de la transmission synaptique. L'étude de l'effet de ces auto-anticorps humains met ainsi en lumière le rôle clé des protéines ciblées dans la transmission synaptique, ainsi que leurs mécanismes de régulation physiologique. Nous allons détailler dans les sections suivantes les mécanismes d'actions des auto-anticorps pour lesquels un effet fonctionnel a pu être bien démontré.

Anticorps dirigés contre le récepteur NMDA

Le récepteur glutamatergique sensible au N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) est l'un des principaux récepteurs ionotropiques au glutamate du système nerveux central (SNC). Hétérotétramère composé de 2 sous-unités obligatoires GluN1 et de deux sous-unités auxiliaires GluN2 (GluN2A-D), il fonctionne comme un canal cationique transmembranaire post-synaptique capable de faire entrer les ions Ca^{2+} et Na^+ et de faire sortir les ions K^+ de la cellule (2).

Le NMDAR joue donc un rôle fondamental dans les mécanismes de plasticité synaptique

Son activation requiert une dépolarisation préalable de la région post-synaptique en sus de la stimulation du récepteur par le glutamate, ce qui en fait un détecteur de coïncidence

¹Service de Neuro-oncologie, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Lyon

²Équipe Neuro-oncologie et Neuro-inflammation (ONCOFLAM), Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL), Université Claude Bernard Lyon 1, Inserm U1028, CNRS UMR5292.

dont le rôle est central dans les phénomènes de potentiation et de dépression à long terme (LTP, LTD) (2). Le NMDAR joue donc un rôle fondamental dans les mécanismes de plasticité synaptique qui sous-tendent des processus physiologiques tels que la mémoire et les autres fonctions cognitives.

Les auto-anticorps dirigés contre le NMDAR s'associent spécifiquement à un tableau très stéréotypé d'encéphalite auto-immune (3). Les encéphalites à anti-NMDAR surviennent préférentiellement chez des femmes jeunes et sont associées à un tératome ovarien dans 60% des cas. L'atteinte clinique associe prodromes infectieux, symptomatologie psychiatrique d'installation subaiguë, mouvements anormaux impliquant notamment la sphère oro-faciale, épilepsie, dysautonomie, troubles de la vigilance et dépression respiratoire d'origine neurologique centrale. Si ce tableau peut être très sévère, une récupération progressive est généralement observée sous traitement immunomodulateur et 90% des patients sont guéris deux ans après le début de la maladie. Actuellement, une quarantaine de patients sont diagnostiqués par an en France.

In vitro, l'application de ces anticorps sur des neurones hippocampiques murins en culture aboutit à l'abrogation spécifique des courants NMDA (3). Il n'y a pas d'argument pour une inhibition directe des fonctions du récepteur, alors qu'on observe une diminution quantitative de l'expression du récepteur à la surface post-synaptique, tant *in vitro* sur des neurones en culture que *in vivo* après injection intra-hippocampique chez le rat d'anticorps de patients et qu'au sein des hippocampes des patients autopsiés. Cette diminution de la densité post-synaptique du NMDAR est réversible après l'élimination de l'anticorps, est dose-dépendante et est liée à l'internalisation des complexes anticorps-NMDAR au sein des endolysosomes suite au cross-linking des récepteurs par les anticorps divalents (3). D'autre part, la fixation de l'anticorps sur le NMDAR perturbe sa fixation à la protéine post-synaptique EphB2, ce qui favorise la mobilisation du récepteur vers les régions extra-synaptiques, où a lieu préférentiellement son internalisation, au détriment de la région post-synaptique, où il exerce son rôle fonctionnel. L'internalisation des NMDAR semble avoir des conséquences complexes sur les réseaux neuronaux. Ainsi, l'application d'anticorps de patients sur un modèle de réseau neuronal cortical *in vitro* fait décroître la fréquence des pointes et décharges spontanées tandis que persiste une activité rythmique au sein de ces réseaux. *In vivo*, l'infusion intra-ventriculaire de LCR ou d'anticorps purifiés de patients anti-NMDAR chez le rat aboutit à un état d'hyperexcitabilité du cortex moteur et à un excès de glutamate extracellulaire qui semblent liés à l'altération de la LTD et/ou à la réduction des NMDAR sur les neurones GABAergiques. Enfin, il a été récemment montré que l'infusion prolongée du LCR des patients dans les ventricules cérébraux de souris induisait chez ces animaux des troubles mnésiques et des modifications comportementales de type dépressif. L'ensemble de ces données suggère donc que les auto-anticorps anti-NMDAR sont capables de moduler la mobilité et le recyclage des NMDAR à la surface neuronale, aboutissant à des perturbations de mécanismes

régulateurs au sein des réseaux neuronaux et provoquant ainsi les troubles neurologiques et psychiatriques observés chez les patients.

Anticorps dirigés contre les récepteurs AMPA

Les récepteurs glutamatergiques sensibles à l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA) sont, avec les NMDAR, les principaux récepteurs ionotropiques au glutamate du SNC et agissent comme des canaux ioniques perméables aux cations. Ils sont responsables de la dépolarisation primaire des neurones après stimulation glutamatergique, et les modifications de leur niveau de phosphorylation et de leur distribution synaptique sous-tendent les mécanismes majeurs de plasticité synaptique que sont la LTP et la LTD. Quatre sous-unités sont connues (GluA1-4) qui s'assemblent en hétérotétramères pour former un récepteur fonctionnel (4).

Des anticorps dirigés contre les AMPAR ont été mis en évidence chez des patients souffrant d'encéphalite auto-immune. Le tableau clinique est différent des patients présentant des anti-NMDAR et la fréquence de ces encéphalites bien moindre. Deux à trois patients sont actuellement identifiés par an en France. L'âge de survenue et l'association à des cancers est variable dans cette encéphalite auto-immune rare, dont la présentation clinique est hétérogène, mais associe généralement une confusion, des troubles psychiatriques et de mémoire, ainsi que des crises d'épilepsie temporale. L'application des anticorps de patients sur des neurones hippocampiques en culture entraîne la diminution de la densité post-synaptique en AMPAR de façon spécifique, dose-dépendante et réversible. Cette diminution de l'expression de surface des AMPAR est liée à une augmentation rapide de l'internalisation de ces récepteurs suivie de leur dégradation dans les lysosomes. Dans ce modèle, l'internalisation des AMPAR s'accompagnait d'une décroissance des courants AMPA, sans altération des courants NMDA, d'une diminution compensatrice du tonus inhibiteur GABAergique et d'une augmentation globale de l'excitabilité neuronale. Ainsi, ces données confortent l'hypothèse d'un rôle pathologique direct des anticorps anti-AMPA, bien que les conséquences fonctionnelles à l'échelle des réseaux neuronaux chez l'homme restent largement inconnues.

Anticorps dirigés contre les récepteurs mGluR1

Le récepteur métabotrope au glutamate de type 1 (mGluR1), est exprimé de façon diffuse au sein du SNC. Dans le cervelet, il est essentiellement exprimé sur le versant post-synaptique du soma et des épines dendritiques des cellules de Purkinje, au niveau des synapses avec les fibres parallèles issues des cellules granulaires (5).

Enfin, l'injection intrathécale de ces anticorps chez la souris reproduit l'ataxie cérébelleuse observée chez les patients

L'activation de mGluR1 aboutit à l'activation de deux voies de signalisation intracellulaires. La première voie est mise en jeu lors de la survenue concomitante d'une dépolarisation

sation membranaire et de la stimulation de mGluR1 par le glutamate et aboutit à une diminution de l'expression post-synaptique des AMPAR (5). Le récepteur mGluR1 joue ainsi un rôle clé dans la LTD cérébelleuse, un mécanisme de plasticité synaptique impliqué dans les fonctions d'apprentissage moteur dépendantes du cervelet (5). La deuxième voie de signalisation aboutit à l'activation d'un canal ionique nécessaire à l'excitation post-synaptique lente des cellules de Purkinje (5). Des auto-anticorps dirigés contre mGluR1 ont été identifiés chez cinq patients souffrant d'ataxie cérébelleuse auto-immune. L'application de ces anticorps sur des neurones en culture ou des tranches aiguës de cervelet altère le potentiel de membrane basal des cellules de Purkinje et réduit l'efficacité de la LTD, un effet qui semble liée à la modulation fonctionnelle directe du récepteur par les anticorps des patients. Enfin, l'injection intrathécale de ces anticorps chez la souris reproduit l'ataxie cérébelleuse observée chez les patients et s'accompagne d'une altération réversible des réflexes oculo-vestibulaires dépendants de la LTD cérébelleuse. Les ataxies cérébelleuses à anti-mGluR1 offrent donc un modèle très intéressant de modulation *in vivo* de l'excitabilité et de la plasticité synaptique cérébelleuses.

Anticorps dirigés contre le récepteur nicotinique musculaire

Sur le versant post-synaptique de la jonction neuromusculaire (JNM), les récepteurs cholinergiques nicotiniens (nAChR) jouent un rôle primordial dans la transmission du signal moteur. Il s'agit de canaux ioniques transmembranaires pentamériques perméables aux cations (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}). Schématiquement, la liaison de l'acétylcholine libérée par les terminaisons nerveuses au sein de la JNM sur son récepteur à la surface du myocyte entraîne sa dépolarisation membranaire, puis un influx calcique intra-cytosolique massif à l'origine de la contraction musculaire. La myasthénie auto-immune est une maladie neuromusculaire acquise caractérisée par une fatigabilité musculaire et un décrétement des potentiels d'action motrice à la stimulation nerveuse répétitive traduisant l'épuisement de la transmission cholinergique au sein de la JNM. Des auto-anticorps dirigés contre la sous-unité $\alpha 1$ du nAChR sont retrouvés chez plus de 80 % de ces patients (6). Le rôle pathogène de ces anticorps a été bien évalué *in vitro* et chez l'animal. Ainsi, l'immunisation active de rongeurs par des nAChR contenant la sous-unité $\alpha 1$ comme le transfert passif d'anticorps de patients myasthéniques induit un phénotype similaire à la myasthénie, au moins au plan électrophysiologique (6). Les mécanismes à l'origine des troubles moteurs des patients apparaissent multiples. Les auto-anticorps anti-AChR pourraient ainsi bloquer le site de fixation de l'acétylcholine, altérer la structure de la JNM, et enfin augmenter l'internalisation et la dégradation des AChR (6). La myasthénie auto-immune est ainsi l'un des exemples les mieux décrits de pathologie neurologique liée à l'action pathogène d'un auto-anticorps dirigés contre une protéine de surface.

Anticorps dirigés contre la protéine Lgi1

La *leucine-rich glioma inactivated 1* (Lgi1) est une protéine sécrétée au sein du tissu nerveux, dont un rôle de régulation de l'excitabilité neuronale a été suggéré. En effet, Lgi1 sous forme d'homodimère interagit avec deux métalloprotéases, ADAM22 en post-synaptique et ADAM23 en pré-synaptique pour permettre le recrutement du canal potassique Kv1.1 dans la région pré-synaptique, et du récepteur glutamatergique de type AMPA en post-synaptique. De plus, la sécrétion de Lgi1 permettrait de favoriser l'activation de Kv1.1 par le biais de la modulation de sa sous-unité auxiliaire Kv β 1. Les auto-anticorps dirigés contre Lgi1 sont associés à des encéphalites auto-immunes très particulières caractérisées par deux types de syndromes cliniques : d'une part, une atteinte hippocampique associant troubles de mémoire, confusion et crises convulsives temporales et, d'autre part, une atteinte des aires motrices caractérisée par des crises dystoniques brachio-faciales alternantes caractéristiques de la maladie. Les anticorps anti-Lgi1 empêchent *in vitro* la liaison entre Lgi1 et ADAM22 de façon réversible et dose-dépendante, avec comme conséquence une réduction de l'expression membranaire post-synaptique des AMPAR (7). L'effet pathologique de ces anticorps semble donc dû à une altération de l'interaction entre les versants pré- et post-synaptique aboutissant à une dérégulation de l'expression post-synaptique des AMPAR.

Anticorps dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendants

Les canaux calciques voltage-dépendants (VGCC) sont des canaux ioniques perméables au calcium dont l'ouverture dépend de la polarité membranaire et qui sont exprimés dans les régions pré-synaptiques des terminaisons nerveuses. Ils contiennent une sous-unité obligatoire $\alpha 1$ dont l'isoforme (Ca_v1 , $\text{Ca}_v2.1$, $\text{Ca}_v2.2$, $\text{Ca}_v2.3$ ou Ca_v3) conditionne les caractéristiques fonctionnelles du récepteur (types L, P/Q, N, R ou T, respectivement). La dépolarisation de la terminaison nerveuse induite par l'arrivée d'un potentiel d'action moteur le long de l'axone est à l'origine de l'ouverture de ce canal et d'un influx de calcium intra-cytosolique qui déclenche la libération des vésicules d'exocytoses pré-synaptiques. Les anticorps dirigés contre la sous-unité $\alpha 1$ du récepteur VGCC de type P/Q ($\text{Ca}_v2.1$) sont retrouvés chez 90 % des patients souffrant du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS), un syndrome myasthénique de type pré-synaptique caractérisé par une fatigabilité musculaire, des troubles végétatifs, une aréflexie et une très forte association au cancer pulmonaire à petites cellules (8), qui est observé chez environ 60 % des patients. Chez les rongeurs, les mutations inactivatrices du VGCC, l'immunisation active par des fragments de VGCC et l'immunisation passive au moyen d'anticorps purifiés de patients aboutissent à un phénotype de LEMS et à une diminution de la libération d'acétylcholine à la JNM (8). *In vivo*, le transfert passif d'anticorps anti-VGCC divalents diminue la densité des VGCC à la surface cellulaire, mais pas le transfert de fragments Fab' monovalents, suggérant une internalisation dépendant du cross-linking.

Nouveautés en neurosciences

Tableau - Auto-anticorps dirigés contre des protéines de surface neuronale : cibles antigéniques, manifestations cliniques associées et rôle physiopathologique

Fonction	Structure	Manifestations cliniques	Région(s) ciblée(s)	Effet fonctionnel Démontré*	
Récepteurs ionotropiques					
NMDAR	Transmission excitatrice du SNC, LTP, LTD	Hétérotétramère Canal cationique	Amnésie antérograde, épilepsie, mouvements anormaux, hypoventilation centrale, psychose	Région charnière entre les 2 lobes amino-terminaux de GluN1	Oui
AMPA	Transmission excitatrice du SNC	Hétérotétramère Canal cationique	Amnésie antérograde, troubles du comportement, épilepsie, déficits moteurs, syndrome cérébelleux, troubles du sommeil, encéphalite fulminante	Lobe amino-terminal inférieur de GluA1 et / ou GluA2	Oui
GABA_AR	Transmission inhibitrice rapide du SNC	Hétéropentamère Canal chlorure	Epilepsie, troubles psychiatriques et du comportement, amnésie antérograde, ataxie, mouvements anormaux	α1, β3	Modulation fonctionnelle <i>in vitro</i>
nAChR musculaire	Transmission cholinergique neuromusculaire	Hétéropentamère Canal cationique	Myasthénie	α1	oui
nAChR ganglionnaire	Transmission cholinergique végétative	Hétéropentamère Canal cationique	Troubles végétatifs	α3	Modulation fonctionnelle <i>in vitro</i>
GlycineR	Modulation inhibitrice des réseaux moteurs, sensoriels et autonomes	Hétéropentamère Canal chlorure	SPR, PERM, hyperekplexie	α1	Modulation fonctionnelle <i>in vitro</i>
Récepteurs métabotropiques					
mGluR1	Transmission excitatrice lente cérébelleuse, LTD	RCPG homodimérique	Syndrome cérébelleux	Domaine extracellulaire	Oui
mGluR5	Modulation des signaux glutamatergiques et GABAergiques	RCPG homodimérique	Encéphalite limbique	NC	Non
GABA_BR	Transmission inhibitrice lente du SNC, modulation du signal glutamatergique	RCPG	Encéphalite limbique, ataxie cérébelleuse	NC	Non
Dopamine-R2	Régulation négative dopaminergique	RCPG	Troubles du mouvement, troubles psychiatriques, troubles du sommeil	NC	Non
Canaux ioniques voltage-dépendants					
VGCC (P/Q)	Libération des neurotransmetteurs dans le SNC et à la JNM	Sous-unité obligatoire α1 +/- sous-unités accessoires	LEMS, Ataxie cérébelleuse	α1	Oui
Autres					
Lgi1	Modulation de l'expression des AMPAR post-synaptiques et de l'activité du VGKC de type Kv1.1	Homodimère sécrété	Amnésie antérograde, épilepsie, troubles du sommeil paradoxal, dystonie brachio-faciale	NC	Oui
Caspr2	Organisation structurelle de la gaine de myéline, rôle supposé dans la formation des synapses et l'arborisation dendritique	Protéine d'adhérence (neurexine)	Encéphalite limbique, dysautonomie, neuromyotonie, troubles du sommeil (agrypnia excitata)	Domaine extracellulaire	Non
DPPX	Régulation du canal potassique Kv4.2	Famille des dipeptidyl-aminopeptidases	Encéphalopathie, syndrome cérébelleux, rigidité musculaire, mouvements anormaux, épilepsie, hyperekplexie	NC	Non
GAD65	Synthèse et exocytose du GABA	Dimère ; enzyme ancrée aux vésicules d'exocytose	Ataxie cérébelleuse, encéphalite limbique, SPR, PERM, épilepsie réfractaire, mouvements anormaux	Variable	Oui
IgLON5	inconnu	Protéine d'adhésion (immunoglobuline)	Troubles du sommeil paradoxal, stridor nocturne, ataxie cérébelleuse, dysautonomie, dysarthrie et dysphagie	NC	Non

Abréviations : SNC : système nerveux central ; LTP : potentiation à long terme ; LTD : dépression à long terme ; RCPG : récepteur à 7 domaines transmembranaire couplé à une protéine G ; LEMS : syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, SPR : syndrome de la personne raide ; PERM : encéphalomyélite progressive avec rigidité et myoclonus ; JNM : Jonction neuromusculaire ; NC : non connu.

* Données *in vitro* robustes et/ou modèle animal

king des VGCC. Ces mêmes anticorps sont retrouvés chez 45 % des patients atteints d'ataxie cérébelleuse paranéoplasique, où ils semblent également jouer un rôle pathologique, puisque l'injection intrathécale chez la souris des anticorps de ces patients reproduit l'ataxie. De plus, on observe à l'autopsie des patients souffrant d'une ataxie cérébelleuse à anticorps anti-VGCC, une réduction majeure de la densité des VGCC dans l'ensemble du cervelet. Il existe en fait un chevauchement entre l'ataxie cérébelleuse paranéoplasique à anti-VGCC et le LEMS, puisque 45 % des ataxies cérébelleuses à anti-VGCC s'accompagnent de signes cliniques ou électriques de LEMS, et qu'inversement, 9 % des LEMS documentés présentent une ataxie cérébelleuse. De plus, des anticorps anti-VGCC provenant de patients souffrant de LEMS sans manifestation cérébelleuse peuvent *in vitro* réduire l'expression du VGCC à la surface des cellules granulaires et des cellules de Purkinje. Différentes études ont suggéré que le rôle de l'épitope reconnu par les auto-anticorps pourrait être déterminant dans la caractérisation du phénotype clinique. L'ensemble de ces données suggère donc que les anticorps anti-VGCC sont capables d'altérer le fonctionnement de leur cible antigénique *in vitro* et *in vivo*, mais les mécanismes aboutissant à la dysfonction élective de la JNM ou de la transmission synaptique cérébelleuse restent encore à éclaircir.

Anticorps dirigés contre l'enzyme GAD65

La Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) catalyse la transformation du glutamate en GABA, le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Les neurones GABAergiques du SNC expriment deux isoformes de 65 et 67 kDa de cette enzyme (GAD65 et GAD67). GAD67 est soluble, d'expression cytoplasmique et participe au maintien des taux basaux de GABA. Par contre, l'isoforme GAD65 est fixée à la membrane des vésicules d'exocytose par des interactions hydrophobes. GAD65 assure les variations quantitatives de la production du GABA tout en jouant aussi un rôle dans les mécanismes de son exocytose. Les anticorps anti-GAD65 sont associés à plusieurs syndromes neurologiques auto-immuns, comme des ataxies cérébelleuses, le syndrome de la personne raide (SPR) et ses variantes, certaines encéphalites limbiques, des épilepsies réfractaires et des mouvements anormaux. Dans un certain nombre de cas, un rôle pathogène direct des anticorps anti-GAD65 a été suggéré (9). Les effets fonctionnels des anticorps retrouvés chez les patients et le phénotype clinique associé semblent dépendre de l'épitope reconnu. *In vitro*, les anticorps de patients entraînent une inhibition de l'activité enzymatique de GAD65 ainsi qu'une perte de la liaison hydrophobe entre GAD65 et les vésicules d'exocytose et leur incubation sur des tranches aiguës cérébelleuses *ex vivo* altère la transmission synaptique inhibitrice. Enfin, l'injection intrathécale d'anticorps de patients ou d'anticorps monoclonaux dirigés contre des épitopes consensuels retrouvés chez les patients induit chez le rat un excès de glutamate extracellulaire, une désinhibition du cortex pré-moteur et une hyperexcitabilité spinale. Sur le plan comportemental on observe chez ces

animaux des altérations locomotrices de type cérébelleux et une perte du comportement exploratoire. S'il existe donc des arguments forts pour considérer que les anti-GAD65 jouent, chez l'homme, un rôle direct sur la neurotransmission GABAergique, les mécanismes précis sous-tendant ce phénomène restent inconnus.

Conclusion

De nombreux auto-anticorps retrouvés chez des patients présentant des troubles neuro-psychiatriques et dirigés contre des protéines de surface neuronale semblent capables de moduler la fonction et/ou l'expression membranaire des protéines qu'ils ciblent. Des mécanismes d'action variés ont pu être démontrés, comme l'internalisation active ou l'inhibition directe de récepteurs synaptiques, ainsi que l'altération de la mobilité de ces récepteurs à la surface membranaire et la perturbation de leur interaction avec leurs protéines partenaires à la synapse. Les conséquences de ces anomalies à l'échelle des réseaux neuronaux sont loin d'être complètement établies, bien que l'altération des mécanismes de plasticité synaptique, de l'excitabilité neuronale ou des mécanismes de rétrocontrôle inhibiteur soit démontrée pour plusieurs de ces auto-anticorps. Bien que rares, ces syndromes neurologiques auto-immuns offrent un champ d'investigation riche qui nécessite une approche translationnelle entre neurobiologistes, immunologistes et cliniciens.

bastien.joubert@gmail.com
jerome.honnorat@chu-lyon.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Honnorat J. 2014. Therapeutic approaches in antibody-associated central nervous system pathologies. *Rev Neurol (Paris)* 170(10) : 587-594
- (2) Fan X, Jin WY, Wang YT. 2014. The NMDA receptor complex: a multifunctional machine at the glutamatergic synapse. *Front Cell Neurosci.* 8: 160
- (3) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice Gordon R. 2011. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 10(1) : 63-74
- (4) Henley JM, Wilkinson KA. 2013. AMPA receptor trafficking and the mechanisms underlying synaptic plasticity and cognitive aging. *Dialogues Clin Neurosci.* 15(1): 11-27
- (5) Hartmann J, Konnerth A. 2009. Mechanisms of metabotropic glutamate receptor-mediated synaptic signalling in cerebellar Purkinje cells. *Acta Physiol.* 195(1): 79-90.
- (6) Lindstrom JM. 2000. Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve.* 23(4): 453-477
- (7) Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, Takashima H, Watanabe M, Watanabe O, Fukata M. 2013. Autoantibodies to Epilepsy Related LGI1 in Limbic Encephalitis Neutralize LGI1-ADAM22 Interaction and Reduce Synaptic AMPA Receptors. *J Neurosci.* 33(46): 18161-18174
- (8) Hülsbrink R, Hashemolhosseini S. 2014. Lambert-Eaton myasthenic syndrome - Diagnosis, pathogenesis and therapy. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* Jul 4; *Clin Neurophysiol.* 125(12): 2328-2336
- (9) Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, Ramió Torrentà L, Graus F. 2008. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 131(10): 2553-2563

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

Club de la Société

Présentation et objectifs du Club scientifique de la Société des Neurosciences « Eye-tracking et autisme »

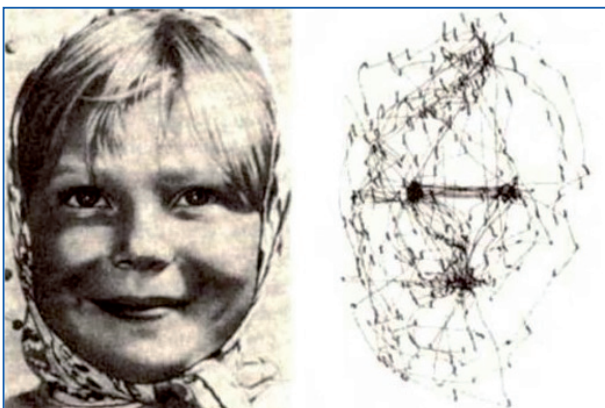
| PAR JOËLLE MARTINEAU¹, NADIA HERNANDEZ¹,
JULIE BRISSON²

Les membres du Club se réuniront le 23 mai 2016 à Tours dans le cadre des 2^e Journées thématiques de la Société des Neurosciences qui auront lieu à Tours les 24 et 25 mai 2016 sur le thème « Neuro-plasticité cérébrale ».

L'oculométrie regroupe un ensemble de techniques permettant d'enregistrer les mouvements oculaires. Couplées à la pupillométrie, ces techniques sont actuellement utilisées dans des domaines variés tels que la psychologie, la psycholinguistique, et connaissent un essor considérable dans le domaine des neurosciences et de la physiologie.

Les premières méthodes de traquage oculaire ont vu le jour au XIX^e siècle. Ainsi, dès 1879, l'ophtalmologue français JAVAL s'est rendu compte que la lecture n'était pas un processus linéaire et sans à-coups, mais plutôt une succession d'arrêts rapides, plus tard appelés fixations. Le premier traqueur oculaire fut construit par DELABARRE en 1898. Dans les années 1950, le psychologue russe YARBUS apporta une contribution non négligeable au domaine, montrant notamment la relation entre la localisation des fixations oculaires et les intérêts du participant (figure). Les recherches se développèrent rapidement et JUST et CARPENTER (1984) proposèrent la théorie « eye-mind », dans laquelle ils réaffirment une forte corrélation entre la région regardée et la pensée du participant.

La pupillométrie s'est développée parallèlement. HESS et POLT présentaient des images à des participants pour regarder les variations de leurs pupilles. Ils se sont rendus compte que la dilatation des pupilles reflétait une excitation, un intérêt ou encore une augmentation de la charge cognitive (exemple difficulté d'une multiplication).



Pattern cyclique d'exploration visuelle de visages (ici "Girl from the Volga"), sans instructions pendant 3 min (Yarbus, 1967).

Dans le domaine de l'autisme, ces techniques non invasives sont maintenant utilisées afin d'améliorer les stratégies diagnostiques et thérapeutiques grâce à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et psychologiques qui sous-tendent les symptômes observés. Malgré leur intérêt et l'utilisation croissante de ces techniques, elles demeurent extrêmement complexes et reposent encore majoritairement sur une expertise qui est développée localement et encore peu partagée. Plusieurs équipes françaises, sous l'impulsion des équipes de Tours (UMR Inserm U930, équipe autisme) et d'Amiens (Université de Picardie Jules Verne), se sont regroupées en un réseau informel. Plusieurs rencontres de ce « Club eye-tracking et autisme » ont eu lieu à Tours et à Paris et les chercheurs de la dizaine d'équipes présentes, dont de nombreux membres de la Société des Neurosciences, ont commencé à travailler ensemble, dans un climat de convivialité, sur les différents eye-trackers des équipes, ont mis au point des protocoles communs et ont discuté de leurs difficultés d'harmonisation des méthodes de mesures et d'analyse. Par ailleurs, une plateforme de travail collaboratif (partage d'outils méthodologiques, forum de discussion...) a été mise en place.

Les objectifs de ce club scientifique affilié à la société des neurosciences sont de :

- créer un réseau national de chercheurs travaillant sur autisme et traquage oculaire ;
- créer un lieu d'échanges et d'harmonisation des différentes pratiques scientifiques en lien avec ces technologies (types de matériel, méthodes de recueil de données, nature et qualité des préceptes utilisés, finesse d'analyse de variables, mise en place de guides pratiques pour utiliser l'oculométrie et la pupillométrie...);
- mettre en place des protocoles communs dans le cadre de collaborations nationales sur le thème de l'autisme (dépistage, intervention, fonctionnement atypique...);
- bénéficier d'une visibilité nationale et internationale (organisation de colloque sur le thème autisme et traquage oculaire, interventions dans des colloques internationaux, recherche de financements).

joelle.martineau@univ-tours.fr

¹Inserm u930, Tours
²Université de Rouen

Semaine du Cerveau

Semaine du Cerveau 2015 Seizième édition réussie !



| PAR ROLAND SALESSE



ROLAND SALESSE

Qu'on me permette une réflexion « d'ancien combattant » de la recherche. J'ai été recruté à l'INRA au début des années 1970. À cette époque, la croyance au « progrès » était largement partagée et la légitimité de la recherche absolument pas mise en cause. Les « anciens » regrettent cette période où

l'on pouvait travailler sans trop de rapports administratifs, avec un sentiment de liberté absolue, bref « faire de la recherche ». C'était l'époque des centrales nucléaires, des autoroutes et du lancement d'Airbus, de la biologie moléculaire naissante. La recherche ne coûtait pas forcément très cher et peu de chercheurs « descendaient » dans l'arène sociale (on a parlé de la « tour d'ivoire » des chercheurs). Les temps ont beaucoup changé ; foin de la nostalgie ! Les activités de médiation scientifique sont désormais explicitement prises en compte dans l'évaluation des scientifiques et nous sommes contraints de quêter dans les appels d'offre les crédits qui nous manquent, tandis que les filières longues de la recherche recrutent moins de jeunes. Du « côté de la société », on manifeste moins de confiance dans la science et les gens deviennent méfiants à l'égard de la notion de « progrès ».

Dans ce nouveau contexte, au-delà du plaisir ou de la passion pour notre métier et pour le partage des connaissances, avons-nous suffisamment pensé que ces activités sont également un geste social et politique ?

Lorsque nous participons à la Semaine du Cerveau, je dirais qu'il y a trois objectifs :

- diffuser des connaissances validées et partager les questionnements
- faire entrer la culture scientifique dans la culture générale, commune à nos concitoyens et à nos élus
- en retirer des bénéfices sous forme de moyens pour la recherche.

C'est pourquoi nous ne pouvons que nous réjouir du succès croissant de la Semaine du Cerveau. La 16^e édition a atteint, voire dépassé, le niveau de fréquentation de 2014, avec plus de 36000 participants. Nous avons encore une fois mobilisé plus de 700 bénévoles et de nouvelles villes nous ont rejoint. Des collègues belges ou suisses viennent nous consulter pour organiser leurs événements.

La Société des Neurosciences poursuit son partenariat fructueux avec nos organismes de recherche, qui soutiennent en subventions et (beaucoup) en nature la Semaine du Cerveau, et avec le magazine Cerveau & Psycho. La Société a également en 2015 signé une convention avec Universcience pour le partage et la diffusion des connaissances en neurobiologie. Enfin, la Société et la Fédération de la Recherche sur le Cerveau (FRC) sont en train de faire évoluer le partenariat de façon plus dynamique.

Comme je l'écrivais déjà l'an dernier, l'investissement de ces dernières années paie : les médias nous contactent bien avant la Semaine pour s'informer des contenus et préparer des émissions. C'est pour cela que nous demandons aux comités d'afficher leur programme le plus tôt possible.

C'est donc avec grand plaisir que, au nom de la Société des Neurosciences, je remercie tous nos collègues, et tous ceux qu'ils ont entraînés dans cette aventure !

Je souhaite que le cru 2016 vienne à nouveau récompenser nos efforts.

roland.salesse@societe-neurosciences.fr



Tours



Grenoble

Dates 2016 : 14-20 mars
www.semaineducerveau.fr/2016/



Congrès biennal

12^e Colloque, Montpellier mai 2015

| PAR MICHEL DESARMENIEN

Un des événements majeurs de la vie de la Société est le colloque bisannuel, un moment privilégié au cours duquel les neuroscientifiques Français se rencontrent, présentent les grandes avancées de notre discipline et discutent de leurs résultats en direct, autour de symposiums et posters. Cet événement est important pour tous et surtout pour les jeunes chercheurs, doctorants et post-doctorants, avides de faire connaître leurs travaux et de se faire connaître au sein de la communauté.

Cette année, le colloque a été organisé à Montpellier, dans le très bel espace du Corum en cœur de ville, du 19 au 22 Mai. Le programme préparé à partir des propositions des adhérents de la Société reflète le dynamisme des neurosciences Françaises. L'ouverture à l'international était parmi les enjeux et le colloque 2015 a été organisé en partenariat avec les scientifiques Sud

Américains : Brésil, Argentine, Chili et Uruguay. Dix conférences plénières, données par des chercheurs principalement Français ou Sud-Américains, ont fait le point sur l'avancée des connaissances dans divers domaines, du rôle de la neurogenèse adulte en séance d'ouverture au contrôle des comportements sociaux en clôture. 21 symposiums

spécialisés et près de 500 posters ont couvert tous les aspects de la recherche actuelle en Neurosciences.

Ce colloque était, comme à l'accoutumée, grandement ouvert aux jeunes chercheurs qui ont bénéficié de tarifs préférentiels et pour lesquels la Société a alloué 32 soutiens *Jeunes chercheurs*. Ils ont aussi pu trouver sur le site un lieu d'information sur le métier de la recherche et le monde de l'entreprise. Plusieurs événements se sont tenus en amont du colloque. Un atelier de recherche translationnel sur le thème de la maladie de Parkinson a été organisé par Hamid Benazzouz avec le soutien financier d'Aviesan. Cet atelier a réuni une centaine de participants médecins et scientifiques au sein des locaux historiques de la Faculté de Médecine de Montpellier. La traditionnelle journée des Clubs affiliés à la Société des Neurosciences s'est déroulée la veille de l'ouverture du colloque. Six Clubs, regroupant plus de 300 participants se sont réunis pour une journée de présentations scientifiques et discussions. Le regroupement des Clubs sur un site unique de la Faculté de Médecine a facilité les échanges entre ces différents groupes qui se côtoient rarement. À noter également le symposium Satellite « Molecular basis of memory » organisé par trois jeunes chercheuses de l'IGF de

Montpellier, qui a proposé un programme de très bonne qualité alliant conférenciers internationaux, nationaux et locaux. Bien entendu, une conférence grand public a été organisée et Bruno Poucet (Marseille) a fait une magnifique conférence intitulée « Y-a-t'il un pilote dans le cerveau ? »

Les objectifs du colloque : permettre aux scientifiques de se rencontrer et de tisser les liens indispensables à la recherche scientifique, faire connaître les neurosciences françaises à l'étranger, permettre aux jeunes neuroscientifiques de présenter leurs travaux devant un public large et de se faire connaître, aider les clubs à se réunir dans un cadre agréable et favorable aux échanges, faire le lien entre recherche fondamentale et clinique, ont été atteints.

De plus, la convivialité était de mise, nous avons pu découvrir

les problèmes posés à nos rongeurs favoris sur le stand « des souris et des hommes » et la soirée de gala, donnée dans le cadre magnifique du musée Fabre de Montpellier, a été un succès.

J'ai pris plaisir, malgré le stress et les multiples interrogations, à organiser ce colloque avec mes collègues montpelliérains. À ce titre, je voudrais dire :

- Merci au Conseil d'administration de la Société pour m'avoir fait confiance. Et merci au Bureau, toujours réactif et encourageant.
- Merci au secrétariat de la Société, en particulier Clémence toujours présente et efficace.
- Merci aux sponsors institutionnels, académiques et privés, qui ont permis la réalisation de cet événement.
- Merci à ceux qui m'ont aidé pour monter et animer ce colloque (ils se reconnaîtront).
- Merci aux jeunes neuroscientifiques Montpelliérains qui ont activement participé à la logistique et à la bonne ambiance du colloque.
- Merci aux participants qui ont apporté l'essence du colloque, c'est-à-dire la science. Et dommage à ceux qui ne sont pas venus, ils ont raté quelque chose...
- Et à tous les membres de la Société, profitez de cette opportunité, allez aux colloques, aux journées thématiques, participez à la Semaine du Cerveau ! La science vit de sa communication, plus la Société est forte et mieux elle peut défendre notre discipline.



mdesarmenien@igf.cnrs.fr

Lecture Alfred Fessard



Antoine Triller

| PAR CHRISTOPHE MULLE

La Lecture Alfred Fessard 2015 a été donnée par Antoine Triller au cours du 12e Colloque de la Société, à Montpellier.

Antoine Triller directeur de recherche à l'Inserm, membre de l'Académie des Sciences, a remis il y a longtemps ses habits de médecin pour le plaisir des formes et des images comme ses maîtres neuroanatomistes. Sa formation de médecin s'accompagne de solides études scientifiques dans le laboratoire du neurophysiologiste-clinicien Jean Scherrer, à la Pitié Salpêtrière, puis avec Henri Korn. Dès 1981 à l'Institut Pasteur, en travaillant sur la cellule de Mauthner, Antoine Triller s'intéresse aux mécanismes intimes des synapses et des molécules qui les composent par le prisme de l'anatomie. Il développe la morphologie ultrastructurale sous le magistère de Constantino Sotelo, un grand neuroanatomiste du cervelet. Son parcours d'afficionado de la synapse s'est toujours accompagné d'un fort engagement pour le développement de technologies originales, souvent en partenariat avec des physiciens. En 1985, il observe en microscopie électronique que les récepteurs de la glycine sont concentrés en face des zones de libération des vésicules synaptiques. C'était alors la première localisation ultrastructurale d'un récepteur dans le système nerveux central. Cela nous paraît classique aujourd'hui, mais combiner de manière quantitative la microscopie électronique et l'immunomarquage dans le système nerveux n'allait pas de soi. Antoine Triller nous a apporté un peu d'incertitude aussi, sur les notions bien ancrées d'unicité synaptique, avec une seule paire neurotransmetteur/récepteur par synapse, en démontrant la possibilité d'une co-transmission impliquant deux transmetteurs classiques, la glycine et le GABA. Dans son laboratoire de l'École Normale Supérieure, il réoriente ses activités vers l'étude des mécanismes qui contrôlent le recrutement et le trafic des récepteurs dans la synapse. Il participe à une décennie très féconde de la biologie des synapses, suite à l'identification de nombreux récepteurs et de leurs partenaires synaptiques. Beaucoup se sont engouffrés avec succès dans l'étude des mécanismes de la dynamique et la plasticité des synapses glutamatergiques. Antoine Triller a apporté une vision originale en poursuivant une route moins empruntée, celle des récepteurs du GABA et de la glycine, et en combinant son expertise unique de microscopiste avec les données émergentes de la biologie cellulaire. Avec Sabine Levi, il montre que la nature du système de neurotransmetteur détermine le type de récepteur s'accumulant dans la densité postsynaptique, les molécules d'échafaudage postsynaptiques

n'étant pas suffisantes par elles-mêmes pour la formation de domaines riches en récepteurs. Avec Claudia Racca, il démontre par la microscopie électronique la présence dans les dendrites d'ARN messagers codant pour une sous-unité des récepteurs de la glycine, associés à des organelles sous-synaptiques, constituant la micromachinerie indispensable à la synthèse rapide et l'insertion de ces récepteurs dans les synapses. Il s'agit là d'une possibilité originale donnée aux mécanismes de la plasticité synaptique de contrôler rapidement la quantité de protéines synaptiques.

En 2001, avec son ami Daniel Choquet à Bordeaux, il passe à une imagerie dynamique des molécules synaptiques : une série de raffinements technologiques les aident à démontrer que les récepteurs des neurotransmetteurs sont en perpétuel équilibre entre sites synaptiques et extrasynaptiques. Associé à des physiciens tel Maxime Dahan, il développe et popularise l'usage des « quantum dots » pour la neurobiologie dans un article considéré par le journal Science comme une des percées technologiques majeures de l'année 2003. Antoine Triller a été particulièrement productif dans la mise en lumière des mécanismes de l'adressage, de la stabilisation et de la plasticité des récepteurs inhibiteurs. En parallèle, il analyse la dynamique des récepteurs avec un formalisme dérivé de la mécanique statistique, reliant la stochasticité des processus moléculaires à la variabilité de la transmission synaptique.

Dès le début des années 2000, Antoine Triller a joué un rôle majeur dans l'évolution de la recherche en neurosciences à Paris, en particulier comme directeur de l'Institut de Biologie de l'École Normale Supérieure. Il y a complètement réorganisé la recherche en favorisant l'indépendance intellectuelle et économique des équipes. A travers la Fondation Pierre-Gilles de Gennes et le labex Memolife, il encourage la fertilisation mutuelle entre biologie, physique et chimie. Sous l'impulsion de Christian Bréchet, il a lancé l'École de l'INSERM avec Philippe Ascher et Jean Claude Chottard qui offre un cursus scientifique aux meilleurs des étudiants du cursus médical, ce qui les incite à tenter l'aventure de la recherche scientifique.

La Lecture Alfred Fessard 2015 nous a donné une nouvelle démonstration de son art de surprendre et de son esprit brillant, brassant les concepts et les techniques bien au-delà des synapses !

christophe.mulle@u-bordeaux.fr

Assemblée générale

Assemblée Générale 2015

L'Assemblée Générale de la Société des Neurosciences (SN) s'est tenue le 21 mai au cours du 12^e Colloque à Montpellier sous la présidence de Christophe Mulle. L'Assemblée Générale a réuni environ 200 personnes, la séance comprenait deux parties : le rapport moral du Président, le rapport financier du Trésorier.



I. RAPPORT MORAL *par Christophe Mulle*

I.1. - Organisation de manifestations scientifiques

- I.1.1 - Colloque biennal - Montpellier
- I.1.2 - Journées thématiques de la SN
- I.1.3 - Soutiens aux autres manifestations scientifiques et parrainage
- I.1.4 - Soutien aux clubs

I.2 - Partenariats avec les autres sociétés et institutions

- I.2.1 - ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie
- I.2.2 - Société Française de Neurologie
- I.2.3 - Autres Sociétés (Société Française Neurovasculaire, Société de Neuroendocrinologie)

I.3 - Promotion et défense de la recherche en neurosciences

- I.3.1 - Comité des experts ITMO
- I.3.2 - Projet de création d'un Conseil Français du Cerveau
- I.3.3 - Stand Neuroscience in France, Washington
- I.3.4 - Actions grand public

I.4 - Communication

- I.4.1 - Site internet
- I.4.2 - Plaquette et kakemono
- I.4.3 - La Lettre des Neurosciences

I.5 - Actions pour les jeunes chercheurs

- I.5.1 - Journées « réussir avec une thèse en neurosciences »
- I.5.2 - Soutiens aux jeunes chercheurs

I.6 - Relations avec le public

- I.6.1 - Semaine du Cerveau
- I.6.2 - Partenariat avec la FRC
- I.6.3 - Pages internet pour le grand public
- I.6.4 - Partenariat Cerveau et Psycho
- I.6.5 - Partenariat avec Universciences

I.7 - Relations internationales

- I.7.1 - Relations avec la FENS et l'IBRO
- I.7.2 - Relations avec les pays du Sud de la Méditerranée, du Moyen-Orient
- I.7.3 - Relations avec l'Amérique du Sud : le GDRI NeuroFrames

II. RAPPORT FINANCIER *par Abdelhamid Benazzouz*

II.1 - Compte de résultat au 31/12/2014



De gauche à droite, C. Léna, C. Rampon, J.-A. Girault, C. Mulle, V. Crépel, A. Benazzouz.

I. RAPPORT MORAL par Christophe Mulle

La Société des Neurosciences (SN) comprend actuellement 2319 membres, dont 556 étudiants. Elle représente l'ensemble des chercheurs en France qui font avancer la recherche fondamentale et clinique sur le système nerveux, à tous les niveaux de complexité. Je présente ici les activités de la SN au cours de l'année 2014.

I.1. Organisation de manifestations scientifiques

I.1.1 - Colloque biennal : 12^e Colloque, Montpellier

Le Colloque biennal est un rendez-vous incontournable des neurosciences françaises, une occasion unique d'échanges entre des chercheurs de toutes disciplines fondamentales et appliquées à tous les niveaux de complexité du système nerveux normal et pathologique. Le Colloque biennal a été pendant longtemps une source de retombées financières importantes pour la SN, qui nous permettait de soutenir nombre de nos missions. La situation moins florissante, avec en particulier un recul des subventions publiques et privées, nous oblige à la réflexion. L'organisation du Colloque biennal (12^e Colloque à Montpellier), nécessite un long travail de préparation. C'est un travail important qui repose sur le Conseil d'administration en coordination avec le Comité d'accueil local et le Secrétariat de la Société des Neurosciences. Je remercie ici Michel Desarménien, Président du Comité d'accueil pour son investissement. Le partenariat à long terme avec la société K.I.T. Group, qui assure la logistique de l'organisation du Colloque, rend cette préparation beaucoup plus professionnelle, en particulier, dans la gestion des inscriptions et des résumés, pour l'organisation pratique avec le Centre de Congrès et dans les relations avec les exposants.

Le CA de la SN assure en amont l'organisation scientifique, la sélection des orateurs et des symposiums proposés par les membres de la Société.

On ne doit pas se cacher que le modèle et le contenu du Colloque ne satisfont pas complètement certains d'entre nous. Des critiques qui sont émises reposent sur le sentiment que certaines disciplines ne sont pas suffisamment représentées, ou questionnent l'intérêt d'un colloque national en marge des grands colloques internationaux, d'autres concernent le coût que cela représente dans la situation budgétaire difficile actuelle.

L'intérêt est cependant réel, pour la cohésion de notre communauté, pour la qualité des échanges scientifiques, pour l'expérience que cela représente pour les jeunes chercheurs en formation et pour les liens qu'ils pourraient tisser avec le monde de l'entreprise privé, pour l'opération de grande visibilité nationale que cela représente. Nous sommes convaincus qu'il est donc essentiel qu'un tel événement national existe en parallèle du Forum européen les années paires. Nous devons trouver des pistes, avec l'aide de tous les membres, pour en améliorer l'attractivité : rôle renouvelé du Conseil d'administration (CA) dans la définition des symposiums, place accrue pour les jeunes chercheurs, meilleure intégration des sociétés thématiques partenaires, ...

I.1.2 - Journées thématiques de la Société des Neurosciences

Le CA de la SN a souhaité faire évoluer la formule des Journées Alfred Fessard, qui se tenaient les années paires depuis 2006. La motivation principale de ce changement tient au constat que l'organisation du colloque biennal n'était possible que dans des villes ayant une masse critique suffisante de laboratoires de recherche en Neurosciences, comme Marseille, Montpellier, Lyon ou Bordeaux. Les communautés locales moins grandes mais tout autant dynamiques n'avaient pas l'opportunité de proposer un événement d'envergure national en neurosciences.

Le CA a donc décidé d'organiser ces Journées Thématiques, les années paires. Les premières Journées thématiques ont été organisées à Lille les 19 et 20 mai 2014 sur la thématique des « Perturbations métaboliques dans les maladies neurologiques et mentales ». Nous avons accueilli 190 participants pour un contenu scientifique très relevé dans une excellente atmosphère. Vincent Prévot et Luc Buée ont présidé ces journées thématiques et en ont assuré le succès qui témoigne de la vitalité de la recherche en neurosciences à Lille. Je remercie chaleureusement les Lillois qui ont participé à cet événement.

Au cours de ces journées, notre collègue Patrick Chauvel a donné la Lecture Alfred Fessard 2014, excellente conférence qui retraçait de manière très convaincante les multiples allers et retours entre recherche clinique sur l'épilepsie et neurophysiologie qui caractérisent son travail.

L'appel à proposition lancé à l'automne pour les secondes Journées thématiques en avril 2016 a obtenu deux très bonnes candidatures. Le CA a sélectionné la proposition de Tours en association avec Poitiers, présentée par Yves Tillet et Sylvie Chalon avec pour thématique « Plasticité cérébrale, de la recherche fondamentale à la clinique ».

I.1.3 - Soutien aux autres manifestations scientifiques et parrainage

En 2014, la SN a contribué aux manifestations suivantes :

- École d'été de recherche translationnelle en neurosciences qui a eu lieu du 18 au 21 septembre 2014 au Château de Suduirau, organisée par l'ITMO avec le soutien de la SN. L'objectif est de familiariser les futurs neurologues et psychiatres avec les concepts de la recherche en Neurosciences, et de susciter leur intérêt pour leur carrière future.
- « Journées des nouveautés de la recherche clinique » organisées par la Société Française de Neurologie. La Société Française de Neurologie a invité la SN à organiser un symposium conjoint (17-18 janvier 2014, Paris) et a invité Philippe Vernier pour une Conférence plénière. Ce partenariat a été repris pour les Journées de janvier 2015 avec l'organisation d'un symposium « Médecine régénérative et neurologie », et deux conférences plénières données par Claire Rampon et Valérie Crépel.
- Congrès FEBS-EMBO 2014 du 30 août au 4 septembre, organisé à l'occasion du centenaire de la Société Française de Biochimie et de Biologie Moléculaire (SFBBM) et du cinquantenaire des deux grandes organisations européennes

Assemblée Générale

de la discipline, la FEBS et l'EMBO. Le congrès FEBS-EMBO 2014 a rassemblé à Paris 2500 chercheurs, de haut niveau ou jeunes scientifiques, dans le but de présenter les dernières découvertes scientifiques du domaine des sciences du vivant. La SN a été co-organisatrice de l'événement, pour le volant biologie cellulaire et moléculaire des neurosciences.

1.1.4 - Soutien aux clubs

La SN souhaite que le nouveau site internet soit l'occasion pour ces clubs, de promouvoir la communication et l'animation à travers leur propre page Internet.

1.2 - Partenariats avec les autres sociétés et institutions

1.2.1 - ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie (voir ci-dessous)

1.2.2 - Société Française de Neurologie

La SN a des relations privilégiées avec la Société Française de Neurologie avec laquelle plusieurs actions communes ont été entreprises, notamment pour les JNRC (Cf ci-dessus) et pour la création d'un « Conseil Français de la Recherche sur le Cerveau ».

1.2.3 - Autres Sociétés (Société Française Neurovasculaire, Société de Neuroendocrinologie)

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

1.3 - Promotion et défense de la recherche en neurosciences

1.3.1 - Comité des experts ITMO

La complémentarité et la coordination des rôles de la SN et de l'ITMO sont essentielles pour défendre et soutenir efficacement la politique en faveur des neurosciences auprès des Établissements de Recherche et d'Enseignement. L'ITMO, en partenariat avec la Société Française de Neurologie, organise des écoles d'été pour les internes en neurologie et psychiatrie. Les ateliers de recherche translationnelle organisés par la SN reçoivent le soutien de l'ITMO. La SN et l'ITMO sont associés pour la promotion des Neurosciences en France avec le stand de la Sfn.

1.3.2 - Projet de création d'un Conseil Français du Cerveau

La SN est à l'initiative de discussions avec la l'EBC (European Brain Council) pour la création d'un Conseil Français du Cerveau. Le Conseil Français du Cerveau, ou « French Brain Council » est une structure en cours de formation comprenant initialement la Société Française de Neurologie, l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie et la fondation Fondamentale. Ce sera une structure souple et informelle, temporaire, multidisciplinaire, affiliée à l'European Brain Council. Il sera composé des organisations nationales qui couvrent les

différents secteurs d'intérêt pour l'étude du cerveau normal ou pathologique : neurologie, neurochirurgie, psychiatrie, recherches en neurosciences, associations de patients, industries pharmaceutiques ou biotechnologies. Alignées avec les missions de l'European Brain Council, ses missions seront de porter d'une seule voix les préoccupations et revendications de tous ceux qui sont intéressés à divers titres par la recherche sur le cerveau et ses applications. Cette structure permettra de prendre directement contact avec les décideurs politiques au niveau national et au niveau européen.

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

1.3.3 - Stand Neuroscience in France, Washington

La SN représentée par Valérie Crépel, et Marie-Louise Kemel pour l'ITMO, l'École des Neurosciences de Paris (ENP) et l'Ambassade de France ont tenu un stand commun lors du congrès annuel de la Society for Neuroscience (novembre 2014) à Washington. Ce stand a été un franc succès puisqu'il a été visité par plus de 800 personnes, en majorité des jeunes chercheurs n'habitant pas en France. Cette opération permet de présenter les différents centres de recherche et les formations en neurosciences en France ainsi que d'informer les jeunes chercheurs sur les possibilités de recrutement. Ce stand est une vitrine très efficace des neurosciences françaises et l'opération sera renouvelée à Chicago en 2015 avec le soutien de tous les centres de recherches qui souhaitent se faire connaître.

1.3.4 - Actions grand public (voir ci-dessous)

1.4 - Communication

1.4.1 - Site internet

La refonte du site internet est un chantier important du CA. Un groupe de travail a été mis en place pour proposer une évolution compatible avec nos missions, les nouvelles possibilités techniques et les nouveaux modes de communication. Le groupe de travail et le secrétariat de la SN ont établi un cahier des charges détaillé qui comprend des aspects techniques mais aussi plus fondamentaux sur ce que l'on souhaite faire de ce site, par exemple avec la mise en place d'un comité éditorial pour faire vivre les pages du site.

Trois sociétés ont répondu à un appel d'offres et ont présenté leurs projets. Après audit des candidatures, la société « OnlineCreation, ONLC » a été retenue. Une graphiste (Lisa Laprade, Sugar Full) a été mandatée pour définir la charte graphique. ONLC travaille depuis le début de l'année pour mettre en place ce nouveau site, avec une implication importante du Secrétariat et du Bureau. Une version du site

beta est présentée lors de l'AG. L'ouverture est prévue à l'automne 2015.

Notre objectif est que ce site renouvelle complètement les relations des membres avec la Société des Neurosciences, et qu'il puisse devenir un outil de communication incontournable des chercheurs en neurosciences en France, au-delà des disciplines, des rattachements administratifs et de la géographie.

1.4.2 - Plaquette et kakemono

Une nouvelle plaquette a été réalisée (Lisa Laprade, Sugar Full), pour mettre en valeur les missions et les forces de la SN, en particulier auprès de potentiels sponsors, avec un graphisme renouvelé et des messages plus clairs. Cette plaquette est disponible sur le site Internet et est reprise dans un kakémono pour les grandes manifestations.

1.4.3 - La Lettre des Neurosciences

La Lettre diffusée par voie électronique est téléchargeable sur le site de la SN. Le CA a renouvelé sa confiance à Yves Tillet comme responsable de la publication.

1.5 - Actions pour les jeunes chercheurs

Une des missions majeures de la SN est d'aider les jeunes chercheurs à trouver leur place dans la communauté, à les informer sur les carrières, et à participer à leur formation. Le Bureau Jeunes Chercheurs est placé sous la responsabilité de Clément Léna, membre du CA et d'Ingrid Bureau (Marseille) pour mettre en œuvre et promouvoir les activités à destination des étudiants en thèse, des post-doctorants et des jeunes chercheurs statutaires.

1.5.1 - Journées « Réussir avec une thèse en Neurosciences »

Sous l'impulsion de Clément Léna du Bureau des jeunes chercheurs de la Société, Daniela Popa (Paris), Etienne Herzog (Bordeaux) et Ingrid Bureau (Marseille) ont organisé trois journées intitulées « Réussir avec une thèse en Neurosciences » dans leurs villes respectives. Ces journées, destinées aux jeunes chercheurs (doctorants, post-doctorants), offraient une occasion de rencontre avec des docteurs en neurosciences ayant eu toutes sortes de parcours, ainsi qu'avec des acteurs du recrutement et du développement de la carrière des docteurs ; ces journées combinaient des présentations des intervenants, des tables rondes et des ateliers avec les participants. L'esprit était de ne pas opposer carrières académiques et non-académiques, mais plutôt de proposer des pistes de réflexion pour l'évolution de carrière de chacun. Un compte rendu est paru dans la Lettre des Neurosciences. Ces journées ont regroupé plus de 120 participants ; elles étaient gratuites pour les membres de la SN, et elles ont été l'occasion pour une soixantaine d'entre eux d'y adhérer et de la découvrir. Les retours étaient positifs, voire enthousiastes, ce qui suggère de reconduire cette activité en 2016.

1.5.2 - Soutiens aux jeunes chercheurs

De nombreuses actions de soutien existent depuis des années.

En 2014, la Société a décerné :

- 3 prix de thèse de 1000 euros. Les lauréats 2014 ont été : Julien Courtin, Fanny Langlet et Alexandre Parpaleix.
- 2 aides au retour de 1500 euros pour les jeunes neuroscientifiques français membres de la SN, pour aider à organiser leur retour en France après un séjour à l'étranger.
- En 2014, 35 étudiants ont bénéficié d'une aide financière de 500 euros pour participer au Forum de la FENS à Milan.
- des aides de 300 euros ont été allouées pour participer aux Journées Thématiques, et des aides au retour d'un montant de 1500 euros ont été également attribuées.

Les lauréats 2015 pour le Prix de thèse seront dévoilés à la fin de cette Assemblée. En partenariat avec la revue Cerveau et Psycho, nous avons souhaité assortir ce prix de la possibilité de travailler avec un professionnel de la médiation scientifique. Sous la supervision des journalistes de la revue et de sa Rédactrice en chef Cécile Lestienne. Ces trois lauréats travailleront avec Cerveau et Psycho pour produire un texte grand public autour de la thématique du travail de thèse qui a été primée.

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

1.6 - Relations avec le public

La SN a aussi pour mission de faire connaître la recherche sur le cerveau et de partager les dernières avancées dans ce domaine avec le plus grand nombre. C'est un domaine où la SN se professionnalise comme le démontre la qualité et le succès retentissant de la Semaine du Cerveau coordonnée par la SN. Le Bureau reçoit très régulièrement des sollicitations des médias sur différents sujets, et s'efforce d'identifier les meilleurs intervenants pour répondre aux questions des journalistes. Le nouveau site internet devrait faire la place belle pour une page à destination du grand public.

1.6.1 - Semaine du cerveau

En 2014, la Semaine du Cerveau, a été organisée dans plus de trente villes en France grâce à une mobilisation remarquable de bénévoles dans les différentes villes. La couverture presse et médiatique nationale et locale progresse grâce à l'investissement de Roland Salesse avec l'aide d'Alexia Belleville de l'Agence de communication Marseille Conseil. Cet événement monte en puissance d'année en année. Le mérite doit en revenir à la SN qui depuis des années rassemble et organise, et démontre là son rôle de structure incontournable quand il s'agit de partage de savoir entre chercheurs en neurosciences et grand-public. C'est une autre mission essentielle de la Société, et plus l'évène-

Assemblée Générale

ment gagne en notoriété et en qualité d'organisation, plus ses membres sont encouragés à y participer.

I.6.2 - Partenariat avec la FRC

La Semaine du cerveau est suivie par la campagne de levée de fonds du Neurodon organisée par la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) qui regroupe la plupart des organisations de patients victimes de pathologies du système nerveux.

I.6.3 - Pages internet pour le grand public

À l'occasion de la refonte du site, la SN souhaite devenir un site de référence pour un grand public exigeant, souhaitant se tenir à jour des nouvelles avancées de la recherche sur le cerveau. Une grande partie des articles publiés dans la Lettre des Neurosciences, de grande qualité, seront mis en ligne. Nous nous devons aussi de participer aux débats vigoureux sur les liens entre neurosciences et questions sociétales, comme le font déjà des chercheurs éminents. Le site internet devra être un lieu moderne d'échanges et de réflexions sur ces questions.

I.6.4 - Partenariat avec Cerveau & Psycho

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

I.6.5 - Partenariat avec Universciences

Nous avons établi un partenariat avec Universciences (Présidente Claudie Haigneré). Dans le cadre de leurs missions respectives, Universcience et la SN ont établi un protocole d'accord pour coopérer et coordonner leurs actions dans les domaines de l'information scientifique et technique en Neurosciences et de valoriser la recherche en Neurosciences et ses résultats auprès du public.

I.7 - Relations internationales

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

I.7.1 - Relations avec la FENS et l'IBRO

La SN est membre de la « Federation of European Neuroscience Societies » (FENS) qui regroupe 32 sociétés nationales. Son président participe de droit aux réunions plénières

où sont discutées et décidées les actions de la FENS en termes de manifestations scientifiques européennes, de formation pour les chercheurs en neurosciences, les opérations grand public et les interactions avec d'autres sociétés comme la Society for Neuroscience. Par sa participation à la FENS, la SN exerce actuellement son influence principale auprès des institutions impliquées dans les politiques et financement de la recherche en Neurosciences (Commission et parlement européen, gouvernements...), en particulier par le biais de l'EBC en attendant la mise en place du Conseil Français du Cerveau.

Le conseil exécutif de la FENS a sollicité la SN pour soutenir la candidature de Paris pour l'organisation de la FENS en 2020. Ce travail important de préparation a suscité un grand enthousiasme de la part du Bureau de la SN avec la perspective de grands événements culturels autour du cerveau en 2020 à Paris. Le Conseil d'administration de la FENS a cependant élu Glasgow pour l'organisation du Forum de la FENS en 2020. Nous souhaitons pouvoir redéposer la candidature de Paris pour 2022.

I.7.2 - Relations avec les pays du Sud de la Méditerranée, du Moyen-Orient

Abdelhamid Benazzouz s'occupe plus particulièrement des relations avec les pays méditerranéens, un engagement déjà ancien de la SN. La SN a favorisé la venue de jeunes chercheurs du Sud de la Méditerranée, pour participer au colloque de Montpellier.

I.7.3. Relations avec l'Amérique du Sud : le GDRI NeuroFrames

La Société a attribué, en partenariat avec l'IBRO, des soutiens à de jeunes chercheurs Sud-Américains pour assister au Colloque de Montpellier. Ces quatre étudiants Sud-Américains profitent de leur venue en France pour visiter des laboratoires où ils pourront effectuer leur stage post-doctoral.

La SN brésilienne invite tous les ans un(e) neuroscientifique français à donner une Conférence plénière à l'occasion de leur congrès annuel, la conférence Denise Albe-Fessard (Valérie Castellani en 2014).

Une opération d'envergure est en cours de finalisation. Il s'agit du Groupement de Recherche international (GDRI) structuré autour des Sociétés de neurosciences de cinq pays, la France, le Brésil, l'Argentine, l'Uruguay et le Chili. Ce GDRI NeuroFrames aura pour mission de mettre en relation des laboratoires de ces différents pays avec la France et d'organiser des réunions et des actions de recherche conjointes. Le GDRI a été initié par le CNRS et l'INSERM sous l'impulsion de Daniel Shulz (Gif/Yvette) qui en a pris la coordination. Le GDRI est organisé autour des cinq Sociétés des Neurosciences, ce qui en fait l'originalité et pose quelques difficultés administratives. Plusieurs réunions ont eu lieu avec Dan Shulz et les tutelles pour établir les conventions de partenariat qui sont en cours de négociation, avant d'avaliser un soutien financier pour les quatre années à venir. Une première réunion de travail a eu lieu à Buenos Aires pour discuter concrètement des actions à mener, avec 7

représentants de la SN, dont son président et son vice-président. Ce GDRI est une opération importante de la SN qui pourrait démontrer là sa capacité à entraîner une partie de la communauté française des neurosciences dans une action internationale d'envergure.

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

II. RAPPORT FINANCIER par Abdelhamid Benazzouz

II.1 - Compte de résultat au 31/12/2014

RECETTES	161 983
Cotisations	104 601
Subventions	51 828
Résultat financier	5 554
CHARGES	215 414
Charges de fonctionnement	14 178
Papeterie - timbrage - téléphone	552
Maintenance informatique	696
Assurance	505
Cabinet comptable	2 440
Frais de déplacement	7 132
Frais de banque	761
Dotations aux amortissements et créances	2092
Frais de personnel	144 721
Fonctionnement	50 652
Activités	94 069
<i>Colloque biennal (32 924)</i>	
<i>Semaine du Cerveau (14 110)</i>	
<i>Journées thématiques (7 056)</i>	
<i>Prix et autres activités (14 110)</i>	
<i>Stand USA (7 055)</i>	
<i>Communication/publication (18 814)</i>	
Activités	56 515
Semaine du Cerveau	17 487
Stand USA	1 939
Journées jeunes chercheurs	3 276
Journées thématiques Lille	- 424
Conférence Albe Fessard Brésil	1 337
Soutiens jeunes chercheurs	28 600
Adhésion FENS	4 300
Charges de fonctionnement :	64 830
Activités :	150 584
RÉSULTAT	- 53 431

En 2014, la Société a décidé de reconduire l'ensemble de ses actions tout en portant une attention particulière au budget alloué aux différentes activités.

Le compte de résultat au 31 décembre 2014 montre que les recettes de la Société s'élèvent à 161 983 € contre 260 499 € en 2013. Cette diminution s'explique par la diminution du nombre d'adhérents, par le manque de régularité dans le paiement des cotisations et par la diminution des subventions.

Les recettes se ventilent de la façon suivante : 104 601 € de cotisations, 51 828 € de subventions et 5 554 € des résultats financiers de nos placements. Quant aux charges, elles restent à peu près stables par rapport à 2013, soit 215 414 €. Parmi celles-ci figurent les charges de fonctionnement qui s'élèvent à 14 178 € et celles liées aux activités propres de la Société à hauteur de 56 515 €. Les frais de personnels s'élèvent à 144 721 €. Nous noterons que les personnels employés par la Société des Neurosciences jouent un rôle charnière dans la vie de notre Société en consacrant 65 % de leur temps de travail à l'organisation des activités de l'association (colloques, journées scientifiques, journées jeunes chercheurs...) et 35 % à son fonctionnement (gestion administrative, gestion des cotisations, comptabilité, site web, ...).

Au total, la Société dégage en 2014 un résultat négatif de -53 431 € comparable au résultat de la précédente année sans congrès (2012 : résultat négatif de -67 649 €).

Les fonds propres de la Société s'élèvent à 678 889 € contre 732 319 € en 2013.

Pour 2014, il est à noter qu'un partenariat a été poursuivi avec la CASDEN/BPACA que nous remercions.

Afin de poursuivre nos activités futures et rétablir l'équilibre budgétaire, il est impératif de sensibiliser les membres à payer leurs cotisations et trouver de nouveaux partenaires financiers pérennes.

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

L'Assemblée Générale est levée à 15h30

Hommage

| PAR ANDRÉ CALAS



Avec Bernard DROZ (1930-2015), disparaît un pionnier des Neurosciences.

Sa formation scientifique et médicale précéda une triple carrière, d'abord en Médecine (Assistant à Paris, puis Agrégé d'Histologie à Angers), ensuite en Sciences comme professeur de Biologie Cellulaire à Paris VI (1968) avant son retour, en 1982, dans sa Suisse ancestrale

comme Directeur de l'Institut d'Histologie à Lausanne.

Bernard Droz a publié plus de cent articles sur les mécanismes de l'adaptabilité neuronale, et notamment sur les flux axonaux qu'il démontra dans le système nerveux central et périphérique par radioautographie en microscopie optique et électronique. Tous ceux qui ont appris cette technique dans son labo de Saclay gardent le souvenir d'un grand chercheur et d'un enseignant lumineux mais aussi d'un chrétien convaincu et engagé en faveur des plus démunis, notamment avec Amnesty International.

andre.calas@laposte.net

Soutiens Jeunes chercheurs

Prix de thèse

En 2015, la Société des Neurosciences a décerné trois prix de thèse pour l'année 2014. Nous félicitons les lauréats pour l'excellente qualité de leurs travaux et leur souhaitons beaucoup de succès pour la suite de leur carrière.

ELAINE ASTRAND



Real-time readout of neural contents in visual perception and selection in the non-human primate.

Directrice de thèse : Suliann Ben Hamed, L'institut des Sciences Cognitives, CNRS, UMR 5229.
Mél : elaine.astrand@gmail.com

CLÉMENCE BERNARD



Otx2-glycosaminoglycan interaction to regulate visual cortex plasticity

Directeur de thèse : Ariel Di Nardo, Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie (CIRB).
Mél : clemence.bernard@kcl.ac.uk

KEVIN RICHETIN



Modulation de la neurogenèse hippocampique adulte et récupération mnésique dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer

Directrice de thèse : Claire Rampon, Centre de Recherches sur la Cognition Animale-CRCA-CNRS UMR 5169.
Mél : k.richetin@gmail.com

Amérique du Sud et Afrique et Moyen-Orient

Lors du 12^e Colloque de la Société à Montpellier en mai 2015, des soutiens ont été décernés à de jeunes d'Amérique du Sud, Afrique et Moyen Orient pour faciliter leur participation au Colloque.



De gauche à droite, C. Mulle, A. Benazzouz, A. Tinakoua, W. Laabbar et A. Abbaou



De gauche à droite, C. Mulle, M. Escande, F. Agosti, M.B. Pardi, D. Shulz et F.M. Baidanoff

Stand « Neuroscience in France : from Education to Research », 17-21 octobre 2015, Chicago

La Société des Neurosciences, en partenariat avec l'ITMO Neurosciences, Sciences cognitives, Neurologie, Psychiatrie, l'INSERM, l'ENP et la Mission pour la Science et la Technologie de l'Ambassade de France aux États-Unis, a renouvelé l'organisation du stand « Neuroscience in France - From Education to Research » lors du congrès annuel des Neurosciences Américaines à Chicago. Comme l'an dernier, le stand a connu un très vif succès.



Les derniers titres des chercheurs de la Société des Neurosciences en librairie

Francis Eustache

POURQUOI NOTRE MÉMOIRE EST-ELLE SI FRAGILE ?
Éditions Le Pommier

«... La mémoire permet de conserver les informations du passé et de voyager dans le temps... »



William Rostène
Jacques Epelbaum

LE CERVEAU
Éditions Le Pommier

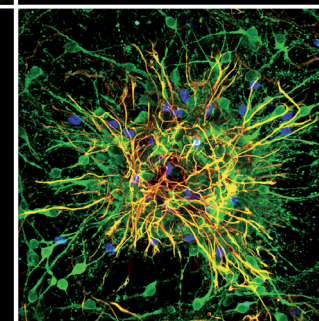
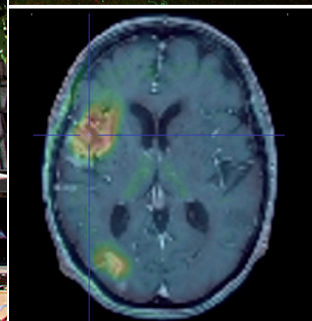
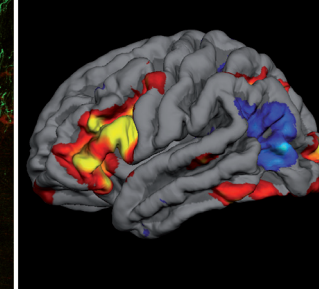
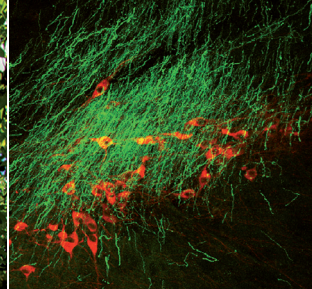
« Comment fonctionne le cerveau. Peut-il être malade ? Qu'est-ce qu'un neurone ?... »



Conseil d'administration

Depuis son élection au mois de mai 2015, le Conseil d'administration s'est réuni pour discuter de la vie de la Société. Voici les scores d'assiduité de ses membres.

- 1/1: K. Benchenane, E. Brouillet, Andrea Brovelli, J. Caboche, P. Durbec, J.-M. Edeline, G. Ferreira, A. Gaillard, S. Garel, P. Giacobini, J.-A. Girault, L. Kerkerian Le Goff, C. Lena, H. Marie, M.-P. Moisan, C. Rampon, F. Rassendren,
0/1: P. Apicella, A. Destexhe, S. Garel, M.C. Potier.



2^e JOURNÉES THÉMATIQUES

de la Société des Neurosciences



TOURS, 24•25 mai 2016
Amphi Thélème, Université François-Rabelais



PLASTICITÉ CÉRÉBRALE, DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE À LA CLINIQUE

■ **Lecture Alfred Fessard**
Geneviève Rougon (Marseille)

■ **Conférences plénières**
Frédérique Bonnet-Brilhault (Tours)
Hugues Duffau (Montpellier)
Luis Miguel Garcia-Segura (Madrid)
Hervé Platel (Caen)

■ **Symposiums**
Plasticité dans les systèmes neuroendocriniens
Plasticité au cours du développement et de l'âge adulte
Plasticité et vieillissement
Nouvelles approches d'imagerie pour l'étude de la plasticité

www.neurosciences.asso.fr